

Klinická farmakologie a farmacie

2019

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 33 | 2019

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Medication errors at intensive care units: nurses' knowledge and attitudes

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ A PŘI KOJENÍ

Principy farmakoterapie při kojení

Farmakoterapie v graviditě

Terapeutické monitorování léčiv v těhotenství

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v nefrologii

KAZUISTIKA

Prodloužení infuze oxacilinu u pacienta se stafylokokovou bakteriemií

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4 Pavlína Štrbová, Eleonora Dostálová, Karel Urbánek
Medication errors at intensive care units: nurses' knowledge and attitudes

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ A PŘI KOJENÍ

- 12 Tomáš Binder
Farmakoterapie v graviditě
- 20 Ivana Kacířová, Milan Grundmann
Terapeutické monitorování léčiv v těhotenství
- 24 Eva Jirsová
Principy farmakoterapie při kojení

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 30 Jiří Vlček, Sylva Bártlová, Iva Brabcová, Martin Doseděl, Hana Hajduchová, Aleš Kuběna, Josef Malý, Valérie Tóthová, Jan Vosátka
Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů
- 35 Věra Čertíková Chábová
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v nefrologii

KAZUISTIKA

- 39 Martin Vodička, Ilja Ryšavý
Prodloužení infuze oxacilinu u pacienta se stafylokokovou bakteriemií

Přípravek ZERBAXA® je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých:

-  **komplikované intraabdominální infekce,**
-  **akutní pyelonefritida,**
-  **komplikované infekce močových cest,**
-  **nozokomiální pneumonie (HAP),
včetně ventilátorové pneumonie (VAP).¹**

Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům týkajícím se vhodného použití antibakteriálních látek.¹

Přípravek Zerbaxa prokázal *in vitro* aktivitu proti izolátům Enterobacteriaceae produkujícím ESBL (β-laktamázy rozšířeného spektra) a proti multirezistentním (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*.²

Zkrácená informace o přípravku • Zerbaxa® 1 g/0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Složení: Jedna injekční lahvička obsahuje ceftolozanum sulfas ekvivalentní ceftolozanum 1 g a tazobactamum natricum ekvivalentní tazobactamum 0,5 g. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Přípravek Zerbaxa je indikován k léčbě infekcí u dospělých: komplikované intraabdominální infekce, akutní pyelonefritida, komplikované infekce močových cest, nozokomiální pneumonie (HAP), včetně ventilátorové pneumonie (VAP). Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům týkajícím se vhodného použití antibakteriálních látek. **Dávkování a způsob podání:** u pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min: komplikovaná intra-abdominální infekce (při podezření na anaerobní patogeny se má používat v kombinaci s metronidazolem): 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobactamu infuzí po dobu 1 hodiny každých 8 hodin, délka léčby 4 – 14 dnů, komplikovaná infekce močových cest, akutní pyelonefritida 1 g ceftolozanu/0,5 g tazobactamu infuzí po dobu 1 hodiny každých 8 hodin, délka léčby 7 dnů, nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie (při podezření či potvrzení, že se grampozitivní patogeny podílejí na infekčním procesu se má používat v kombinaci s antibakteriálním přípravkem účinným proti grampozitivním patogenům), 2 g ceftolozanu/1 g tazobactamu, infuzí po dobu 1 hodiny každých 8 hodin, délka léčby 8 – 14 dnů. Starší pacienti (≥ 65 let věku) není nutná žádná úprava dávkování vzhledem k samotnému věku. Porucha funkce ledvin: U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (odhadnutá clearance kreatininu [CrCL] > 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění na hemodialýze se má dávka upravit podle doporučení uvedených v tabulce 2 plného znění Souhrnu údajů o přípravku Zerbaxa. Porucha funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** intravenózní infuze. Doba infuze přípravku Zerbaxa je 1 hodina pro všechny dávky. Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním - viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku Zerbaxa. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, hypersenzitivita na jakýkoliv cefalosporinové antibakteriální látky, závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoliv typ beta-laktamové antibakteriální látky (např. peniciliny nebo karbapenemy). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Hypersenzitivní reakce: jsou možné závažné a přelíčitelné fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce. Jestliže se v průběhu léčby ceftolozanem/tazobactamem objeví závažná alergická reakce, má se podávání léčivého přípravku ukončit a mají se přijmout vhodná opatření. Pacienti s anamnézou hypersenzitivity na cefalosporiny, peniciliny nebo jiné beta-laktamové antibakteriální látky, mohou být také hypersenzitivní na ceftolozan/tazobactam. Kombinace ceftolozan/tazobactam je kontraindikována u pacientů s hypersenzitivitou na ceftolozan, tazobactam, nebo cefalosporiny. Kombinace ceftolozan/ tazobactam je kontraindikována u pacientů se závažnou hypersenzitivitou (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na jakýkoliv typ beta-laktamové antibakteriální látky (např. peniciliny nebo karbapenemy). Ceftolozan/tazobactam se má používat u pacientů s jakýmkoli jiným typem hypersenzitivní reakce na peniciliny nebo jakýkoli jiný typ beta-laktamové antibakteriální látky v anamnéze. Účinky na funkci ledvin: Při léčbě ceftolozanem/tazobactamem bylo pozorováno u pacientů snížení funkce ledvin. **Porucha funkce ledvin:** Dávka ceftolozanu/tazobactamu má být upravena na základě funkce ledvin - viz tabulka 2 plného znění Souhrnu údajů o přípravku Zerbaxa. V klinických studiích účinnost ceftolozanu/tazobactamu byla nižší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání s těmi, kteří měli normální nebo mírně zhoršenou funkci ledvin na počátku. Pacienti s poruchou funkce ledvin při zahájení léčby mají být monitorováni častěji pro případné změny ve funkci ledvin v průběhu léčby a dávka ceftolozanu/tazobactamu má být upravena podle potřeby. **Omezení klinických údajů:** Pacienti, kteří jsou imunosuprimováni, a pacienti s těžkou neutropenií byli vyloučeni z klinických studií. **Kolitida vyvolaná Clostridium difficile:** při léčbě ceftolozanem/tazobactamem byla hlášena kolitida a pseudomembranózní kolitida spojená s antibakteriální léčbou. Závažnost těchto typů infekcí se může pohybovat od mírné po život ohrožující. Je nutné zvážit tuto diagnózu u pacientů, kteří mají v průběhu nebo po ukončení podávání ceftolozanu/tazobactamu průjem a zvažít ukončení léčby ceftolozanem/tazobactamem a přijetí podpůrných opatření spolu se zahájením specifické léčby proti Clostridium difficile. **Nečitlivé mikroorganismy:** Používání ceftolozanu/tazobactamu může podporovat přerůstání nečitlivých mikroorganismů. Objevily se superinfekce, které byly přijata vhodná opatření. Ceftolozan/tazobactam není aktivní vůči bakteriím produkujícím beta-laktamázy, které nejsou inhibovány tazobactamem. **Sérokonverze přímého antiglobulinového testu (Coombsův test)** a **potenciální riziko hemolytické anémie:** v průběhu léčby přípravkem Zerbaxa může dojít k výskytu pozitivního přímého Coombsova testu. V klinických studiích u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 0,2 %, u nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie byla incidence sérokonverze na pozitivní přímý Coombsův test 31,2 %. V žádné léčené skupině, u které se v klinických studiích vyskytl pozitivní přímý Coombsův test, nebyl během léčby žádný případ hemolýzy. **Obsah sodíku:** Jedna injekční lahvička ceftolozanu/tazobactamu obsahuje 10,0 mmol (230 mg) sodíku. Obsah jedné injekční lahvičky rekonstituovaný v 10 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (fyziologického roztoku) na injekci obsahuje 11,5 mmol (265 mg) sodíku. Nutné vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Dle údajů získaných v in vitro a in vivo studiích se neočekávají žádné významné interakce léčivých přípravků mezi ceftolozanem/tazobactamem a substráty, inhibitory a induktory enzymů cytochromu P450 (CYP). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: údaje nejsou k dispozici. Přípravek Zerbaxa se smí v průběhu těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a pro plod. Kojení: Není známo, zda se ceftolozan a tazobactam vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí být provedeno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Zerbaxa, na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro ženu. Fertilita: nebyla zkoumána. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest včetně pyelonefritidy byly nauzea, bolest hlavy, zácpa, průjem a pyrexie a měly převážně mírný nebo středně závažný charakter. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky ve vztahu k léčbě nozokomiální pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie byly průjem, zvýšená hladina alaninaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy a měly převážně mírný nebo středně závažný charakter. Další časté nežádoucí účinky: kolitida vyvolaná Clostridioides difficile, trombocytóza, hypokalemie, insomnie, úzkost, závrať, hypotenze, nauzea, průjem, zácpa, zvracení, bolest břicha, vyrážka, pyrexie, reakce v místě infuze, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení aminotransferáz, abnormální výsledek testu funkce jater, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení gammaglutamyltransferázy. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Velikost balení:** balení po 10 injekčních lahvičkách (a 20 ml). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1032/001. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 18. 9. 2015. **Datum revize textu:** 23/08/2019

*Všimněte si, prosím, změn v informaci o léčivém přípravku

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámete se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC Zerbaxa, 2. Helio S, Sader, David J, Farrell, Mariana Castanheira, Robert K, Flamm and Ronald N, Jones, Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011–12), J Antimicrob Chemother, 05-2014

Copyright Merck Sharp & Dohme s.r.o., 2017. Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika

Tel: +420 233 010 111, e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

CZ-ZER-00002(1,0)

Medication errors at intensive care units: nurses' knowledge and attitudes

Pavlaína Štrbová, Eleonora Dostálová, Karel Urbánek

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University in Olomouc, Czech Republic

Medication errors are among the most frequent causes of adverse events in hospitals. They occur more frequently at intensive care units (ICUs) than other types of hospital departments.

Aim: The main objective of this study was to determine the level of nurses' knowledge about correct use of medications at ICUs.

Methods: A questionnaire regarding high-risk medications was used to evaluate nurses' knowledge, and the experienced administration errors were reported by nurses working at ICUs for adult patients.

Results: A total of 240 respondents participated in the research. As far as their knowledge, in 23 % was found sufficient and in 63 % relatively sufficient. University-educated nurses achieved an average grade of 1.86 while secondary-educated nurses achieved an average mark of 2.02 ($p < 0.05$). Less than 23% of respondents experienced medication error at their workplace and 5 % of the respondents admitted committing such error themselves.

Conclusions: While the knowledge of ICU nurses about medications is good, the reluctance to report medication errors remains apparent.

Key words: medication errors, nurses, questionnaire, pharmacology, knowledge.

Lékové chyby na jednotkách intenzivní péče: znalosti a postoje všeobecných sester

Lékové chyby patří mezi nejčastější příčiny nežádoucích událostí v nemocnicích. Na jednotkách intenzivní péče se vyskytují častěji než na jiných typech oddělení.

Cíle: Hlavním cílem této práce bylo zjistit úroveň znalostí sester o správném používání léčiv na jednotkách intenzivní péče.

Metodika: Ke zjištění znalostí všeobecných sester pracujících na JIP pro dospělé pacienty byl použit dotazník zaměřený na vysoce rizikové léky a dále byly zjišťovány jejich osobní zkušenosti s lékovými chybami.

Výsledky: Výzkumu se zúčastnilo 240 respondentů. Pokud jde o znalosti, u 23 % z nich byly hodnoceny jako dostatečné a u 63 % jako relativně dostatečné. Vysokoškolsky vzdělané sestry dosáhly průměrné hodnocení 1,86, zatímco středoškolsky vzdělané 2,02 ($p < 0,05$). Méně než 23 % respondentů uvedlo zkušenost s lékovou chybou na svém pracovišti a 5 % přiznalo vlastní lékovou chybu.

Závěr: Zatímco znalosti všeobecných sester o používaných lécích jsou dobré, zjevná zůstává neochota k oznamování lékových chyb.

Klíčová slova: lékové chyby, všeobecné sestry, dotazník, farmakologie, znalosti.

Introduction

Medication errors and adverse drug reactions are among the most frequent causes of adverse events in hospitals. These errors may lead to disability and death in up to 6.5 % of hospital admissions (1). Medication errors occur more frequently at intensive care units (ICUs)

than other types of hospital departments. Patients stay there for a longer time and most medications are given to them parenterally (2). Critically ill patients often require life saving treatments and are often exposed to medications with narrow therapeutic index. Therefore, caring for them requires special attention (3).

In the Sentinel Events Evaluation study (SEE), a snapshot of errors recorded on more than 200 ICUs, 10.5 medication errors were identified per 100 patient days, split about equally between prescription errors and administration errors (4). In the Critical Care Safety Study, medication errors counted for almost 78 % of all serious

Tab. 1. Didactic test

Question number	Question	Right answer		Value difficulty (Q)
1.	It is possible to arbitrarily replace an insulin syringe with a standard 2-ml syringe when administering insulin		NO	9.17
2.	Before opening, insulin must be stored in its storage bottle in a refrigerator (at a temperature of 2-8 °C)	YES		4.58
3.	7.5 % KCl can be stored in the pharmacy alongside other commonly available medications		NO	7.50
4.	1 ml of undiluted adrenaline can be administered intravenously for common allergic reaction (itching, redness, urticaria)		NO	7.50
5.	Calcium gluconicum 10 % can be used to replace Calcium chloratum Biotika 10 % in the case of shortage of the latter		NO	22.08
6.	When you dilute Thiopental 0.5 g into a 20-mL syringe, 5 ml will contain 0.1 g		NO	8.75
7.	Nurses can administer opioid analgesics into an epidural catheter		NO	80.83
8.	It is possible to dilute an antibiotic (e.g. gentamicin) in a balanced crystalloid solution for intravenous administration, e.g. Plasmalyte		NO	12.08
9.	Administration of crushed slow-release theophylline tablets into a nasogastric tube is considered the correct procedure		NO	12.50
10.	Unasyn 1.5 g (containing ampicillin and sulbactam) can be administered intravenously to a patient with an allergy to penicillin antibiotics		NO	12.08
11.	Intramuscular injection of FRAXIPARINE is contraindicated	YES		11.67
12.	Dyskinesia (e.g. Parkinson syndrome) can occur after intravenous administration of Degan	YES		25.83
13.	In the preparation of an infusion, furosemide may be mixed with pH-lowering agents, e.g. vitamin B		NO	7.92
14.	VUAB Hydrocortisone 100 mg is diluted for intravenous infusion using 4 mL of sterile water for injection		NO	37.50
15.	Another drug can be added into an infusion containing Helicid 40 mg for infusion		NO	9.17
16.	20 % glucose solution can cause venous irritation following peripheral administration	YES		5.00

mistakes. Nearly two-thirds of serious medical errors in ICUs occurred during the ordering or execution of treatments, especially medications (5). The consequences of medication error in critical care are often serious: according to Osmond et al., 9.8 % of medication errors require life-sustaining treatment (6).

Nurses play a key role in the prevention of the medication errors. Therefore, it is important to provide them sufficient information about the issue and adequate training in its prevention and reporting. They should be motivated to report medication errors without fear of any negative consequences (7, 8).

Currently, there are nurses with three different levels of education in the Czech Republic. The first level of education includes secondary nursing school. Nurses were educated at secondary nursing schools from 1950 s until 2004. Since then, only higher nursing schools or universities graduate general nurses. The second level of education is represented studying at higher nursing schools. Graduates of this type of education are awarded a certified specialist and entitled to use the designation nurse and allowed to work without supervision. The third level of education is the university degree in nursing. University graduates are receiving a Bachelor's or Master degree and are allowed to work without supervision.

Besides these educational levels, specialization courses for general nurses are also available at the National Centre of Nursing and Non-medical Health Professions. For the nurses' work at an ICU, it is recommended (but not absolutely necessary) to undergo specialization course in intensive care nursing.

Hitherto, many studies using the method of questionnaire survey to ascertain the knowledge of nurses about proper handling of medicines were published. Their methodology is of varying quality and often is focused on single type of medications or nurses of specific medical specialization. Also, these studies rarely compare the knowledge of nurses with different level of education. We believe that of high-quality methodology is the study by Lan et al., performed at the cohort of pediatric nurses (9). Therefore, we have considered useful to adapt methodology of this study for the survey focused on nurses working at ICUs for adult patients.

The main objective of this study was to determine the level of nurses' knowledge about correct use of medications at ICUs. The other objectives were to compare the differences of nurses' knowledge according to their education level and experience in the field, to determine the factors contributing to errors occurrence during the use of medications at IUCs and find out the prevalence of

these errors at IUCs at selected hospitals in the Czech Republic.

Methods

Sample of respondents

The research was conducted in selected hospitals in Olomouc, Zlín, South Moravia, Moravia-Silesia and Prague Regions. The research sample consisted of nurses working at hospital IUCs. Their highest education level was secondary nursing school, higher nursing school or university. Some respondents also have completed specialization course in intensive care nursing.

Questionnaire

Development and validation

A combination of quantitative and qualitative research was used for this study. Both types of research were performed by a questionnaire. The modified questionnaire published by Lan et al. (9) was used after adjustment to the field of intensive care nursing. This questionnaire was pilot tested and several items were adjusted based on the results of this preliminary research. Content and construct validity were applied to examine whether the 30 questions were appropriate and sensitive enough to differentiate knowledge levels.

In order to examine the importance, relevance and appropriateness of the questionnaire and to understand the reactions when answering questions, face validity was applied. Then the questionnaire was distributed in printed or electronic form through the staff and head nurses.

Part 1

The first part of the questionnaire, which included 7 items, was focused on demographic and factual data about the respondents. This part of the questionnaire examined the age, sex, length of experience, the highest education level, finished school/ university, completed specialization course in intensive care nursing, current position at the ICU (registered nurse, staff nurse or head nurse) and the type of the ICU.

Part 2

The second part of questionnaire consisted of the didactic test including 16 questions, focused to information about the level of nurses' knowledge on high-alert medications frequently used in critical care. List of High-Alert Medications that created ISMP was used for constructing questions (10). Results were evaluated using a standardized four-point grading scale. For each question, the value of difficulty (Q) was calculated. This value indicates the percentage of respondents who answered the question incorrectly or missed it. The question of high difficulty is defined by the Q greater than eighty. On the contrary, questions are considered easy when the Q value is lower than twenty. Didactic test is shown in Table 1.

Part 3

The third part of questionnaire, consisting of 7 items, focused on nurses' experience with the medication errors and self-assessment of their knowledge in this field. University graduated respondents were asked whether pharmacology courses, which they completed during nursing undergraduate curriculum, have provided a benefit for their practice.

Ethical considerations

The study design provided autonomy, giving nurses the freedom to decide whether to participate and provide information. A cover letter attached to each questionnaire explained that participation was voluntary and returned questionnaire signified consent. Participants were asked

not to place individual identifiers on the questionnaire to secure confidentiality. This research was approved by the deputy or managers of nursing care of each participating hospital.

Data processing

Data obtained from the questionnaires was processed in Excel tables and then imported into SPSS statistical software version 20.0. The differences in the occurrence of observed phenomena in nominal variables were tested using the chi-square test. The difference in test results between different education levels was tested using the independent sample t-test with Levene's test for equality of variances. Pivot tables were used for testing of qualitative data. The strength of the dependence of those variables was also tested using the chi-square test.

Results

A total of 240 respondents participated in the research. Nearly half of respondents (49.17 %) were older than 36 years of age. Respondents were predominantly female (92.92 %). All respondents general nurses at ICUs. Respondents with the working experience of 11 or more years were the most represented (45.00 %) in the sample. According to the level of education, the secondary nursing school graduates were most prevalent (40.83 %). A total of 55 % of respondents passed the specialization course in intensive care nursing at the National Centre of Nursing and Non-medical Health Professions. More detailed demographic and factual data are shown in Table 2.

The second part of the questionnaire consisted of didactic test with 16 questions. Four-point grading scale was used to evaluate the test. Each level of this classification had set-point margin. Respondent was awarded 1 point for each correct answer always. A total of 23 % of respondents received the best classification level (grade 1). The largest group of respondents passed the test with the classification grade 2 (almost 63 %). Less than 14 % of respondents obtained a classification grade 3. Only one respondent failed. Results of the didactic test are shown in Figure 1.

We also focused on diversity of results by highest educational attainment in assessing the didactic test. It was found that the results of graduates of secondary or higher nursing schools differs from that of university educated nurses. University-educated nurses achieved an

Tab. 2. Background and characteristics of nurses

Characteristics	n	%
Age (years)		
≤ 25	26	10.83
26–30	62	25.83
31–35	34	14.17
≥ 36	118	49.17
Sex		
Female	223	7.08
Male	17	92.92
Intensive care nursing practice (years)		
≤ 2	32	13.33
3–5	49	20.42
6–10	51	21.25
≥ 11	108	45.00
Education		
Secondary	98	40.83
Higher	56	23.33
University	86	35.83
Specialized education (PSS ARIP)		
Yes	133	55.42
No	107	44.58
Position		
Registered nurse	224	93.33
Staff nurse	13	5.42
Head nurse	3	1.25
Department		
Anesthesiology and Resuscitation Department	102	42.50
Internal medicine IUCs*	74	30.83
Surgical IUCs**	64	26.67

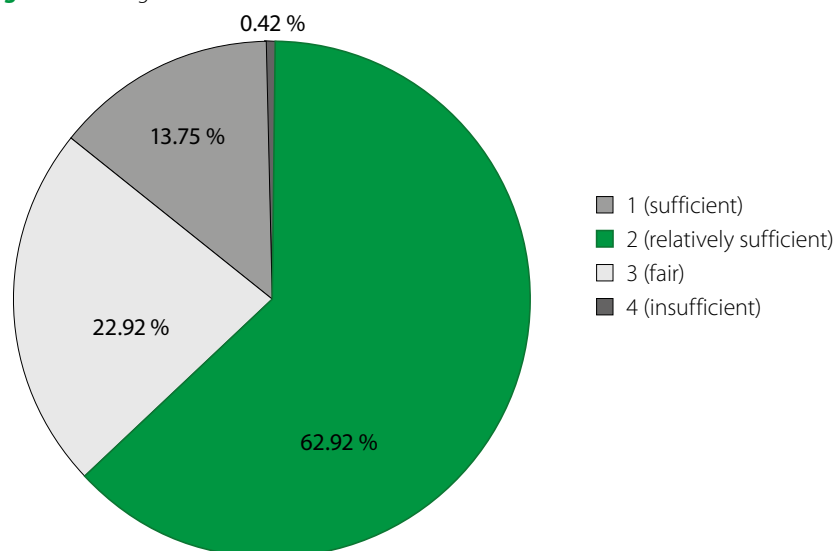
*Internal IUCs included: Hematology IUCs, Internal IUCs, Cardiology IUCs, Metabolic IUCs, Neurological IUCs, Department of Intensive Medicine

**Surgical IUCs included: Surgical IUCs, Cardiac IUCs, Neurosurgical IUCs, Obstetric-Gynecological IUCs, Trauma IUCs

average grade of 1.86 while secondary-educated nurses achieved an average mark of 2.02 ($p < 0.05$). More detailed results from a comparison of respondent groups among them are shown in Table 3. On the contrary, undergoing of the specialization course in intensive care nursing didn't affect the results of this test (1.93 and 1.90 for those with and without the specialization course, respectively, non-significant).

The third part of the questionnaire was focused on medication errors and nurses attitude to the benefits and needs of education in pharmacology. Respondents were asked whether any medication error occurred at their ICU and whether they made such an error themselves during the last 3 months at their workplace. Less than 23 % of respondents experienced medication error at their workplace and 5 % of the respondents committed the error themselves. We also investigated the relationship

Fig. 1. Knowledge level based on results of the didactic test



Tab. 3. Results of the didactic test by educational attainment

			Grade of didactic test				Total
			1	2	3	4	
Education level	secondary education	Number	26	59	12	1	98
		% of category	26.53	60.20	12.24	1.02	100.00
		% of total	10.83	24.58	5.00	0.42	40.83
	higher education	Number	15	35	6	0	56
		% of category	26.80	62.50	10.70	0.00	100.00
		% of total	6.20	14.60	2.50	0.00	23.33
	university education	Number	14	57	15	0	86
		% of category	16.28	66.28	17.44	0.00	100.00
		% of total	5.83	23.75	6.25	0.00	35.83
Total		Number	55	151	33	1	240
		% of total	22.92	62.92	13.75	0.42	100.00

between the length of working experience and making medication errors. It was found that the length of work experience didn't play a role in the self-reported incidence of making medication errors (4.3 % vs 6.5 % incidence for those with less than 10 years of experience and those with 10 or more, non-significant). Furthermore, respondents had to choose three factors most contributing to the medication errors from the 9 proposed answers. The factors were most represented: inattention (27 %), increased workload (20 %) and inexperienced / new staff (16 %). Finally, university graduated respondents were asked whether pharmacology courses, which they completed during nursing undergraduate curriculum, have provided a benefit for their practice. Absolute majority (99.00 %) of responses were positive.

Discussion

The study „Medication errors in pediatric nursing: Assessment of nurses' knowledge

and analysis of the Consequences of errors" was the model on the methodology of this research (9). However, the model study examined the knowledge and the incidence of medication errors in pediatric intensive care. Our study examined the same issue in adult patients.

A total of 240 respondents participated in the research. Respondents were predominantly female (92.92 %). The age range was from 25 years to 36 years or more. Nearly half of respondents (49.17 %) were older than 36 years of age. The study also focused on the respondents' education level in nursing. Most respondents had secondary education. Nearly a quarter (23.33 %) had higher education and 36 % had a university degree, compared with 39 % in the study by Lan et al. (9). Nurses in the Czech Republic could also have a specialization course in intensive care nursing. There were 55 % nurses in our study which have had finished the course. Also some pediatric nurses (40.50 %) in

the abovementioned model study had similar specialization course (2014).

Most respondents had 11 years and more of experience (45.00 %). The least proportion of respondents had experience up to 2 years (13.33 %). Surprisingly, a previous study from Japan has revealed reverse dependence of error making on the length of practice (11). Experienced nurses made more errors than less-experienced nurses in that study. Authors of the study stated that there is the possibility that some medication errors occur due to preoccupation that nurses feel it is less necessary to explain and confirm everything related to medication administrations as their length of service increase. On the contrary, in our study nurses with longer experience didn't make the errors more often than less experienced nurses.

The didactic test was focused on the respondents' knowledge of the high-alert medications used frequently in the intensive care. The List of High-Alert Medications, guidelines issued by World Health Organization (Control of Concentrated electrolyte solutions) and the Summaries of Product Characteristics were used for formulating questions regarding high-alert medication used in critical care. Questions on antibiotics, vasopressors, glucocorticoids sedatives, anticoagulants, anti-ulcer drugs and solutions used for the fluid resuscitation were asked in the test. Most of these drugs are parenterally administered (12).

Results of the test were evaluated using a standardized four-point grading scale: grade 1 (sufficient) reached 22.92 % of respondents, 62.92 % reached grade 2 (relatively sufficient), 13.75 % grade 3 (fair) and 0.42 % grade 4 (insufficient). Pediatric nurses in a study of Lan et al. also achieved similar results (2014). The most difficult question in our questionnaire appeared to be if nurses can apply opioid analgesics into the epidural catheter. In this issue, the rate of incorrect answers was 80.83 %. A possible explanation is that some hospitals have created standards that intensify the competence of personnel, although the national regulations generally reserve this type of administration to medical doctors. Another two items with highest occurrence of errors were focused on the numerical abilities of respondents. In these issues, errors occurred in 8.75 % and 37.50 %, respectively. This type of mistake might have serious consequences during administration of parenteral drugs requiring dilution prior to administration with variable dosage according to the weight of the patient (13).

Tab. 4. Results of Part 3 of the questionnaire: nurses' experience with medication errors and self-assessment of their knowledge

Items	n	%
Self-estimated knowledge of pharmacology		
Inadequate	19	7.92
Satisfying	212	88.33
Great	9	3.75
Experience of medication error in the workplace		
Yes	69	28.75
No	171	71.25
Factors contributing to medication errors		
Inattention	172	26.88
Increased workload	130	20.31
Inexperienced (new) staff	103	16.09
Lack of knowledge	90	14.06
Understanding physicians' prescription	64	10.00
Other*	80	12.5
Experience of one's own error		
Yes	13	5.42
No	227	94.58
Benefit of a university course of pharmacology for intensive care practise		
Yes	58	67.44
No	28	32.56
Need for further education in the field of pharmacotherapy in intensive care		
Positive	231	95.25
Negative	9	3.75

*other factors included: lack of staff, complicated prescription, frequent staff changes, missing dose of the drug, changing work shifts, incorrectly written prescription

Differences of results of the didactic test between graduates of different levels of nursing education were also tested. As expected, it was found that the results of secondary or higher nursing schools graduates were significantly worse than that of university educated nurses. On the contrary, finishing the specialization course in intensive care nursing didn't affect the results of this test. Recent study by Bülbül et al. (14), focused on knowledge related with drug administration and drug administration errors, unexpectedly showed that undergraduate nurses were more successful in calculating doses. This may indicate that level of education might be less important factor than individual attitude or abilities of nurses.

In questions focused on medication errors, respondents were asked whether any such error occurred at their ICU and whether they made such an error themselves during the last 3 months at their workplace. Less than 23 % of respondents experienced medication error at their workplace and 5 % of the respondents made the error themselves. When we com-

pare the results with those from the study by Kim et al. (15), in which the misconduct admitted 63.6 % of respondents, our result is substantially lower. Unfortunately, it is not possible to ensure that respondents truly accountable to the items in the survey. Nurses are often afraid to report their own mistakes, because of potential consequences (16). Fear of punishment, reputational risk medical devices or nescience in the field of medication errors are the cause of the low number of reported errors in most cases. The solution might be the direct observation, which is the most objective method for error detection. However, this method of data collection was found difficult and costly (17, 18).

Furthermore, the respondents had to choose three factors most contributing to the medication errors from the 9 proposed possibilities. The most frequently reported causes were: inattention (26.88%), increased workload (20.31 %) and inexperienced or new staff (16.09 %). In the study by Tang et al. the same issues were found in the same

order - inattention was reported in 86.10 %, increased workload 37.50 % and new staff in 37.50 % (19).

The major limiting factor of this research was just its focus on the nurses' errors. Establishing cooperation with nurses was not easy; they generally did not feel comfortable with testing on their knowledge. They also did not admit that they could make a mistake that could harm the patient or believed that the reporting of such errors could result in a disciplinary action.

We believe that prevention of medication errors must be implemented in every part of the process of drug use. Registering and publishing cases of medication errors is not enough. It is necessary to discover the cause and determine the severity of these errors (20, 21). Primarily, it is necessary to uncover any risk behavior of the medical staff. Education of nurses in the pharmacology and/or clinical pharmacology is also an important intervention to prevent medication errors. This basic knowledge must be also strengthened by practical training (22). It is advisable to apply a multidisciplinary approach and involve pharmacists in preventing medication errors. Involvement of clinical pharmacists at hospital wards can reduce substantially the incidence of medication errors (23). Good undergraduate and continuous postgraduate education of nurses plays the most important role in preventing of medication errors.

Conclusion

Results of the research were quite satisfactory. Nearly 86 % of nurses achieved sufficient or relatively sufficient rating in the evaluation of their knowledge by the didactic test. The level of knowledge of university-educated nurses was significantly higher than that with secondary or higher education. On the other hand, the results of the didactic test were not different between respondents with or without a specialization in the field of intensive care nursing. The most effective way to avoid medication errors is prevention at all stages of the process of dealing with drugs, from their prescription to the monitoring of the patient's condition after their administration.

Supported by Grant IGA_LF_2019_011

LITERATURE

1. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences.

Int J Qual Health Care 2005; 17(1): 15–22.

2. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardaka-

ni MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital:

Ochrana před kardiovaskulárními příhodami¹

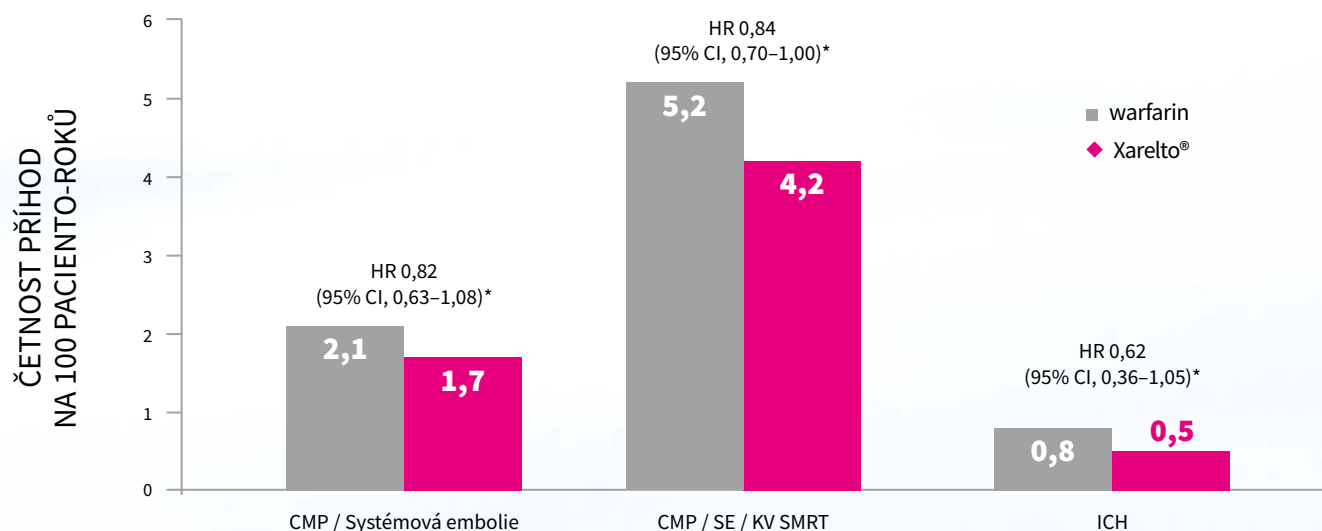
Nevalvulární fibrilace síní (NVFS), diabetes mellitus a renální poškození spolu úzce souvisí a pro pacienty znamenají zvýšené riziko krvácení, kardiovaskulárních příhod a terminálního stadia selhání ledvin, případně dialýzy.

Až **40 %** pacientů s NVFS ve studii ROCKET AF trpělo onemocněním **diabetes mellitus**.²

Přípravek Xarelto® prokázal u pacientů s NVFS a s diabetem v porovnání s warfarinem konzistentní účinnost a bezpečnostní profil.¹

ROCKET AF

PŘEDEM SPECIFIKOVANÁ DÍLČÍ ANALÝZA PACIENTŮ S DIABETEM



 **5 695**

V primární publikaci studie ROCKET AF pro celkovou populaci nebyl pozorován statisticky významný rozdíl při porovnání s warfarinem v hodnotách pro CMP/SE nebo CMP/SE/KV smrt, ani pro primární ukazatel bezpečnosti definovaný jako závažné a nezávažné, klinicky relevantní krvácení.

* Rozdíl v naměřených hodnotách nebyl statisticky signifikantní.

CMP, cévní mozková příhoda; **SE**, systémová embolie; **KV**, kardiovaskulární; **ICH**, intrakraniální; **HR**, poměr rizik; **CI**, interval spolehlivosti

Literatura:

1. Bansilal S. et al: Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015 Oct;170 (4):675-682.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891.

Zkrácené informace o léčivém přípravku Xarelto® potahované tablety 20 mg a 15 mg naleznete na následující straně tohoto měsíčníku.

Zkrácené informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8 SPC. **Název přípravku:** Xarelto 15 mg potahované tablety, Xarelto 20 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje rivaroxabanum 15 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou městnavé srdeční selhání, hypertenze, věk ≥ 75 let, diabetes mellitus, anamnéza CMP nebo tranzitorní ischemická ataka. Léčba hluboké žilní trombózy (HŽT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivující HŽT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** *Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace (SPAF):* 20 mg jednou denně. *Léčba / prevence recid.* HŽT a PE: První tři týdny se podává 15 mg dvakrát denně a dále 20 mg jednou denně. Krátkodobou léčbu (alespoň 3 měsíce) je třeba zvážit u pacientů s HŽT nebo PE provokovanou významnými přechodnými rizikovými faktory. Delší léčba se má zvážit u pacientů s provokovanou HŽT nebo PE nesouvisející s významnými přechodnými rizikovými faktory, s neprovokovanou HŽT nebo PE nebo recidivující HŽT nebo PE v anamnéze. Je-li indikována prodloužená prevence recidivující HŽT a PE (po dokončení alespoň 6 měsíců léčby HŽT nebo PE), doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Více informací viz SPC. Délka léčby je individuální po zvážení přínosu léčby a rizika krvácení. Podávání přípravku Xarelto® dětem do 18 let se nedoporučuje. *Způsob podání:* Přípravek Xarelto® 15 mg a 20 mg se má užívat s jídlem. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, může být tableta přípravku Xarelto® těsně před užitím rozdrcena a smíchána s vodou nebo s jablečným pyré a poté podána perorálně. *Vynechání dávky:* Při vynechání dávky při podávání 15 mg dvakrát denně by měl pacient užít dávku co nejdříve, aby byla zajištěna denní dávka 30 mg denně. Při vynechání dávky při podávání jednou denně by dávka neměla být tentýž den zdvojnásobena, vynechaná dávka by měla být užita co nejdříve a dále se pokračuje jednou denně. Informace o převodech z antagonistů vitamínu K a parenterálních antikoagulancií na Xarelto® a naopak – viz plné znění SPC. *Speciální populace: Ledvinová nedostatečnost:* Při clearance kreatininu (CrCl) 15–29 ml/min se doporučuje opatrnost. Použití se nedoporučuje u pacientů s CrCl nižší než 15 ml/min. *SPAF:* CrCl 50–80 ml/min: dávka se neupravuje. CrCl 15–49 ml/min: dávka se snižuje na 15 mg jednou denně. *Léčba HŽT a PE:* Úvodní ani následná dávka se neupravuje (15 mg 2× denně 3 týdny a potom 20 mg jednou denně). CrCl 15–49 ml/min: Snižování dávky z 20 mg jednou denně na 15 mg jednou denně je třeba zvážit, pokud u pacienta riziko krvácení převáží riziko vzniku recidivující HŽT a PE. Doporučení pro použití dávky 15 mg je založeno na farmakokineticke-m modelu a nebylo v těchto klinických podmínkách studováno. *Pacienti podstupující kardioverzi:* Léčba přípravkem Xarelto® může být zahájena nebo v ní lze pokračovat u pacientů, jejichž stav vyžaduje provedení kardioverze. *Pacienti s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI (perkutánní koronární intervenci) s implantací stentu:* *U pacientů s nevalulární fibrilací síní, kteří potřebují perorální antikoagulaci a podstupují PCI s implantací stentu, existují omezené zkušenosti s podáváním snížené dávky 15 mg přípravku Xarelto® jednou denně (nebo 10 mg přípravku Xarelto® jednou denně u pacientů se středně závažnou renální insuficiencí [CrCl 30–49 ml/min]) současně s inhibitorem P2Y12 po dobu nejvýše 12 měsíců.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Klinicky významné aktivní krvácení. Léze nebo stavy s významným rizikem závažného krvácení jako např.: současné nebo nedávno prodělané ulcerace GIT, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávno prodělané poranění mozku nebo míchy, operace mozku, míchy nebo oka v nedávné době, intrakraniální krvácení v nedávné době, jícnové varixy nebo podezření na ně, arteriovenózní malformace, cévní aneurysma nebo významné cévní abnormality v míše nebo mozku. Souběžná léčba jiným antikoagulačním přípravkem se nedoporučuje (výjimky – viz plné znění SPC). Jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení včetně cirhotiků stupně Child Pugh B a C. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění a opatření:** Pacienti, kteří při léčbě trpí závratěmi či prodělali synkopu, by neměli řídit a obsluhovat stroje. Pokud se objeví závažné krvácení, podávání přípravku Xarelto® je třeba přerušit. **Častěji bylo pozorováno slizniční krvácení a anémie.** **Doporučuje se sledování a event. vyšetření hemoglobinu/hematokritu, zvláště u rizikových skupin pacientů.*** Se zvyšujícím se věkem se může zvyšovat riziko krvácení. *Podávání s opatrností:* Pacienti s renálním poškozením, kteří současně užívají jiné léčivé přípravky, které zvyšují koncentraci rivaroxabanu v plazmě. Podávání s opatrností při současném podávání přípravků ovlivňujících krevní srážlivost (např. NSAID, kys. acetylsalicylová, antiagregancia nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) či inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)*). Při riziku vředové choroby gastroduodena lze zvážit profylaktickou léčbu. *Podávání se nedoporučuje:* Pacienti s CrCl nižší než 15 ml/min, krvácivé poruchy, léčbou neupravená těžká arteriální hypertenze, GIT onemocnění bez aktivní ulcerace, které může potenciálně vést ke krvácivým komplikacím, cévní

retinopatie, bronchiektázie nebo plicní krvácení v anamnéze, pacienti se srdečními **chlopenními náhradami;** rivaroxaban by se neměl používat k tromboprofylaxi u pacientů, kteří nedávno podstoupili transkatérovou náhradu aortální chlopně (TAVR)*, u pacientů s PE, kteří jsou hemodynamicky nestabilní nebo kteří mohou podstoupit trombolýzu nebo plicní embolektomii, při intoleranci galaktózy, vrozeném nedostatku laktázy nebo malabsorpci glukózy a galaktózy. Pacienti s antifosfolipidovým syndromem: Přímě působící perorální antikoagulantia (DOAC) zahrnující rivaroxaban nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.* *Invasivní procedura a chirurgický výkon:* Xarelto® se vysazuje nejméně 24 hodin předem. Pokud není možné výkon odložit, je třeba posoudit zvýšené riziko krvácení s ohledem na neodkladnost zákroku. **Léčba má být znovu zahájena, pokud to situace umožní a je nastolena hemostáza.** *Pacienti s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu:* Klinická data jsou k dispozici z intervenční studie s primárním cílem posoudit bezpečnost u pacientů s nevalulární fibrilací síní, kteří podstupují PCI s implantací stentu. Údaje o účinnosti u této skupiny pacientů jsou omezené. U pacientů s cévní mozkovou příhodou/TIA v anamnéze nejsou k dispozici žádné údaje.* *Spinální/epidurální anestezie nebo punkce:* S použitím v těchto situacích nejsou klinické zkušenosti. Více informací – viz plné znění SPC. Hladiny rivaroxabanu měřené kalibrovanou kvantitativní analýzou anti-faktoru Xa mohou být užitečné ve výjimečných situacích. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek je kontraindikován během těhotenství a kojení. Účinky na fertilitu nejsou známy. **Interakce:** Současné podání se silnými inhibitory CYP3A4 a současně P-gp (např. azolová antimykotika a inhibitory proteáz HIV) se nedoporučuje. Je potřeba se vyhnout současnému podávání silných induktorů CYP 3A4 (např. rifampicin) pokud není pacient pozorně sledován kvůli známým a příznakům trombózy. Interakce s klaritromycinem, erythromycinem a flukonazolem pravděpodobně není u většiny pacientů klinicky významná, ale může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů.* Dronedaron by neměl být podáván spolu s rivaroxabanem, vzhledem k omezeným klinickým údajům. Opatrnost je nutná při podání jiných přípravků ovlivňujících krevní srážlivost. SSRI/SNRI: Je možné, že pacienti budou v případě současného užívání s přípravky SSRI nebo SNRI v důsledku jejich hlášeného účinku na krevní destičky vystaveni zvýšenému riziku krvácení. **Nežádoucí účinky:** Časté: anémie, závratě, bolest hlavy, oční krvácení vč. spojivkového, hypotenze, hematom, epistaxe, hemoptýza, gingivální krvácení, krvácení z GIT, bolesti břicha, dyspepsie, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, zvýšení transamináz*, pruritus, vyrážka, ekchymóza, kožní a podkožní krvácení, bolest v končetinách, urogenitální krvácení, porucha funkce ledvin, horečka, periferní edém, pokles celkové síly a energie*, pooperační krvácení, kontuze, sekrece z ran. *Méně časté:* trombocytóza, trombocytopenie*, alergické reakce, alergická dermatitida, angioedém a alergický edém*, mozkové a intrakraniální krvácení, synkopa, tachykardie, sucho v ústech, porucha jater, zvýšení hladiny bilirubinu, ALP, GGT*, kopřivka, hemartróza, pocit indispozice, zvýšení hladiny LDH, lipázy, amylázy. *Vzácné:* žloutenka, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu*, cholestáza*, hepatitida*, krvácení do svalů, lokalizovaný edém, cévní pseudoaneurysma. *Velmi vzácné:* anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza*, DRESS syndrom*. *Není známo:* kompartment syndrom sekundárně po krvácení. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační čísla:** Xarelto® 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040, EU/1/08/472/048. Xarelto® 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040, EU/1/08/472/049. **Datum poslední revize textu:** 22. července 2019.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Xarelto® 20 mg potahované tablety a Xarelto 15 mg potahované tablety je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve všech schválených indikacích. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-XAR-CZ-0019-1

07/2019

* Všimněte si, prosím, změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

An observational study. *Aust Crit Care* 2008; 21(2): 110–116.

3. Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(3): 411–423.

4. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno RP, Dolanski L, Bauer P, Metnitz PH. Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med* 2006; 32(10): 1591–1598.

5. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone PH, Lilly CM, Katz JT, Czeisler CA, Bates DW. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1694–1700.

6. Osmon S, Harris CB, Dunagan WC, Prentice D, Fraser VJ, Kollf MH. Reporting of medical errors: an intensive care unit experience. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 727–733.

7. Ofosu R, Jarrett P. Reducing nurse medicine administration errors. *Nurs Times* 2015; 111(20): 12–14.

8. Likic R, Maxwell SR. Prevention of medication errors: teaching and training. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(6): 656–661.

9. Lan YH, Wang KW, Yu S, Chen IJ, Wu HF, Tang FI. Medication errors in pediatric nursing: Assessment of nurses' knowledge

and analysis of the consequences of errors. *Nurse Educ Today* 2014; 34(5): 821–828.

10. Institute for Safe Medication Practices, 2014. ISMP's List of High-Alert Medications. Retrieved from <https://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>

11. Kazaoka T, Ohtsuka K, Ueno K, Mori M. Why nurses make medication errors: A simulation study. *Nurse Educ Today* 2007; 27(4): 312–317.

12. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, Moreno R, Metnitz B. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009; 12, 338: b814.

13. Brady AM, Malone AM, Fleming S. A literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice. *J Nurs Manag* 2009; 17(6): 679–697.

14. Bülbül A, Kunt A, Selalmaz M, Sözeri Ş, Uslu S, Nuhoğlu A. Assessment of knowledge of pediatric nurses related with drug administration and preparation. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49(4): 333–339.

15. Kim KS, Kwon SH, Kim JA, Cho S. Nurses' perceptions of medication errors and their contributing factors in South Korea. *J Nurs Manag* 2011; 19(3): 346–353.

16. Biftu BB, Dachew BA, Tiruneh BT, Beshah DT. Medication administration error reporting and associated factors among nurses working at the University of Gondar referral hospital, Northwest Ethiopia, 2015. *BMC Nurs* 2016; 18: 15–43.

17. Wheeler SJ, Wheeler DW. Medication errors in anaesthesia and critical care. *Anaesthesia* 2005; 60(3): 257–273.

18. Dougherty L, Sque M, Crouch R. Decision-making processes used by nurses during intravenous drug preparation and administration. *J Adv Nurs* 2012; 68(6): 1302–1311.

19. Tang FI, Sheu SJ, Yu S, Wei IL, Chen CH. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. *J Clin Nurs* 2007; 16(3): 447–457.

20. Malý J, Hojný M, Vlček J. Léková pochybení a zkušenosti s jejich monitorováním I. *Praktikář* 2009; 5(6): 290–293.

21. Ioannidis JP, Lau J. Evidence on interventions to reduce medical errors. *J Gen Intern Med* 2001; 16(5): 325–334.

22. Page K, McKinney AA. Addressing medication errors – The role of undergraduate nurse education. *Nurse Educ Today* 2007; 27(3): 219–224.

23. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2002; 22(2): 134–147.



Farmakoterapie v graviditě

Tomáš Binder

Gynekologicko-porodnická klinika Masarykovy nemocnice a Univerzity J. E. Purkyně, Ústí nad Labem

Článek se zabývá pravidly výběru léčebného prostředku v průběhu těhotenství a laktace. Je uvedena novelizovaná FDA kategorizace léčebných prostředků z hlediska jejich bezpečnosti pro plod a rozdělení těhotenství do jednotlivých z hlediska farmakoterapie specifických časových období. To představuje hlavní kritéria, které ovlivňují volbu léčebného prostředku. Podání léků s prokázanými teratogenními nebo toxickými účinky na vyvíjející se embryo a plod je, až na velmi specifické situace, kontraindikováno. V přehledu jsou uvedeny další faktory, které je třeba brát při volbě léčebného prostředku v těhotenství a v době laktace do úvahy. Patří k nim ty, které ovlivňují samotnou farmakokinetiku podaného léku a dále ty, které ovlivňují míru nežádoucí lékové expozice plodu, novorozence či kojence. Uvedeny jsou nejčastěji používané léčebné prostředky a jejich účinky na plod. Na závěr, krom obecných doporučení farmakoterapie žen ve fertilním věku, v době těhotenství a v období laktace, je v článku uveden přehled volně prodejných léčebných prostředků a léčivých bylin, které jsou považovány za bezpečné pro těhotnou ženu a její plod a seznam léčebných prostředků a bylin, jejichž užívání není bez rizik a těhotná žena by se jich měla vyvarovat.

Klíčová slova: těhotenství, laktace, farmakoterapie, kategorizace léků.

Pharmacotherapy in pregnancy

The article deals with the rules for selection of a medicinal product during pregnancy and lactation. An updated FDA categorization of medicinal products is presented in terms of their fetal safety and division of pregnancy into discrete, pharmacotherapy-specific periods of time. These are the major criteria determining the selection of a medicinal product. Administration of drugs shown to have teratogenic or toxic effects on the developing embryo and fetus is, except for very specific situations, contraindicated. Also mentioned are additional factors that need to be taken into account when selecting a medicinal product during pregnancy and lactation. They include the ones that interfere with pharmacokinetics of the drug administered as well as those affecting the rate of adverse medication exposure of the fetus, newborn, or infant. The most commonly used medicinal products and their effects on the fetus are presented. Finally, in addition to general recommendations on pharmacotherapy in women of childbearing age, in pregnancy, and during lactation, the article provides an overview of over-the-counter medications and medicinal herbs that are considered to be safe for both the pregnant woman and her fetus, as well as a list of medicinal products and herbs the use of which is not free of risks and should be avoided in pregnancy.

Key words: pregnancy, lactation, pharmacotherapy, drug categorization.

Specifika farmakoterapie v těhotenství

S potřebou farmakoterapie v průběhu gravidity se setkáváme stále častěji. Těhotenství ženu před nemocí nijak nechrání, nemoc může negativně ovlivnit průběh těhotenství a vývoj plodu a naopak těhotenství samo může významně ovlivnit průběh onemocnění. Některé

závažné nemoci se vyskytují výhradně v těhotenství. V současnosti k těmto všeobecně známým skutečnostem přistupují další z hlediska farmakoterapie důležité faktory. K těm řadíme fenomén odloženého mateřství, kdy v současnosti činí průměrný věk primipar v ČR 29,3 roku a s tím související zvyšující se počet chronických onemocnění, které si ženy do těhotenství přiná-

šejí. Dále stoupající počet těhotenství po některé z metod asistované reprodukce, kdy jsou vráceny do reprodukce i páry, které přirozeným výběrem byly z reprodukce vyřazeny. Rozšiřují se možnosti prenatalní diagnostiky a snaha léčit plod „in utero“ (např. srdeční arytmie plodu). Nové medicínské poznatky vedly k odhalení stavů, které způsobují infertilitu a lze je farmakologicky ovlivnit, tak aby

těhotenství proběhlo úspěšně (antifosfolipidový syndrom, nosičství trombofilních mutací apod.). Absolutně tak stoupá počet těhotenství, která jsou z nějakého důvodu více či méně riziková. Tyto všechny faktory se přímo i nepřímo podílejí na potřebě farmakoterapie k zajištění úspěšného průběhu gravidity. Farmakoterapie však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu „in utero“. Proto platí, a to i do budoucna pro většinu léků, apel být co nejvíce obezřetný a zdrženlivý při jejich podávání v průběhu gravidity.

Těhotenství a laktace jsou z hlediska farmakoterapie obdobími, kdy je nutné brát v úvahu při volbě léku kromě možného poškození plodu i ohrožení samotného průběhu těhotenství nebo zdraví novorozence. Působení léku je ovlivněno fyziologickými změnami, ke kterým v průběhu těhotenství dochází a ke kterým je nutné brát zřetel při dávkování léků. K nejdůležitějším změnám patří postupné významné **zvýšení cirkulujícího objemu krve, výrazné zvýšení průtoku krve ledvinami, vznik utero-placentárního oběhu a působení placentárních hormonů**. Mezi matkou a plodem probíhá obousměrný přenos látek. Pro tento přenos má zásadní význam velký povrch placentární membrány. Látky včetně léků mohou procházet placentární bariérou různými transportními mechanismy: prostou difúzí, facilitovanou difúzí, aktivním transportem nebo pomocí pinocytózy.

Zásadní pro výběr léku je jeho **teratogenní potenciál, toxicita pro vyvíjející se plod a charakteristiky, které umožňují jeho průnik placentární bariérou**. Dalšími důležitými faktory jsou **expoziční dávka, celková doba podávání léku, poločas účinku, molekulární hmotnost, vazebná schopnost na plazmatické bílkoviny, distribuční objem, rozpustnost v tucích či vodě, kumulace léku v plodové vodě a potenciál placenty lék z organismu plodu eliminovat**.

Demokratické změny ve společnosti po roce 1989 umožnily, aby se šířily názory odmítající ověřené vědecky podložené medicínské postupy, se kterými se ztotožňuje početně omezená, ale ne bezvýznamná skupina občanů. Odmítají očkování svých dětí, propagují alternativní vedení porodu bez přítomnosti lékařů a uchylují se k metodám přírodní medicíny a léčbě pomocí bylin. Zdaleka ne všechny léčivé byliny jsou v těhotenství bezpečné. Řada kroků těchto alternativních aktivistek může ohrozit je samotné a některé aktivity začínají ohrožovat celou společnost (opětný výskyt některých nemocí, např. spalniček). Setkáváme

se s případy, kdy ženy chronicky nemocné svévolně vysadí v průběhu těhotenství zavedenou medikaci často ze zbytečné obavy, že farmaka poškodí vyvíjející se plod. Neuvědomují si, že nemoc, která přestane být pod kontrolou, může vážně narušit průběh těhotenství a jeho konečný výsledek. Chronicky nemocné ženy by měly vždy své kroky ohledně plánování těhotenství a léčby před zamýšlenou koncepcí konzultovat se svým ošetřujícím lékařem (23, 24).

Zásadním faktorem je časové období těhotenství, ve kterém je lék podáván.

Z tohoto hlediska rozdělujeme gestaci na tato důležitá období:

- **Preimplantační a implantační období**, tj. období trvající přibližně prvních 14 dnů od oplodnění. Zde platí pravidlo „vše nebo nic“. Rýhující se vajíčko, je-li poškozeno, zanikne nebo dokáže dalším dělením lékové poškození beze zbytku eliminovat.
- **Období organogeneze** je z hlediska potenciálního teratogenního působení léků nejcitlivější, a proto vyžaduje nejvyšší opatrnost při volbě podávaných léků. Toto období začíná 3. a končí 9. gestačním týdnem, ale z bezpečnostních důvodů, pro možnou chybu ve výpočtu gestačního stáří, je lépe je o 2 týdny prodloužit.
- **Období fetálního vývoje** je z hlediska teratogenního působení léků relativně nejbezpečnější. Léky však mohou v tomto období působit na plod toxicky, a tak může dojít k závažnějšímu i nevratnému poškození funkce některého z orgánů plodu nebo k negativnímu ovlivnění funkce placenty, které může vést k růstové restrikci plodu (FGR) či potenciálně až k jeho intrauterinní smrti.
- **Poslední měsíc gravidity** vyžaduje zvláštní pozornost. Dlouhodobě působící léky mohou působit na novorozence i po porodu. Novorozenec ztratí možnost eliminovat metabolity placentou. Tak se může snadno stát, že snížená detoxifikační schopnost hlavně nezralých jater novorozence způsobí prodloužené a nežádoucí působení léků.
- **Období laktace** je posledním obdobím, kdy léky podané matce mohou přecházet do mateřského mléka, a tak ovlivnit i organismus novorozence (1, 2, 3, 4, 5, 10).

Posuzování léků z hlediska jejich bezpečnosti

Incidence vrozených vývojových vad se pohybuje v lidské populaci okolo 3 %, a to bez ohledu zda byli novorozenci v průběhu těhotenství vystaveni účinkům nějakého léku nebo ne. To komplikuje v mnoha případech rozpoznání, zda použitý lék má nebo nemá zvýšený teratogenní potenciál. Proto byly zřízeny národní i mezinárodní instituce, které shromažďují zprávy o možných nežádoucích účincích léků a na základě těchto informací vydávají doporučení k jejich použití v průběhu těhotenství. Je známo poměrně málo léků, u kterých je jednoznačně prokázán teratogenní efekt na lidský zárodek. U velké většiny léků zvýšené teratogenní působení prokázáno nebylo, ale protože není možné z etických důvodů léky z hlediska teratogenního působení na lidský zárodek testovat, nelze tyto účinky jednoznačně vyloučit. U řady nových léků chybí dostatek informací.

Léky jsou z hlediska svého možného působení na lidský zárodek kategorizovány. Jedna z celosvětově nejuznávanějších kategorizací léků je podle americké organizace FDA (Food and Drug Administration) uvedena v tab. 1. Poslední novelizací prošla v prosinci 2014 (22). Léky s prokázaným teratogenním účinkem jsou uvedeny v tab. 2. Léky s prokazatelně škodlivým účinkem na plod v období fetálního vývoje uvádí tab. 3. Objevují se stále nové léky a s tím souvisí i potřeba získat aktuální informace o jejich působení v těhotenství (1, 2, 3, 4, 5). V ČR je zřízena teratologická telefonní linka a na internetu jsou dostupné aktuální informace o léčebných prostředcích na celé řadě serverů (www.reprotox.org, www.depts.washington.edu/terisweb, <http://toxnet.nlm.nih.gov>, www.safefetus.com).

Tab. 1. Kategorizace léků podle FDA (novelizace prosinec 2014)

Kategorie	Účinky na lidský plod
A	kontrolované studie u těhotných neprokázaly riziko poškození
B	studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie u těhotných nebyly provedeny
C	prokazatelné teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných
D	existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodů nenahraditelnosti v kritických situacích může být lék podán
X	riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem

Přehled účinků vybraných léčebných prostředků v těhotenství

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Acetylsalicylová kyselina je průběhu těhotenství užívána téměř jednou polovinou těhotných. ASA je podávána především jako prevence rozvoje preeklampsie. Aby se preventivní účinek mohl projevit, je třeba začít s podáváním ASA nejpozději v 16. gestačním týdnu. Podává se 100 max. 150 mg (Anopyrin) 1x denně per os. ASA působí antiagregačně, neovlivňuje koagulaci a přesto je často podávána ženám s vrozenou i získanou trombofilií v souvislosti s habituálním potrácením. Benefit této léčby nebyl jednoznačně prokázán. Užívání ASA bylo dáváno do souvislosti se zvýšeným výskytem rozštěpových vad obličeje a intrauterinních úmrtí. Velká studie na více jak 14 000 těhotných však zvýšenou teratogenitu kyseliny acetylsalicylové neprokázala, přesto její podávání ve 3. trimestru není bez rizika. Může mít toxické účinky na kardiopulmonální soustavu, způsobit dysfunkci ledvin a vést ke krvácivým stavům u matky i plodu. Je doporučeno ukončit podávání ASA po ukončení 34., maximálně 36. gestačním týdnem (6).

Indometacin a ostatní nesteroidní antirevmatika (NSA)

Indometacin je užíván jako analgetikum a v mnoha zemích pro antiprogesterinový efekt jako tokolytikum. V ČR nejsou NSA jako tokolytika povolena. Obecně jsou NSA těhotnými velmi dobře tolerovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány. Indometacin však může in utero způsobit reverzibilní **konstrikci ductus arteriosus** plodu s fatálními důsledky. Tento nežádoucí účinek je závislý na podané dávce a projevu se in utero u plodů po 32. gestačním týdnem. Z dalších účinků indometacinu je třeba zmínit redukci množství plodové vody – **oligohydramnion**. U novorozence vystavenému účinku indometacinu in utero se může objevit plicní hypertenze a renální insuficience. U nezralých novorozenců navíc je vyšší incidence rozvoje nekrotizující enterokolitidy. Rutinně se Indometacin používá u nedonošených dětí k medikamentóznímu uzavření perzistujícího ductus arteriosus.

Ibuprofen je možné v těhotenství podávat, je v těhotenství analgetikem druhé volby po paracetamolu. Platí pro něj však stejná omezení v průběhu 3. trimestru jako u ASA. V obvyklém

Tab. 2. Prokázané teratogeny v 1. trimestru těhotenství

fenytoin, carbamazepin, valproát	defekty neurální trubice
lithium	srdeční malformace
warfarin po 6. týdnu gestace	kostní deformity, chondrodysplázie, defekty CNS
retinoidy	defekty CNS, srdce, končetin, jater
danazol	virilizace, pseudohermafroditismus
cytostatika	cytotoxicita, četné malformace

Tab. 3. Prokazatelně škodlivé léky v období fetálního vývoje

inhibitory ACE	renální selhání, oligohydramnion
beta-blokátory (atenolol)	retardace růstu
tyreostatika (carbimazol, thiamazol, propylthiouracil)	hypothyreóza
benzodiazepiny, barbituráty	útlum CNS
nesteroidní antirevmatika	předčasný uzavěr ductus arteriosus, oligohydramnion
tetracykliny po 16. gestačním týdnem	poruchy vývoje skloviny, kostní hmoty
warfarin	intrakraniální krvácení
cytostatika	různé poruchy vývoje

doporučeném dávkování neovlivňuje funkci ductus arteriosus plodu (7).

Antibiotika a anti-infekční léky

Těhotné ženy pochopitelně nejsou imunní vůči infekcím, a tak antibiotika patří mezi často podávané léky v průběhu gravidity. Indikaci jejich podání a jejich výběru by s ohledem na plod, jak bylo uvedeno výše, měla být věnována patřičná pozornost.

Peniciliny, cefalosporiny a linkosamidy

Peniciliny, cefalosporiny a linkosamidy jsou podle FDA zařazeny do skupiny B a jsou považovány za relativně bezpečné léky. Teratogenní účinky nebyly prokázány. Mohou být tedy podávány i v průběhu 1. trimestru.

Makrolidová antibiotika

Totéž s výjimkou klaritromycinu (kategorie C) platí v podstatě i pro makrolidy. Pro nedostatek informací se však vyhneme jejich podávání v průběhu 1. trimestru. Makrolidy (Erytromycin) jsou v současnosti doporučovány jako léky první volby při předčasném odtoku plodové vody (PROM) při snaze o prodloužení těhotenství u kriticky nezralých plodů. Erytromycin v injekční formě však v současné době není v ČR dostupný. Azitromycin nepokrývá na rozdíl od Erytromycinu dostatečné spektrum mikroorganismů, na které při předčasném odtoku plodové vody preventivně cílíme.

Tetracykliny

Podávání tetracyklinů v těhotenství je kontraindikované. Ale neexistuje důkaz, že podává-

ní tetracyklinů v průběhu 1. trimestru by bylo spojeno se zvýšeným rizikem vrozených vývojových vad. Mnoho těhotenství bylo z tohoto důvodu v minulosti zbytečně přerušeno. Zuby se zakládají po 8. týdnu gravidity, tedy v době kdy se ustavuje placentární oběh. Tetracykliny omylem užívané před tímto obdobím velmi pravděpodobně nevedou ke vzniku vývojových vad plodu. Za prokázané lze považovat, že pokud jsou tetracykliny podávány po 16. gestačním týdnem dochází k hypoplazii zubní skloviny a jejímu hnědavému zbarvení a poruchám tvorby kostní hmoty. Působí i hepatotoxicky (10).

Aminoglykosidy

Jsou podle kategorizace FDA zařazeny do skupiny D. Jsou spojeny s 1–2% rizikem ototoxicity (streptomycin a kanamycin). Jiný teratogenní efekt než vrozená hluchota nebyl u této skupiny antibiotik prokázán. Gentamycin v indikovaných případech (PROM) krátkodobě (ne déle než 5 dnů) podáváme, ale vždy v kombinaci (PNC, Ampicilin).

Sulfonamidy

Jejich užívání v těhotenství není spojeno s teratogenním rizikem. Jsou-li však podány nedlouho před porodem, mohou u novorozence způsobit hyperbilirubinemii.

Sulfametoxazol a trimetoprim

Údaje o teratogenním působení trimetoprimu nejsou jednoznačné. Lék působí jako antagonist folátů. Vyšší dávky podle posledních studií mohou způsobit různé strukturální defekty. Je prokázána vyšší incidence výskytu

poruch uzávěru neurální trubice, rozštěpových a srdečních vad. Podávání obou přípravků je v těhotenství kontraindikované.

Chinolony

O možném teratogenním působení je velmi málo informací. Na malých souborech těhotných však zvýšená incidence vrozených vývojových vad prokázána nebyla. Jejich podávání nelze v průběhu těhotenství doporučit (8, 9, 10).

Tuberkulostatika

Vyjma streptomycinu (ototoxicita), nebyl u ostatních tuberkulostatik (etambutol, rifampicin a isoniazid) prokázán zvýšený teratogenní potenciál (1, 10).

Metronidazol

Pro metronidazol se traduje, že je v těhotenství možné užít jen vaginální lokální léčbu. Metronidazol přechází přes placentární bariéru i do mateřského mléka. Studie na zvířatech při perorálním použití odpovídající přibližně humánní dávce neprokázaly žádné fetotoxické účinky. Studie na těhotných nebyly prováděny. Metronidazol by se neměl ženám podávat v průběhu 1. trimestru a v době kojení. V průběhu 2. a 3. trimestru je možné jej v indikovaných případech podávat i perorálně (11).

Acyklovir

Jeho podávání v průběhu těhotenství není spojeno s vyšším teratogenním rizikem pro plod. Podáváme je jen v přísně indikovaných případech. Lék se výrazně kumuluje v plodové vodě (12).

Antiretrovirové léky

Léky užívané k léčbě těhotných s pozitivitou HIV jsou svým mechanismem účinku (interference s nitro-buněčnou replikací viru) primárně podezřelé z možného teratogenního účinku. Tyto předpoklady se u zidovudinu a lamivudinu nepotvrdily. O teratogenním potenciálu inhibitorů proteáz, inhibitorů nukleosid reverzní transkriptázy a inhibitorů non-nukleosid reverzní transkriptázy chybí dostatek informací. Snižují výrazné riziko vertikálního přenosu z matky na plod. U HIV pozitivních žen obvykle začíná podávání antiretrovirových léků po ukončení 32. gestačního týdnu a zidovudin by měl být vždy součástí léčebných opatření u HIV pozitivní matky (13, 14).

Antikoagulancia

Hepariny

Nefrakcionované i frakcionované hepariny neprocházejí placentární bariérou, a tudíž nejsou spojeny s výskytem vrozených vývojových vad. Epidurální analgezie při porodu lze podle guidelines anesteziologů aplikovat, pokud je časový interval od aplikace heparinu alespoň 8 hodin. Obecně antikoagulační léčbu v den porodu přerušujeme a pokračujeme cca 4 hodiny po vlastním porodu.

Warfarin

Warfarin je spojen až s 10–15% výskytem vrozených vývojových vad. Kritické období je po 8. gestačním týdnu. Způsobuje mentální poruchy, křeče, hypoplázii nosu, poruchy epifýz. Později ve 2. a 3. trimestru jsou vady zřejmě v souvislosti s krvácivými projevy u plodu. Projevují se jako poruchy CNS, nejčastěji jako ageneze corpus callosum. Do 6. týdne těhotenství je podávání warfarinu pokládáno za bezpečné (1, 10). Do mateřského mléka přechází jen malé množství léku, které nemůže negativně ovlivnit zdraví kojení. Existuje jedna výjimka, kdy podáváme kumariny v průběhu 2. trimestru těhotenství, a to u žen s umělou srdeční chlopní v mitrální pozici. Riziko vzniku trombu na chlopni je enormně vysoké, profylaktické podání heparinů toto riziko dostatečně nesnižuje, a proto i s vědomím rizik pro plod, přecházíme na podávání warfarinu a v průběhu 3. trimestru se vracíme k podávání heparinů. U všech těhotenství, kdy byl tento způsob léčby doposud použit, jsme nezaznamenali mateřské komplikace ani postižení plodu.

Antiepileptika

Obecně je pro celou skupinu antiepileptik charakteristické, že jejich užívání v těhotenství je spojeno s vyšším výskytem vrozených vad. Incidence se pohybuje průměrně 70/1000. Antiepileptika mohou způsobit poruchy uzávěru neurální trubice, rozštěpové vady obličeje a srdeční vady. Méně závažné defekty způsobené antikonvulsanty jsou hypoplázie prstů a nehtů, hypertelorismus, krátký nos, abnormity ušních boltců. Riziko malformit narůstá při léčbě kombinací antikonvulsivních preparátů.

Hydantoináty

Užívání hydantoinátových preparátů je spojeno s rizikem rozvoje intrauterinní růstové restrikce plodu (FGR), mikrocefálie a mentální retardace a výskytem jednoho nebo více tzv. „minor“ defektů. Incidence tzv. „*hydantoinátového syndromu*“ se odhaduje průměrně na 10 % exponovaných plodů.

Valproátové preparáty

Kyselina valproátová může u plodu způsobit v 1–5 % spinu bifidu. Obvykle je však užívání těchto preparátů v průběhu těhotenství spojeno s výskytem menších defektů v oblasti obličeje, které tvoří tzv. „*fetální valproátový syndrom*“. Ve srovnání s ostatními antiepileptiky je riziko malformací plodu 2–3x vyšší.

Karbamazepin

Typy malformací jsou prakticky totožné jako u valproátových a hydantoinátových preparátů. Incidence je o něco nižší.

Barbituráty

Užívání barbiturátů v graviditě je spojeno s vyšším rizikem výskytu rozštěpových vad.

Nová antiepileptika

V posledních letech byla do praxe uvedena řada nových léčebných přípravků (*lamotrigin, gabapentin, felbamát a tiagabin*), u kterých chybí dostatek informací o teratogenním potenciálu. Omezená data jsou k dispozici jen u lamotriginu, kde se ukazuje, že incidence vrozených vad, především rozštěpových je srovnatelná se staršími antiepileptiky (15).

Obecně v léčbě epilepsie v průběhu těhotenství platí preference monoterapie v dávce, která zabráni epiparoxysmům. Teratogenicitu antiepileptik snížíme podáváním kyseliny listové v dávce 5 mg/den.

Antihypertenziva

Většina užívaných léků v léčbě hypertenze není spojena se zvýšeným rizikem výskytu vrozených vývojových vad. Chronická medikace betablokátory může způsobit intrauterinní růstovou restrikci plodu (FGR). Výjimku tvoří ACE inhibitory, které pokud jsou podávány v průběhu druhého a třetího trimestru mohou způsobit oligohydramnion, FGR, hypoplázii lebečních kostí a plic nebo intrauterinní smrt plodu. U novorozence se může objevit anurie. Příčinou je

velmi pravděpodobně protrahovaná hypotenze a hypoperfuze fetálních ledvin (16).

Penicilamin

Většina těhotenství, kdy je žena léčena penicilaminem (Wilsonova choroba) končí porodem zdravého novorozence. V jiných indikacích není lék v průběhu těhotenství doporučován (1, 10).

Misoprostol

Novorozenci vystavení in utero účinkům misoprostolu vykazují vyšší incidenci vrozeých vývojových vad. Patří sem především tzv. „*Mobiusův syndrom*“ (faciální paralýza) a defekty v limbické oblasti. Vyskytují se však i jiné defekty jako artrogrypóza, hydrocefalus, holoprosencefalie a exstrofie močového měchýře (10).

Benzodiazepiny

Poslední studie neprokázaly zvýšený teratogenní potenciál těchto léků. Nejvíce studií se týká diazepamu. U novorozence je popsán tzv. „*floppy syndrom*“, který zahrnuje hypotonii, letargii a obtíže spojené s kojením (17).

Interferon

Náhodné podávání interferonu v průběhu těhotenství neprokázalo zvýšené riziko vrozeých vývojových vad u plodu. Informací však není dostatek. Prokázáno je, že interferon může způsobit intrauterinní růstovou restrikci plodu. Jeho podávání v těhotenství nelze doporučit (10).

Paracetamol

Paracetamol je v těhotenství považován za analgetikum a antipyretikum první volby. Maximální denní dávka (Paralen) by neměla přesáhnout 1500 mg. V těhotenství není doporučeno podávat preparáty, u kterých je paracetamol kombinovaný s dalšími povzbuzujícími prostředky (např. kofein, pseudoefedrin) (1, 10).

Antidiabetika

Přibližně u 90 % žen s gestačním diabetem vystačíme v léčbě s dietou a zvýšenou tělesnou aktivitou. U zbylých 10 % je potřeba přidat v léčbě inzulin. Inzulin je hlavním lékem i těhotných diabetiček I. a II. typu. Perorální antidiabetika jsou v průběhu těhotenství kontraindikována s výjimkou metforminu. Metformin je možné u vybraných těhotných diabetiček v průběhu těhotenství podávat (1, 10).

Tyreoidální léky

S poruchami funkce štítné žlázy se u těhotných setkáváme poměrně často. V řadě vyspělých zemí je prováděno v graviditě skríningové vyšetření funkce štítné žlázy. V ČR je zatím jen doporučeno.

Hypotyreóza v těhotenství je spojena s nežádoucími mateřskými a fetálními komplikacemi. Je zde signifikantně vyšší riziko potratu, vzniku preeklampsie, gestačního diabetu, předčasného porodu a abrupce placenty. Substituční terapie hormony štítné žlázy tato rizika snižuje. Adekvátní hladina hormonů štítné žlázy je pro vývoj plodu kruciální, především ovlivňuje neuropsychický vývoj plodu a novorozence jak během gestace, tak v prvním roce života. Nedostatek mateřských hormonů negativně ovlivňuje IQ, verbální a nonverbální komunikační schopnosti jsou opožděny, mohou se vyvinout poruchy pozornosti a chování (ADHD). Diagnóza je stanovena na základě sérových hladin TSH, které se liší podle jednotlivých trimestrů (2,5 ml μ /l v I. trimestru a 3 ml μ /l ve druhém a třetím trimestru). Pokud je hladina TSH abnormální, zda se jedná o subklinickou nebo manifestní formu, je třeba stanovit hladinu volného T4 nebo stanovit index volného T4. U manifestní formy je hladina volného T4 nízká a TSH zvýšený. Sérové tyroidní protilátky jsou zvýšené u autoimunní tyreotitidy.

Levotyroxin (Euthyrox, Letrox) je hlavním lékem hypotyreoidismu. V průběhu těhotenství je třeba jeho dávkování upravovat tak, abychom zajistili eutyroidismus. Cílem je tedy navodit fyziologický stav. Hladiny TSH se kontrolují ve 4týdenních intervalech. Dávka levotyroxinu se po porodu vrátí k dávkování před koncepcí. Při léčbě je třeba mít na paměti, že souběžně podávané preparáty železa či kalcia snižují efektivitu levotyroxinu a měly by se podávat cca 2 hodiny před jeho podáním. Adekvátní přísun jódu v potravě je obecně v těhotenství doporučeno. Doporučená dávka je 150 μ g /denně.

Kortikoidy

a) Dexametazon, betametazon se vyznačují dobrým průnikem placentární bariérou. Využívají se k indukci plicní zralosti nezralých plodů. Efekt trvá 10–14 dnů. Za celé těhotenství by se měla podat pouze 1 kúra (24–48hodinová schémata), opakované podávání způsobuje poruchy myelinizace CNS u exponovaných dětí.

b) Prednison, metylprednisolon, hydrokortison podávaný v malých dávkách do 10 mg je možno při chronické medikaci v graviditě použít. Pronikají obtížně placentární bariérou (do 10 %). Při stavech, které vyžadují podání vysoké dávky (ataka sklerosis multiplex, imunní trombocytopenická purpura atd.), by měla být aplikace kortikoidů po co nejkratší nezbytnou dobu. U plodu způsobují Cushingův syndrom a přechodnou supresi funkce nadledvin. U matky se rozvine hypertenze a akné (18).

Tokolytika

Jsou substance, které tlumí děložní kontrakce. Indikací je oddálení předčasného porodu. Neexistuje tokolytikum, které by odvrátilo předčasný porod. Průměrně jej oddálí o 48 hod. Tokolytika je nutné podávat vždy intravenózně. V ČR jsou registrovány tato tokolytika: beta2-mimetikum, hexoprenalin (Gynipral) a atosiban (Tractosile).

a) Magnézium sulfát i.v. je stále hojně používán v praxi v průběhu těhotenství, přesto že nemá žádné tokolytické účinky. Působí vasodilatačně a přispívá k celkovému zklidnění těhotné ženy. Tak může pravděpodobně pozitivně ovlivnit vnímání děložních stahů těhotnou ženou, spekuluje se i o podílu placebo efektu, skutečný předčasný porod nijak neovlivní. Přesto jeho podávání v těhotenství má své opodstatnění, působí na plod, zvláště nezralý, neuroprotektivně. Antikonvulzivní účinky magnézia sulfátu podaného ve vysokých dávkách se využívá v léčbě hrozícího eklamptického záchvatu. Vysoké dávky magnézia způsobí u novorozence hypotonii.

b) hexoprenalin (Gynipral) i.v. je velmi účinné tokolytikum. Má silné ionotropní účinky. Před jeho aplikací je nutné natočit těhotné ženě EKG. Gynipral by se neměl podávat déle než 48 hodin, zvyšuje se riziko vzniku plicního edému. Během infuze monitorujeme tepovou frekvenci těhotné ženy a podle ní upravujeme rychlost podávané infuze. Intravenózní bolus Gynipralu aplikujeme během porodu k zastavení děložní činnosti v případech, kdy je plod bezprostředně ohrožen hypoxií a je rozhodnuto ukončit porod císařským řezem. O aplikaci Gynipralu informujeme vždy anesteziologa, kombinace svodné anestezie a Gynipralu

může vést k velmi obtížně zvládnutelné hypotenzii a hypotonii dělohy.

- **c) atosiban (Tractocile)** působí tokolyticky na principu kompetice obsazení oxytocinových receptorů v děloze. Velkou výhodou je, že u Tractosilu nebyly pozorovány žádné vedlejší nežádoucí účinky na matku či plod. Sporný je jeho tokolytický efekt v nízkých gestačních týdnech. Tractosile by měl být tokolytikem první volby u kardiaček, thyreopatií, astmatu, insulin dependentních diabetiček a těhotných nad 35 let (10).

Uterokinetika a uterotonika

- **a) Oxytocin** podávaný v dávce 2 až 5 IU v infuzi 500 ml 5% glukózy posiluje primárně nebo sekundárně slabé děložní kontrakce. Má krátký biologický poločas cca 18 minut, a proto je snadné úpravou rychlosti infuze regulovat sílu a frekvenci děložních kontrakcí tak, abychom zamezili nadměrné děložní činnosti a neohrozili plod hypoxií. Oxytocin se rutinně aplikuje po porodu plodu intravenózně opět v dávce 2 IU jako prostředek k aktivnímu vedení 3. doby porodní. Urychluje odloučení placenty a snižuje krevní ztrátu. Abychom dosáhli uterotonického efektu, je potřeba aplikovat vyšší dávku, 5 IU i.m. nebo 10 IU v infuzi. K udržení dostatečného uterotonického efektu je dávky často nutné vzhledem ke krátkému poločasu oxytocinu opakovat. Při opakované infuzní aplikaci je nezbytné rodičku monitorovat pro možný vznik plicního edému.
- **b) Duratocin** je agonistou oxytocinu. Jeho nespornou výhodou je dlouhý biologický poločas 67 minut, pokrývá tedy nejrizikovější časový úsek, ve kterém dochází k děložní hypotonii. Primárně se tedy aplikuje po porodu u žen, u kterých je riziko vzniku děložní hypotonie zvýšené (vícečetné těhotenství, makrosomie plodu, polyhydramnion, forceps z vyšších pánevních rovin apod.). Aplikuje se jednorázově 100 µg i.v.
- **c) Metylergometrin** patří do skupiny ergotaminových alkaloidů. Aplikuje se v dávce 20 µg i.v. především v indikaci aktivního vedení 3. doby porodní. Účinek trvá cca 30 minut a dávku je přípustné opakovat až 3x. Působí spasticky nejen na myometrium, neměl by se podávat u žen s hypertenzí, preeklampií, HELLP syndromem a při rozsáhlejších varixech dolních

končetin či vulvy. Vyvolává zvracení a tak se zvyšuje při císařském řezu riziko aspirace.

- **d) Prostin M15, 15-metyl prostaglandin F2α (Carboprost)** je mocné tokolytikum, které se aplikuje v dávce 250 µg i.m., i.v. nebo přímo do děložního svalu. Dávku je možné v případě potřeby zhruba po 1 hodině opakovat. Reakce na aplikovaný prostin jsou individuální. Nežádoucí účinky jsou poměrně časté, ale ve většině případů jsou přechodné a reverzibilní po ukončení léčby. Velmi často (může postihnout více než 1 pacientku z 10) bylo zaznamenáno: zvracení a průjem, nevolnost, zvýšení tělesné teploty a bolest na hrudi. Často (může postihnout až 1 pacientku z 10) bylo zaznamenáno: bolest hlavy, zrudnutí, nával horka, kašel, zimnice a třesavka. Poměrně vzácně může dojít ke krátkodobé ztrátě vědomí, pocitům na omdlení, závratím, bolestem oka, rozmazanému vidění, hučení/zvonění v uších, zvýšení tepové frekvence a zvýšení krevního tlaku. Carboprost by se neměl podávat ženám s astmatem, onemocněním srdce nebo cév, onemocněním ledvin či jater, zeleným zákalem, inzulin dependentním diabetem a epilepsií (10).

Pravidla farmakoterapie v době kojení

V současné době je k dispozici velké množství informací o lécích v době kojení. Každé použití léku, by kojící matka měla předem konzultovat s farmaceutem, neonatologem či pediatrem. Ti musí zvážit prospěch medikace a kojení ve vztahu k potenciálním rizikům vyplývajícím z léčby. Musí vzít do úvahy imunologické a ostatní benefity kojení, které mohou být pro dítě více prospěšné, přesto že matka musí podstoupit medikamentózní léčbu.

Při rozhodování, zda je lék kompatibilní s kojením je třeba vzít do úvahy několik relevantních faktorů. Za tři nejdůležitější faktory jsou považovány: **distribuční objem (Vd), procento vazby léku na mateřské plazmatické proteiny (PB) a molekulární hmotnost léku (MW).**

Distribuční objem udává, jak široce je lék distribuován v těle. Léky s vysokým distribučním objemem vstupují do různých kompartmentů těla, a tak ve výsledku je jejich koncentrace v krvi nízká. Na jedné straně eliminace těchto léků z těla trvá delší dobu než u léků s malým distribučním objemem, ale na druhé straně jejich eliminační poločas z plazmy a periferních

kompartmentů se může výrazně lišit a tak léky s vysokým distribučním objemem mohou dosahovat v mateřském mléce nižších hladin. Obecně léky s distribučním objemem mezi 1–20 L/kg jsou kompatibilní s kojením.

PB ukazuje rozsah vazby léku na albumin a jiné proteiny v plazmě. Obecně expozice dítěte léky s vysokým PB je redukována. Léky s PB vyšším než 90 % je možné v době laktace podávat.

Molekulová hmotnost (MW) je důležitým určujícím ukazatelem pro průnik léku do mateřského mléka. Léky s nízkou molekulovou hmotností snadno pronikají do mléka skrze malé póry ve stěnách buněk mamárního epitelu. Léky s velkou molekulární hmotností musí být do mléka aktivně transportovány nebo rozpouštěny na lipidových membránách buněk, takže do mléka pronikají obtížně.

Z jiných faktorů je třeba jmenovat **pH**, protože mateřské mléko je více kyselé než plazma. Léky s vysokým pH se mohou více koncentrovat v mléce než v plazmě a naopak. Je však třeba zmínit, že aspirin má nízké pH a může u dítěte vyvolat Reyesův syndrom, proto jeho podání v době kojení není doporučeno. **Molekuly léků rozpustné ve vodě** se méně koncentrují v mateřském mléce. Je to proto, že substance rozpustné ve vodě odpuzují tukové substance a mateřské mléko obsahuje větší koncentrace tuků než plazma. Koncentrace léku v mateřském mléce a lidské plazmě bývá v proporcionální rovnováze. Je-li koncentrace léku v plazmě vysoká, bývá vysoká i v mateřském mléce. Úpravou času kojení na dobu kdy maximální koncentrace léku v plazmě klesne, matka může snížit expoziční dávku u dítěte. Expozici dítěte lékem je možné minimalizovat volbou léků s krátkým poločasem a tím i kratším intervalem maximální koncentrace.

Čím delší biologický poločas lék má, tím více narůstá riziko jeho kumulace v organismu kojence. Kojící matka musí být ošetřujícím lékařem před zahájením farmakoterapie poučena, jak upravit režim kojení. Kojení je vhodné načasovat na dobu, kdy nebude v mateřském mléce maximální koncentrace léku. Pro většinu léků platí, že je to doba 1–3 hodiny po požití léku, existuje ale celá řada výjimek. Proto jsou z pohledu bezpečnosti kojení nejbezpečnějšími ty léky, které se podávají 1x denně. Ty se doporučuje užívat po posledním večerním kojení před nejdelším spánkem kojence.

Pokud je kojení vzhledem k nežádoucím účinkům léčby na dítě kontraindikováno a je

předpoklad, že léčba bude trvat jen po omezenou dobu (např. při antibiotické léčbě), laktaci nezastavujeme, ale snažíme se matku přesvědčit, aby mléko odstříkávala a po ukončení léčby v kojení dále pokračovala. V jiných případech (např. drogově závislá matka, chronická medicína) je nutné laktaci zastavit a převést dítě na umělou stravu.

Při lokální léčbě do mateřského mléka přechází jen stopové množství léku, které v žádném případě nemůže kojence ohrozit (19, 20, 24, 25).

Rady těhotným při léčbě „banálních“ infekcí a stavů v průběhu těhotenství

Poměrně časté jsou dotazy těhotných žen nebo jejich rodinných příslušníků na bezpečnost užívání volně prodejných léčebných prostředků v průběhu těhotenství při tzv. „banálních“ nemocech, kdy se těhotné ženy zdráhají vyhledat lékaře, protože to považují za zbytečné. Ambulantní gynekologové a farmaceuti jsou nejčastěji dotazovanými odborníky a měli by se tedy dostatečně orientovat, jaké volně prodejné léky jsou na trhu, a které z nich jsou pro těhotnou bezpečné a kterým je třeba se vyhnout.

Nachlazení, virózy horních cest dýchacích (HCD)

Horečka > 38 °C ohrožuje plod, doporučíme klid na lůžku, teplé nápoje, čaj.

Paracetamol je lékem první volby do dávky 1500 mg/den, lékem druhé volby je **kyselina acetylsalicylová**. Od druhého trimestru je možné podávat **Ibuprofen**.

Nedoporučuje se užívat kombinované léčebné přípravky typu **Paralen Plus, Modafen, Coldrex, Colder Grip apod.** Při zhoršení zdravotního stavu nebo trvání obtíží déle jak 5 dnů zdůrazníme ženě, že je nutné vyhledat lékaře.

Dráždivý kašel

Kašel způsobuje únavu, narušení spánku, vyvolává dávivý reflex, namožení břišních a mezižeberních svalů, u rizikových těhotenství může vést i ke zhoršení vaginálního nálezu.

Těhotné lze doporučit:

- **Dextromethorfan** (Humex, Robitussin) vhodný v 1. a 2. trimestru
- **Butiramát** (Tussin, Sinecod) 2.–3. trimestr

■ Homeopatika (Stodal)

Produktivní kašel

Těhotné lze doporučit:

- **Inhalace Vincentky**
- **Acetylcystein** (ACC long)
- **Ambroxol** (Ambrobene, Mucosolvan)

Rýma

Těhotné lze doporučit:

- **Vincentka spray**
- **Silice** (Pinosol)
- **Přípravky z mořské vody** (Sterimar)
- **Dekongescentní nosní kapky**
 - oxymetazolin (Nasivin, Oxamet)
 - xylometazolin (Olynth, Otrivin) – potenciální riziko zvýšení TK
 - **Nelze doporučit přípravky s pseudoefedrinem!**

Bolest v krku

Těhotné lze doporučit:

- **Pastilky s obsahem antiseptika tridekanaminu nebo chlorhexidinu** (Septisal, Septofort)
- **Salinické kloktadlo s obsahem 4 solí**
- **Heřmáněk, med**
- **Fosafungin**
- **Pastilky s obsahem lokálního anestetika** (Orafen, Strepsill) užívat jen krátkodobě

Nedoporučuje se užívat kloktadla s obsahem jodu, formaldehydu nebo šalvěje.

Nauzea, zvracení

Těhotné lze doporučit:

- **Dietní opatření**
- **Studená coca-cola po lžičkách**
- **Thiethylperazin** (Torecan čípky, tabl.)

Průjem

- **Dietní opatření:** suchý rohlík, brambory, rýže, strouhané jablko, dostatečný příjem tekutin – zabránit dehydrataci
- **Carbo adsorbens**
- **Diasmektit** (Smekta) forma hydratovaného křemičitanu hořečnatu hlinitého. Snižují osmotický tlak intraluminálně, schopné vázat různé látky, toxiny a léky

- **Naopak není doporučeno užívat Kloroxin** (Endiaron), **Ftalylsulfatiazol**, **Nifuroxazid** (Ercefuryl)

- **Vždy je nutné vyloučit infekční původ průjmu!!!** Trvají-li obtíže více jak 2 dny, je nutná návštěva lékaře

Močové obtíže

Záněty vývodných cest močových patří mezi nejčastější obtíže v těhotenství. Záněty vývodných cest močových jsou spojeny, mimo jiné, se zvýšeným rizikem předčasného porodu. Léčit antibiotiky je třeba i tzv. asymptomatickou bakteriurii (**bakteriurie 10⁵**). Z volně dostupných léčebných prostředků je možné pro zmírnění dysurických obtíží doporučit **urologický čaj a preparáty na bázi brusinek (Urosept)** (1).

Léčivé byliny v těhotenství

Z bylin je v těhotenství možno doporučit zcela bezpečné – **jitrocel, kontryhel, borůvkové listy, borůvky, brusinky**. Jen omezeně by se měly užívat extrakty nebo čaje z **meduňky, máty či zázvoru**. Těhotná by se měla vyhnout užívání odvarů z **fenyklu, celeru, petržele, šalvěje, skořice, tymiánu, majoránky a aloe vera**. Dále by se měla vyhnout užívání odvarů z **prvosenky, sedmikrásky, divizny, lékořice, eukalyptu, blínu, břízy a hřebíčku**. Řada z uvedených bylin má diuretické účinky, jiné výrazně tlumivé účinky či přímo toxické účinky. Některé obsahují aromatické silice, které mohou vyvolat nauzeu a zvracení (21).

Praktická doporučení

Údaje výrobců léků

Po thalidomidové aféře, kdy bylo postiženo víc jak 10 000 novorozenců poruchami vývoje končetin se výrobci léků chrání proti případným soudním sporům. Prakticky nenaleznete příbalový leták, kde by byl lék vysloveně doporučen k podávání v případě obtíží v průběhu gravidity. Informace jsou většinou velmi obecné a neaktualizované. Opakovaně se stává, že je v letáku lék deklarován jako striktně kontraindikovaný v průběhu těhotenství, ale kontraindikace je ve skutečnosti relativní. V případech, že je více jak vhodné takový lék podat se lékař vystavuje riziku forenzních důsledků, objeví-li se postižení plodu, které s podaným lékem zjevně nemá souvislost. Je však třeba konstatovat, že se úroveň příbalových letáků u nových léků výrazně zlepšuje.

Doporučení pro léčbu žen fertiličního věku

- Předepisovat především léky, které byly klinicky testovány na teratogenicitu a jejich účinnost.
- Léky nově uváděné na trh předepisujeme až v případě, že nelze použít starší již zavedené léky.
- Jestliže se nemůžeme vyhnout podání teratogenního léku, je poučení o bezpečné kontracepci nezbytné.

Doporučení pro léčbu těhotných žen

- V případě, že je nezbytná léčba chronického onemocnění, před plánovanou koncepcí volte prověřenou medikaci.

- Náhlé přerušení dlouhodobé léčby chronického onemocnění může vyvolat zhoršení nemoci se závažnými důsledky pro matku a plod.
- Dávejte vždy přednost monoterapii v co nejnížší účinné dávce.

Závěr

Farmakoterapie v průběhu těhotenství a v období laktace je spojena s určitými obavami jak na straně pacientek, tak mnohdy i na straně lékařů, aby léčbou nedošlo k poškození vyvíjejícího se plodu či ohrožení zdraví kojence. Z etických důvodů nejsou účinky léků testovány na těhotných ženách. Farmakům se ale nelze ani v průběhu těhotenství vyhnout, neléčené onemocnění může mít fatální dů-

sledky na osud těhotenství, vyvíjejícího se plodu a zdraví ženy. Lékaři při volbě léčebného prostředku musí respektovat specifika jednotlivých fází těhotenství a mít vědomost o vlastnostech a farmakokinetice zvoleného farmaka. Doporučeno je volit především prověřené léky. Ne vždy je možné zvolit léčbu, která je zcela bez rizik. Pacientka musí být vždy lékařem informována o důvodech zvoleného způsobu léčby a rizicích, které jsou s ním spojené. Obecně platí, že léčba v těhotenství a v období laktace musí být efektivní, ale co možná nejbezpečnější. Každý nežádoucí účinek podaného léčebného prostředku je třeba hlásit na SÚKL, jen tak se rozšíří databáze informací o daném léku. Platí to především o nově do praxe zaváděných lécích.

LITERATURA

1. Maxová K, Tesář V, Vachek J, Zakiyanov O. Farmakoterapie v těhotenství a při kojení, 2. Vydání. Maxdorf 2016.
2. Farnoud MG, Nagaraju B, Anil Kumar K, et al. General principles of pharmacotherapy during pregnancy. *Pharmac. and Biolog. Eval.* October 2016; 3(5): 458–464.
3. Shellack G, Shellack N. Pharmacotherapy during pregnancy, childbirth and lactation: Principles to consider. *South African Pharmacol. J.* March 2014 78(3): 12–17.
4. Creasy RK, Resnik R. *Maternal – Fetal Medicine: Principles and Practice* 5th Edition, Saunders, Elsevier Inc. (USA) 2004.
5. Paulus W. A practical guide to drugs in pregnancies Advanced ICAS Training Course on „Perinatal Management of High-Risk Pregnancies – a Rational Approach“ October 2005, University Hospital Ulm, Germany.
6. Scone JR, Heinonen O, Kaufman D, et al. Aspirin and congenital malformations *Lancet* 1976; 1: 1373.
7. Van den Vayver IB, Moise KJ, Ou CN. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus *Obstet Gynecol* 1993; 82: 500.
8. Mašata J, Jedličková A, Švihovec P. Antibiotická léčba a profylaxe některých infekcí v těhotenství. *Klin Farmakol a Farm* 2008; 22(4): 137–141.
9. Nováčková M. Infekce močových cest v těhotenství. *Urol. praxi* 2016; 17(3): 121–123.
10. Binder T. Farmakoterapie v graviditě. *Interní Med.* 2006; 10: 447–450.
11. Diav-Citrin O, Schechtman S, Amon J, et al. Pregnancy outcome after exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186.
12. Andrews EB, Yankansas BC, Cordeto JE, et al. Acyclovir in pregnancy registry: Six years experience. *Obstet Gynecol* 1992; 79; 7.
13. Interim Report: 1/1/89–1/31/01. Wilmington, NC. Antiretroviral Pregnancy Registry. May 2001.
14. Watts DH. Management of the human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Eng J Med* 2002; 346: 1879.
15. Kuba R. Antiepileptika a gravidita. *Psychiat. pro Praxi*; 2006; 6: 272–275.
16. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hyperten* 2002; 16: 293.
17. Gilbert C. "Floppy syndrome" and maternal diazepam *Lancet* 1977; 2: 244.
18. Namouz-Haddad S, Koren G. Prenatal Glucocorticoids. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(10): 920–922.
19. Muñoz Balbontín Y, Stewart D, Shetty A, et al. Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period. A Systematic Review *Obstet Gynecol.* 2019 May; 133(5): 920–932.
20. Feibus KB FDA's Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J of Med Toxicol*, December 2008; 4(4): 284–288.
21. Tůmová L, Holcová L. Rizika používání léčivých rostlin v období těhotenství a kojení. *Prakt. Lékař.* 2013; 9(1): 34–37.
22. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist.* 2014; 79(233): 72064–72103.
23. Kacířová I, Grundmann M. Léky v těhotenství *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4): 137–143.
24. Nožínová E. Léky v těhotenství a při kojení – doporučený postup. Česká lékárnická komora 2010.
25. Nice FJ, Luo AC. Medications and breast feeding: Current concept. *J Am Pharm. Assoc.* 2012; 52: 86–94.

Terapeutické monitorování léčiv v těhotenství

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann²

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Terapeutické monitorování léčiv je specifická metoda oboru klinické farmakologie, určená k monitorování farmakoterapie pomocí měření sérové koncentrace léčiva, následované interpretací erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem) a náležitou spoluprací s klinikem. Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým efektem léčiva a jeho koncentrací v organismu, než s jeho dávkou. Těhotenství je spojeno s významnými fyziologickými změnami, které ovlivňují farmakokinetiku léčiv (absorpci, distribuci, metabolismus a exkreci), a tak mohou ovlivnit jak jejich účinek, tak bezpečnost. V průběhu několika týdnů po porodu se vrací parametry farmakokinetiky zpět do původního stavu jako před otěhotněním. Bohužel, znalosti o změnách farmakokinetiky a požadavcích na dávkování léčiv v průběhu těhotenství nejsou dostatečné. Z tohoto důvodu je terapeutické monitorování léčiv užitečným nástrojem k úpravě dávky také v tomto období. Navíc analýza poměru pupečnickové a mateřské sérové koncentrace při porodu je doporučovanou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiva a je tedy více užitečná ke stanovení fetální expozice a minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost podávané dávky léčiva. Cílem článku je prezentovat čtenářům informace týkající se využití metody terapeutického monitorování léčiv u těhotných pacientek.

Klíčová slova: těhotenství, farmakokinetika, terapeutické monitorování léčiv.

Therapeutic drug monitoring in pregnancy

Therapeutic drug monitoring is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of pharmacotherapy using measurement of drug serum concentrations followed by interpretation of erudite clinical pharmacologist (eventually clinical pharmacist) and good cooperation with clinician. The concept of the method rests on the assumption that clinical effect correlates better with drug concentration than with the dose. Pregnancy is associated with significant physiological changes that alter the pharmacokinetic of drugs (absorption, distribution, metabolism and excretion) and potentially affect both their efficacy and safety. These variations occur during pregnancy and return to the nonpregnant state some weeks after delivery. However, little is known about these pharmacokinetic changes and dose requirements during pregnancy. Therefore therapeutic drug monitoring may be a useful tool for dose adjustment as the pregnancy progresses. In addition, measuring the umbilical cord/maternal serum drug level ratio at birth is the method recommended to assess transplacental transfer and it is more useful for the estimation of fetal exposure and minimization of the risk of fetal effects than the given dose. We would like to present informations relating to utilization of therapeutic drug monitoring method in pregnant patients.

Key words: pregnancy, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring.

Úvod

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je metoda využívaná k monitorování farmakoterapie celé řady onemocnění pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi (tzn. v séru, plazmě, případně v plné krvi). Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým efektem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho

dávkou. Správně provedené TDM má mít tři základní části: 1) stanovení koncentrace léčiva pomocí moderních analytických metod, 2) interpretace naměřené koncentrace léčiva erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem), 3) zpětná vazba s klinikem, jeho akceptace doporučení a případná další kontrola. Výsledkem je nastavení optimální dávky léčiva u individuálního pacienta,

což umožní racionální terapii s minimalizací výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života. TDM je vhodné provádět z mnoha důvodů. Může se jednat o léčiva, jejichž účinek je obtížně klinicky měřitelný (antiepileptika), s úzkou terapeutickou šíří (digoxin), s farmakokinetikou 0. řádu (fenytoin) nebo v případě intoxikace.

Tab. 1. Korelace mezi porodní hmotností/porodní délkou a denní dávkou, dávkou vztahenou na kg tělesné hmotnosti, mateřskou koncentrací a pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové; * = korelační koeficient, ns = nesignifikanční (13)

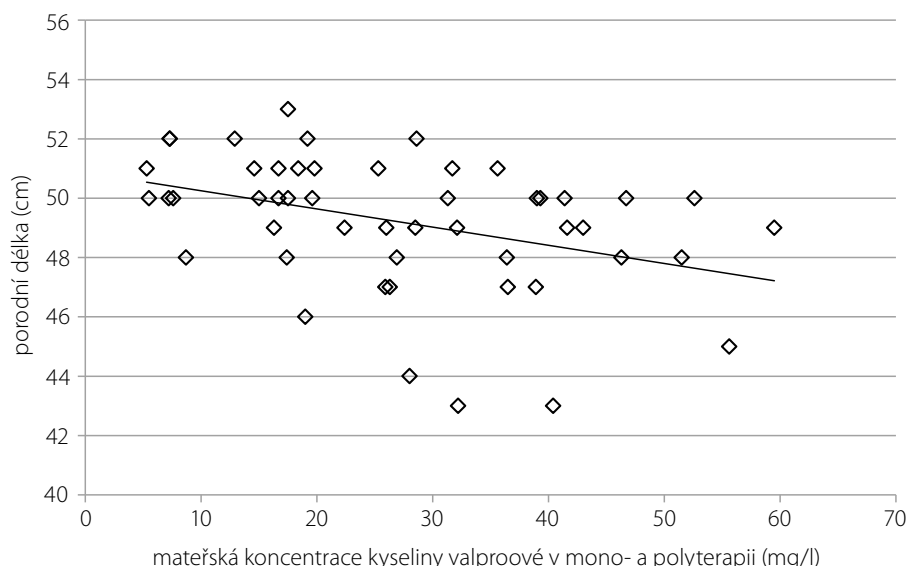
	dávka (mg)	dávka/kg (mg/kg)	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono + polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono + polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0,0081 -0,3602*	p = 0,0447 -0,2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0,0032 -0,5123*	p = 0,0290 -0,3925*	p = 0,0016 -0,4345*	p = 0,0114 -0,3550*

Z hlediska pacienta lze takto objektivizovat lékové interakce, adherenci k léčbě, změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, srdeční selhání) i změny farmakokinetiky při odlišných fyziologických stavech, jako je stáří, různá období dětského věku, těhotenství a kojení (1). Mateřskou a fetální reakci na léčivo podané v těhotenství ovlivňují dva základní faktory: 1) intra- a intraindividuální změny ve farmakokinetice léčiva v mateřském organismu, týkající se compliance, absorpce, distribuce, metabolismu i exkrece, 2) placento-fetální jednotka, která ovlivňuje množství léčiva procházejícího i metabolizovaného placentou a distribuci i eliminaci léčiva plodem. TDM lze u řady chorob využít k nastavení optimální dávky léčiva u těhotné ženy k zajištění terapeutického efektu s minimalizací nežádoucích účinků. Navíc analýza poměru pupečnickové a mateřské sérové koncentrace při porodu je doporučovanou metodou k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiva a je tedy více užitečná ke stanovení fetální expozice a minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost dávky léčiva užívaného matkou (2, 3). V případě chronické medikace je doporučováno plánované těhotenství pokud možno v době kompenzace onemocnění se stanovením tzv. „základní“ koncentrace před otěhotněním nebo co nejdříve na začátku těhotenství, která bude sloužit jako referenční (srovnávací) pro porovnání s koncentracemi získanými v průběhu těhotenství. Další měření mohou být prováděna měsíčně, každý druhý měsíc nebo každý trimestr v závislosti na typu léčiva a klinickém stavu pacientky. Jestliže je potřeba v průběhu těhotenství dávku léčiva zvýšit, bývá většinou po porodu snižována, aby nedošlo k předávkování (3).

Antibiotika

Přibližně jedné ze čtyř těhotných žen bývá předepisováno nějaké antibiotikum (ATB), což v souhrnu tvoří téměř 80 % veškeré preskripce v těhotenství. Vystavení plodu ATB bývá spojováno jak s krátkodobými (kongenitální abnormality), tak dlouhodobými (změny střevní mikroflóry, astma,

Graf 1. Vztah mezi porodní délkou a mateřskou koncentrací kyseliny valproové v mono- a polyterapii; p = 0,0016, korelační koeficient = -0,4345 (13)



atopická dermatitida) následky u novorozence. Bohužel, pouze asi jen u 10 % těchto léčiv jsou dostupné dostatečné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti při užívání v těhotenství. Beta-laktamy, vankomycin, nitrofurantoin, metronidazol, klindamycin a fosfomycin jsou obecně považovány za bezpečné a účinné, naopak fluorochinolony a tetracykliny je doporučováno se vyhnout. Fyziologické změny v těhotenství vedou ke zvýšení glomerulární filtrace, celkového tělesného objemu i srdečního výdeje. Tím může dojít ke změně farmakokinetiky ATB s potřebou úpravy dávky nebo monitorování hladin (4). TDM je v obecné populaci rutinně prováděno zejména v případě aminoglykosidových antibiotik amikacinu a gentamicinu, u vankomycinu a nejnověji také u beta-laktamových antibiotik.

Aminoglykosidy se vyznačují koncentracně-dependentním baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem. Jejich účinnost a nežádoucí účinky (nefro- a ototoxicita) vykazují těsný vztah k dosažené sérové koncentraci, a proto má TDM klíčovou úlohu v optimalizaci jejich dávkování a minimalizaci toxicity (5). O použití aminoglykosidů v těhotenství jsou dostupné pouze omezené údaje. Dle informací od výrobců lze amikacin i gentamicin podat těhotné ženě,

pouze pokud je to nezbytně nutné a současně není doporučována aplikace v jedné denní dávce (6). Práce autorů Martingano a spol. však prokázala, že v případě chorioamnionitidy při porodu je podávání gentamicinu v jedné denní dávce spojeno s lepším výsledkem léčby a nižším rizikem poporodní endometritidy ve srovnání s tradičním dávkováním v 8hodinovém intervalu (7).

Vankomycin je baktericidní ATB s úzkým terapeutickým rozmezím. Příliš nízká dávka je neúčinná a zvyšuje riziko vzniku rezistence, naopak příliš vysoká dávka může vést k nefro- a/nebo ototoxicitě. Jako nejvhodnější ukazatel účinnosti je zde uváděn poměr AUC_{24}/MIC (plocha pod křivkou za 24 hodin) a minimální inhibiční koncentrace (MIC), tj. $AUC_{24}/MIC \geq 400$. V běžné klinické praxi se však jako náhrada používá jednodušší stanovení údolní koncentrace vankomycinu, přičemž široká intra- a interindividuální variabilita jeho farmakokinetiky dokazuje potřebu TDM u každého jednotlivého pacienta (8). S podáváním vankomycinu během těhotenství dosud nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti a dle doporučení výrobců se může podávat pouze pokud je jednoznačně indikován a po pečlivém zvážení očekávaného prospěchu a možného rizika (6). Jednou z možností je chemoprophylaxe při porodu u pacientek, u nichž byl

prokázán streptokok skupiny B a vysoké riziko alergie na penicilinová ATB a současně rezistence na klindamycin (9).

Beta-laktamová ATB vykazují účinek časově-dependentní, tzn. že čas, po který zůstává volná (nevázaná, tj. free – f) sérová koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací vyvolávajícího mikroorganismu ($fT > MIC$) nejlépe charakterizuje jejich účinnost. Konkrétní čas pro % $fT > MIC$ není jednoznačně určen a pro zajištění baktericidní aktivity je uváděn v rozmezí 40–70 % dávkového intervalu. Novější data však ukazují, že u kriticky nemocných je vhodnější vyšší a delší expozice těmto ATB a k maximalizaci účinku je navrhováno až 90–100% $fT > 4–5 \times MIC$ (10). TDM je na našem pracovišti v současnosti prováděno u meropenemu, ceftazidimu, cefotaximu, cefepimu a piperacilinu/tazobaktamu. Dle výrobců jsou v těchto případech údaje o podávání těhotným ženám omezené nebo nejsou vůbec k dispozici a tato ATB mají být během těhotenství používána pouze v případě, že jsou jasně indikována a že očekávaný přínos převažuje nad možnými riziky pro těhotnou ženu a plod (6).

Antiepileptika

Epilepsie jako jedno z nejčastějších chronických neurologických onemocnění ovlivňuje 3–4 z 1000 těhotenství, přičemž podíl těhotných žen užívajících antiepileptika (AEP) má v současnosti stoupající trend z důvodu zvyšujícího se počtu indikací této medikace, což jsou kromě epilepsie také např. bipolární porucha, bolest a další neurologické a psychiatrické choroby. Přestože je užívání AEP během těhotenství spojeno s velkými kongenitálními malformacemi, není jejich vysazení během těhotenství doporučováno, protože riziko nekontrolovaných epileptických záchvatů je závažné jak pro matku, tak plod. Těhotenství ovlivňuje farmakokinetiku AEP, což může vést k poklesu jejich sérových koncentrací a ke zvýšení rizika záchvatů, což bylo prokázáno zejména u lamotriginu. Naopak po porodu dochází během 10–14 dní k úpravě farmakokinetiky do prekoncepčních hodnot a v případě ponechání dávky AEP zvýšené během těhotenství může dojít k dosažení toxické koncentrace. Tyto změny koncentrací AEP se během těhotenství a krátce po porodu interindividuálně výrazně liší. TDM proto napomáhá k optimalizaci farmakoterapie epilepsie také v tomto období nestabilní farmakokinetiky, a to jak v průběhu těhotenství, tak během

prvních 2 týdnů po porodu (11, 12). Na příkladu kyseliny valproové bylo již také prokázáno, že analýza poměru pupečnickové/mateřské sérové koncentrace při porodu je přesnější ke stanovení fetální expozice a k minimalizaci nežádoucích rizik u plodu než znalost dávky užívané matkou (13). U tohoto AEP bylo zdokumentováno, že existuje statisticky významná nepřímá závislost mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové, avšak bez závislosti na její denní dávce nebo na dávce vztahované na kilogram tělesné hmotnosti (tabulka 1, graf 1).

Psychofarmaka

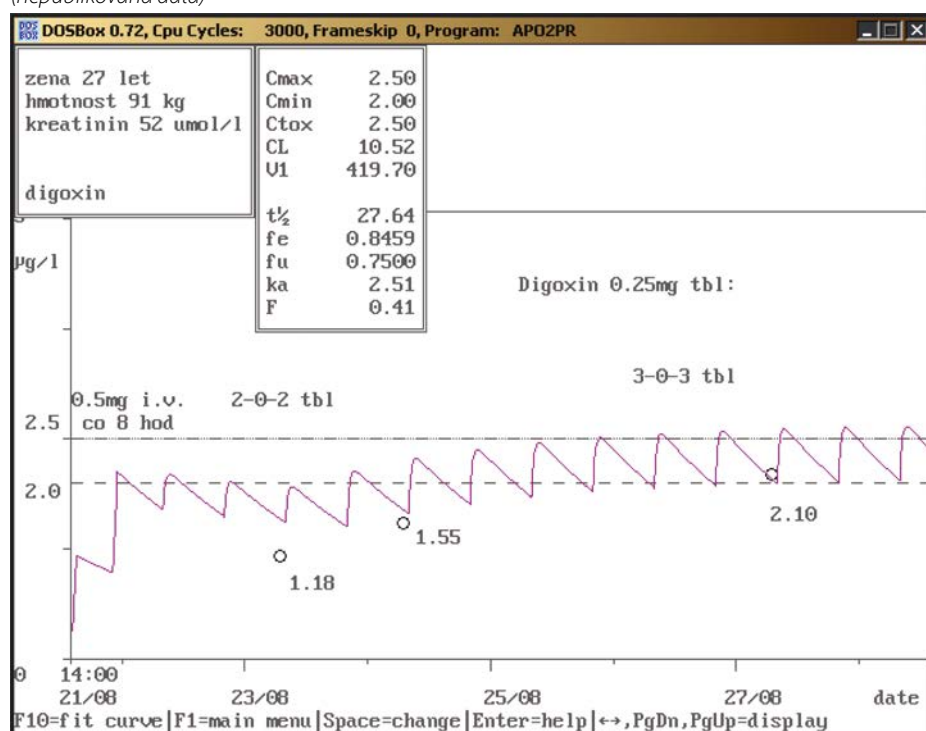
Přestože v případě psychických onemocnění je efektivní farmakoterapie dostupná, až v 50 % případů je odpověď na léčbu ve standardních dávkách nedostatečná a u části pacientů jsou pozorovány závažné nežádoucí účinky. Důvodem je významná interindividuální variabilita farmakokinetiky psychofarmak, kdy při stejné dávce může dojít k více než 20násobným rozdílům v dosažené sérové koncentraci. TDM je proto vhodným nástrojem k individuální úpravě dávkování. Podobně jako u ostatních skupin léčiv je i zde doporučované „terapeutické referenční rozmezí“ pouze orientační a nemusí být použitelné pro všechny pacienty, z nichž někteří mohou vykazovat

optimální terapeutickou odpověď při odlišné koncentraci. U psychofarmak (stejně jako u AEP) má však nastavení tzv. „individuální terapeutické koncentrace“ u daného pacienta zásadní význam. To platí i v době těhotenství a kojení, kdy by dosažená sérová koncentrace psychofarmaka měla zajistit minimalizaci rizika jak relapsu onemocnění na straně matky, tak nežádoucí expozice na straně plodu nebo kojeného dítěte. TDM by mělo být prováděno minimálně jednou za každý trimestr a během prvních 24 hodin po porodu (14, 15).

Kardiovaskulární léčiva

Amiodaron je jedním z neefektivnějších léčiv v terapii srdečních arytmií, jeho využití je však komplikováno interindividuální farmakokinetikou, rizikem lékových interakcí a závažnými nežádoucími účinky. Vztah mezi sérovou koncentrací amiodaronu (včetně farmakologicky aktivního metabolitu desethylamiodaronu) a klinickým efektem nebyl dosud zcela objasněn, nicméně v současnosti se jako vhodné jeví udržení koncentrace nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l. Možné je také nastavení „individuální terapeutické koncentrace“ u daného pacienta, při které je dosažena optimální klinická odpověď (16). Vzhledem k účinkům na štítnou žlázu plodu je amiodaron v těhotenství kontraindikován, vyjma případů, kdy benefit

Graf 2. Využití TDM při dg. supraventrikulární tachykardie plodu léčené digoxinem užívaným matkou (nepublikovaná data)



převládá nad rizikem. V těchto zvláštních případech je třeba velmi pečlivě zvážit potenciální přínos terapie (6). Jedná se zejména o léčbu tachyarytmie těhotné ženy a také vyvíjejícího se plodu, kde je možno aplikovat amiodaron buď transplacentárně (kdy lék užívá matka), nebo intrauterinně (zejména v případě fetálního hydropsu) s aplikací injekce amiodaronu intraperitoneálně nebo do intra-amniotického prostoru. Ve velmi vzácných případech se mohou objevit mateřská a fetální tachyarytmie současně, zde byla úspěšná transplacentární léčba amiodaronem již také popsána (17, 18).

Digoxin je indikován k léčbě chronického srdečního selhání a/nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor (6). U pacientů s chronickým srdečním selháním léčených ACE inhibitory a diuretiky bylo zjištěno, že digoxin oproti dříve doporučovanému terapeutickému rozmezí 0,8–2,0 µg/l snižuje mortalitu a nutnost hospitalizace v koncentracích nižších, a to 0,5–0,9 µg/l (19). U těhotných žen bylo prokázáno, že hladiny digoxinu dosahují v séru novorozence podobných hodnot jako v séru matky, čehož se využívá k transplacentární léčbě jak supraventrikulárních, tak atriálních tachyarytmií plodu. Cílová koncentrace v séru matky by zde měla být vyšší (2,0–2,5 µg/l) s kontrolou známek případné mateřské a fetální toxicity. V případě hydropsu plodu je možná také přímá fetální intramuskulární aplikace digoxinu (17). Příklad využití TDM při dg. supraventrikulární tachykardie plodu léčené digoxinem užívaným matkou je znázorněn v grafu 2.

LITERATURA

- Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. Čas Lék čes 2010; 149: 482–487.
- Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. Int Rev Neurobiol 2008; 83: 227–240.
- Westin AA, Reimers A, Spigset O. Should pregnant women receive lower or higher medication doses? Tidsskr Nor Laegeforen 2018 Oct 30; 138(17).
- Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin, M.A. Review of Antibiotic Use in Pregnancy. Pharmacotherapy 2015 Nov; 35(11): 1052–1062.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování amikacinu a gentamicinu v rutinní klinické praxi. Vnitř Lék 2015; 61(1): 33–41.
- SÚKL [online] [cit. 4. 6. 2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Martingano D, Renson A, Rogoff S, et al. Daily gentamicin using ideal body weight demonstrates lower risk of postpartum endometritis and increased chance of successful outcome compared with traditional 8-hour dosing for the treatment of intrapartum chorioamnionitis. J Matern Fetal Neonatal Med 2018 Apr; 12: 1–5.

Antiastmatika

Nadměrná, resp. neadekvátní léčba bronchiálního astmatu během těhotenství zvyšuje riziko nežádoucích účinků u matky a zvláště pak u plodu. V praxi nicméně převažují rizika z nedostatečné léčby, což může vést nejen k ohrožení matky, ale i plodu, a to především následky hypoxemie. Platí zásada, že špatná kontrola astmatu představuje pro matku i plod větší riziko než případné nežádoucí účinky obvyklé protiastmatické medikace. Farmakoterapie se v zásadě neliší od léčby astmatu mimo těhotenství, preferovány jsou budesonid ze skupiny inhalačních kortikosteroidů, nedokromil a montelukast z ostatních kontrolujících léků, ipratropium z úlevových léků a omalizumab u těžkého refrakterního astmatu. V případě léčby teofyliny je nutné monitorovat každý trimestr sérovou koncentraci, která by se měla pohybovat v rozmezí 5–12 mg/l (20).

Imunosupresiva

Pokračování v imunosupresivní terapii je v průběhu těhotenství potřebné u žen po orgánové transplantaci nebo trpících autoimunitní chorobou. Zásadní je zde nejen plánované těhotenství v době kompenzace onemocnění, ale také výběr vhodného léčiva k zajištění prevence komplikací u matky a současně minimalizaci rizika u plodu. Některá imunosupresiva jsou teratogenní a měla by být zaměněna ještě před otěhotněním (např. mykofenolát), zatímco jiná vyžadují pravidelné monitorování koncentrací jak v průběhu těhotenství, tak v brzkém poporodním období, což jsou zejména kalcineurinové

inhibitory takrolimus a cyklosporin A. U těchto dvou imunosupresiv byla jako u většiny ostatních léčiv prokázána změna farmakokinetiky během těhotenství a doporučeno zvýšení dávky tak, aby byla dosažena bezpečná a stabilní údolní koncentrace v séru matky (21).

Závěr

Terapeutické monitorování je vhodné zejména u léčiv, u nichž byl prokázán užití vztah mezi farmakologickým efektem a jeho koncentrací v organismu než s dávkou. Výsledkem této metody je nastavení dávky léčiva tak, aby byl dosažen optimální klinický účinek se současnou minimalizací výskytu nežádoucích účinků, a to včetně těhotenství, tzn. období charakterizované nestabilní a neprediktabilní změnou farmakokinetiky mnoha léčiv. V případě současného stanovení mateřské a pupečnickové sérové koncentrace při porodu lze TDM využít také jako marker fetální expozice léčivu užívanému matkou. V případě chronické medikace je doporučováno plánované těhotenství pokud možno v době kompenzace onemocnění se stanovením tzv. „základní“ koncentrace před otěhotněním nebo co nejdříve na začátku těhotenství, která bude sloužit jako referenční pro porovnání s koncentracemi získanými v průběhu těhotenství. Další měření mohou být prováděna měsíčně, každý druhý měsíc nebo každý trimestr v závislosti na typu léčiva a klinickém stavu pacientky. Jestliže je potřeba v průběhu těhotenství dávku léčiva zvýšit, bývá většinou po porodu snižována, aby nedošlo k předávkování.

- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi. Vnitř Lék 2014; 60(10): 846–851.
- Towers CV, Weitz B. Transplacental passage of vancomycin. J Matern Fetal Neonatal Med 2018 Apr; 31(8): 1021–1024.
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Identifying „at-risk“ patients for sub-optimal beta-lactam exposure in critically ill patients with severe infections. Crit Care 2017 Nov 21; 21(1): 283.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. - „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. Ther Drug Monit 2018 Oct; 40(5): 526–548.
- Kacířová I, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord - correlation with birth length and weight. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2015; 159(4): 569–575.
- Kacířová I, Grundmann M, Uřínová R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 131–134.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018 Jan; 51(1–2): 9–62.
- Hrudikova I, Grundmann M, Duricova J, Kacířová I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2017 Jun; 161(2): 134–143.
- Gabarin N, Jaeggi ET, Spears DA, Sermer M, Silversides CK, Bhagra CJ. Concurrent maternal and fetal tachyarrhythmia in pregnancy. Obstet Med 2017 Dec; 10(4): 195–197.
- Lin PH, Wu HH, Tsai HD, Hsieh CT. Successful treatment of atrial flutter by repeated intraperitoneal and intra-amniotic injections of amiodarone in fetus with hydrops. Taiwan J Obstet Gynecol 2016 Jun; 55(3): 434–436.
- Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie digoxinem. Vnitř Lék. 2015; 61(5): 406–409.
- Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM; 2015.
- Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. Kidney Int 2017 May; 91(5): 1047–1056.

Principy farmakoterapie při kojení

Eva Jirsová

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Článek uvádí doporučení, jak hodnotit riziko léčiv užívaných matkou pro její kojené dítě. Možné riziko určitého množství léčiva, obsaženého v mateřském mléce, je vždy třeba porovnávat s přínosy kojení. Vzhledem k tomu, že kojení má velký význam nejen pro zdraví, správný růst a vývoj dítěte, ale také pro zdraví matky, nemělo by být nikdy doporučeno jeho předčasné ukončení kvůli léčbě matky, aniž by byly stanoveny závažné důvody. Při posuzování možného rizika je třeba prostudovat co nejvíce údajů o přestupu léčiva do mateřského mléka, o farmakokinetice daného léčiva v organismu dítěte a o jeho doložených či potenciálních nežádoucích účincích u kojených dětí. Rovněž je třeba posoudit celkový zdravotní stav konkrétního dítěte. Základním zdrojem informací je Souhrn údajů o daném přípravku, který obsahuje doložené a schválené údaje. Pro většinu léčiv však nebývá dostupný dostatek dobře doložených údajů o používání léčiva během kojení, proto je zpravidla potřeba hledat co nejvíce dalších informací v odborné literatuře. Lékař, který kojící ženě doporučí užívání léčiva, by ji měl vždy vysvětlit možná rizika a poučit, čeho by si měla u svého dítěte všimnout a kdy se eventuálně poradit s pediatrem. Farmakoterapie kojící ženy vždy vyžaduje, aby byl lékař v úzkém kontaktu s matkou a ve zvýšené míře sledoval stav kojeného dítěte.

Klíčová slova: kojení, mateřské mléko, kojené dítě, léčiva, nežádoucí účinky.

Principles of pharmacotherapy during breastfeeding

The article aims at recommendations how to assess the risk of drugs, taken by the mother, to her breastfed child. Some amount of drug present in breast milk always carries possible risks for an infant, however, these risks should be weight to benefits of breastfeeding itself. Breastfeeding offers big advantages for health state, healthy growth and development of the child, but also for the health of the mother. Therefore, it should not be prematurely terminated due to mother's therapy without any concrete serious reason. During the assessment of possible risks for the infant it is necessary to study all available data on the transfer of the drug into breast milk, on pharmacokinetics in the infant and on the documented or suspected adverse reactions in breastfed infants. The general health state of the infant should be taken into consideration as well.

The basic source of information is the Summary of Product Information for the concrete medicinal product which contains well documented and approved data. However, for majority of medicinal products there is not enough of well-documented data on drug use during breastfeeding. Therefore, any further data should be searched in scientific literature. A physician who prescribes a medicine to a breastfeeding woman should always explain her all the possible risks and instruct her on the possible manifestation of adverse reactions and on the need to consult in time a paediatrician. During the treatment of the mother the physician should be with her in close contact and should carefully follow conditions of the breastfed child.

Key words: breastfeeding, breast milk, breastfed child, drugs, adverse drug reactions.

Lékař jakékoli odbornosti, který má v péči ženy ve fertilním věku, se může ve své ambulanci nebo v nemocnici setkat s kojící ženou, pro niž musí zvolit vhodnou léčbu. Rovněž lékárníci se v lékárnách setkávají s dotazy na vhodnost určité léčby pro ženu, která kojí. Proto je potřeba, aby jak lékaři, tak farmaceuti věděli, kde mají

hledat vhodné informace a jak kojícím ženám co nejlépe poradit.

Farmakoterapie kojící ženy je specifická situace. Léčivo užívá žena, která léčbu potřebuje, ale ve většině případů bude toto léčivo v nějakém množství přijímat i kojené dítě spolu s mateřským mlékem. Pouze velmi málo léčivých látek

do mateřského mléka téměř vůbec nepřestupuje (např. warfarin či heparin).

Většina léčiv se v mateřském mléce objevuje a nikdo si nepřeje, aby byl novorozenec či malý kojenec zbytečně vystaven jejich možným nežádoucím účinkům. Při léčbě každého pacienta se vždy posuzují očekávané přínosy léčby oproti

možným rizikům a dbá se na to, aby přínosy co nejvíce převyšovaly rizika. U kojeného dítěte je toto posuzování odlišné. V mléce sice většinou přijímá určité množství léčiva, který z léčebných důvodů nepotřebuje a u nějž nemůžeme vyloučit vznik nežádoucích účinků, riziko možných nežádoucích účinků však posuzujeme oproti přínosům kojení jako takového.

Přínosy kojení

Základem posuzování, ze kterého je třeba vycházet, jsou významné benefity kojení. Mateřské mléko je unikátní a nejlepší výživa novorozenců a kojenčů. Má optimální zastoupení jednotlivých výživových složek, které se s růstem a zráním dítěte mění a přizpůsobují jeho aktuálním potřebám. Mateřské mléko navíc obsahuje celou řadu imunologicky aktivních a růst podporujících složek (dosud je známo více než 1000 složek, z nichž mnoho je multifunkčních) a má nezastupitelnou úlohu v rozvoji reaktivní imunity. Obsahuje složky, které se podílejí na vytvoření, selekci a udržování optimálního složení střevní mikroflóry tím, že inhibují růst patogenů a podporují růst bifidogenní flóry. Po porodu se v mateřském mléce nacházejí všechny typy lymfocytů, včetně paměťových buněk. Zajišťují imunoprotekci především na sliznicích gastrointestinálního traktu, ale i jinde. Řada studií prokázala, že u kojených dětí je významně nižší výskyt různých infekčních onemocnění jako průjmů, infekcí dolních dýchacích cest či zánětů středního ucha. Další studie ukazují, že kojení může snižovat i výskyt různých imunologicky podmíněných nemocí, jako je celiakie, nespecifické střevní záněty, diabetes 1. typu, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, možný je i ochranný vliv kojení na výskyt syndromu náhlého dětského úmrtí. Kojení je rovněž spojováno s možným pozitivním ovlivněním mozkových kognitivních funkcí a s nižším výskytem hypertenze a aterosklerózy v pozdějším věku. Mateřské mléko podporuje zdraví, správný růst a vývoj dítěte, proto by zejména novorozenci a malí kojenci neměli být nikdy zbytečně připraveni o možnost být kojeni (1, 2, 4, 5). Mateřské mléko plně uspokojuje potřeby rostoucího a vyvíjejícího se kojence do 6 měsíců věku. Dle doporučení WHO i MZČR a Národní komise pro kojení mají být v optimálním případě děti plně kojeny až do konce 6. měsíce, dále s postupným zaváděním příkrmů tak dlouho, jak to matce i dítěti

vyhovuje (5). Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPHGAN) diskutovala možné výhody dřívějšího zavádění lepku do stravy (od 4. měsíce), tyto výhody nejsou v současné době jasně doloženy. Dle aktuálně platného doporučení ESPHGAN z r. 2017 je ponechána určitá flexibilita – plně kojit minimálně 4 měsíce a nejdéle 6 měsíců (6).

Kojení přináší přímé zdravotní výhody i matce – u kojících žen dochází k rychlejší poporodní regeneraci organismu, k lepší remineralizaci kostí se zjištěným menším počtem fraktur páneve v klimakteriu, rovněž byla zjištěna nižší incidence rakoviny vaječníků a karcinomu prsu v premenopauze u žen, které kojily. Kromě všech uvedených zdravotních benefitů pro dítě i matku působí kojení příznivě i na psychický vývoj dítěte a na budování vztahu mezi oběma. V neposlední řadě přináší i výhody ekonomické a ekologické (1, 2).

Ze všech uvedených údajů o široké prospěšnosti kojení vyplývá, že každé neopodstatněné předčasné ukončení kojení poškozuje jak dítě, tak matku z mnoha různých důvodů. I dobře míněné doporučení kojení jen přerušit na dobu léčby matky může vést k nechtěnému ukončení kojení, protože se nemusí podařit udržet laktaci a kojení posléze znovu obnovit. Lékař nebo farmaceut, který matce doporučí, aby přestala kojit kvůli možným rizikům její farmakoterapie, musí znát skutečná možná rizika léčiva pro kojené dítě a musí umět zdůvodnit, proč jsou tato rizika tak závažná, že převyšují benefity kojení.

Posuzování rizik léčiv během kojení

Kojící ženy patří mezi tzv. zranitelnou populaci (spolu s těhotnými, dětmi, seniory). Při vývoji nového léčiva se obáváme možnosti zvýšeného rizika nežádoucích účinků u kojených dětí, a proto nejsou kojící ženy zařazovány mezi subjekty klinických hodnocení. Když je zaregistrován léčivý přípravek s obsahem zcela nové léčivé látky, neexistují žádné údaje o jeho používání během kojení, a proto není doporučen pro léčbu kojící ženy. Pokud však nejsou známy důvody pro závažné ovlivnění kojence (především na základě rizikového bezpečnostního profilu spolu s farmakokinetickými údaji, svědčícími pro možnost výrazného ovlivnění kojence), nemá být kojení během léčby automaticky zakazováno. Vyjádřit se k možnosti léčby

kojící ženy je však velmi obtížné. Vždy je potřeba posoudit pravděpodobnost velikosti přestupu léku do mateřského mléka, farmakokinetiku léku v organismu dítěte, bezpečnostní profil léčiva u obecné populace s posouzením, jak specificky závažné by popsané nežádoucí účinky mohly být pro nedonošené, novorozené nebo vyvíjející se kojené dítě. Do úvahy je nutné vzít i osobnost matky, její motivaci a vůli kojit a také její schopnost sledovat dítě, včas detekovat možné potíže a komunikovat je s lékařem. Farmakoterapie kojící ženy vždy znamená zvýšenou zátěž pro pediatra, který se o dítě stará – musí dítě ve zvýšené míře sledovat, poučit matku, čeho by si měla u svého dítěte všimnout a při jakých příznacích se přijít poradit. Na rozdíl od rizika léčiv v průběhu těhotenství, kdy užití léčiva během kritické periody fetálního či embryonálního vývoje může způsobit nevratné poškození dítěte pro celý jeho život, je riziko léčiv během kojení odlišné. Užití jedné či několika málo dávek léčiva matkou zpravidla nemůže závažně poškodit kojené dítě (výjimkou však mohou být např. radioaktivní izotopy). Riziko nežádoucích účinků pro dítě se zpravidla zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou. Během protrahované léčby matky se mohou postupně objevovat nežádoucí účinky, jejichž intenzita a závažnost se může s další léčbou zvyšovat. Proto je zde zpravidla prostor pro sledování dítěte a řešení ukončení kojení či vysazení nebo změny léčby až v případě, že se skutečně u dítěte objevují možné závažnější nežádoucí účinky.

Vliv léčiva na kojení/kojené dítě

Mnoho léčiv může ovlivňovat tvorbu prolaktinu, a tedy tvorbu mateřského mléka. Údaje, zjištěné u nekojících žen, však nelze jednoduše extrapolovat na kojící ženy, u nichž už kojení dobře funguje. Léčiva, která výrazně snižují hladiny prolaktinu, by neměla dostávat ženy krátce po porodu, u nichž se laktace teprve vytváří. Např. estrogeny mohou i v malých dávkách výrazně utlumit laktaci v prvních týdnech po porodu, proto nemá kojící žena užívat ani nízkodávkovanou kombinovanou hormonální antikoncepci minimálně šest týdnů po porodu. V systému spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv SÚKL je dokumentován případ, kdy mladá zdravá žena, velmi motivovaná pro kojení, dostala krátce po porodu perorální antikoncepci i s estrogenní složkou. Přesto, že se

velmi snažila kojít, laktace se jí za krátkou dobu zcela zastavila. Obdobně laktaci výrazně inhibují ergotové deriváty (bromokriptin), řada dalších látek nemá být podávána krátce po porodu, dokud není laktace plně funkční, nebo u žen, které mají s tvorbou mléka potíže – týká se pseudoefedrinu, levodopy, barbiturátů, apomorfínu, tamoxifenu. Riziko ovlivnění laktace diuretiky a antihistaminiky 1. generace platí pouze pro užívání extrémně vysokých dávek, ne dávek běžně doporučovaných (2).

Léčivo, které dítě přijímá v určitém množství v mateřském mléce, mu může způsobit některé nežádoucí účinky. V naprosté většině všech dosud popsanych nežádoucích účinků u kojenných dětí se jedná o přechodné reakce, které se postupně mohou zhoršovat, ale po ukončení léčby nebo kojení odezní. Mezi nejčastější známé nežádoucí účinky patří útlum, zvýšená spavost, zhoršené pití mléka a s ním spojený váhový úbytek, naopak však může jít o zvýšenou dráždivost, neklid, pláč, nespavost, bolesti břicha a poruchy stolice nebo o kožní reakce různého typu. Některé léky mohou vyvolat poškození jater nebo krvetvorby. Je třeba pomýšlet i na to, že některé léky by mohly způsobit poruchy vývoje projevující se odchylkami v neuropsychickém vývoji. Dosud však takovéto ovlivnění kojeného dítěte nebylo přímo prokázáno. V případech valproátu, u nějž jsou známé neuropsychické potíže během vývoje dětí, exponovaných valproátu in utero, několik studií nezjistilo žádné neuropsychické odchylky ve vývoji dětí, jejichž matky užívaly valproát během kojení (7, 8).

Hodnocení rizika léčiv pro kojené dítě

Při hodnocení rizika konkrétního léčiva pro konkrétní kojené dítě je třeba posuzovat, jak velkou dávku léčiva bude spolu s mlékem přijímat, jak se toto léčivo přijaté dítětem v mléce per os bude vstřebávat, metabolizovat a vylučovat, jak závažné nežádoucí účinky jsou pro dané léčivo známy a jaký je celkový stav dítěte.

Množství léčiva v mateřském mléce

Jak je uvedeno výše, naprostá většina léčiv přechází z plazmy matky do jejího mléka, převážně však ve velmi malých množstvích, která zpravidla nemají významnější klinický dopad na kojené dítě. Proto pouhé konstatování, že léčivo

přestupuje do mateřského mléka, není rozhodně validní argument pro to, že se léčivo nemá užívat během kojení. Většina léčiv v nějakém množství do mateřského mléka přestupuje a v mnoha případech je kojení možné. Pro rozhodování o vhodnosti kojení je důležité znát, jak velké množství léčiva se v mléce nachází, tedy v podstatě, jak velkou dávku bude dítě s mlékem dostávat. Na velikost přestupu léčiva do mléka lze ve většině případů usuzovat z velikosti plazmatické koncentrace u matky, protože naprostá většina léčiv přestupuje do mateřského mléka (nebo také zpět do plazmy) podle koncentračního gradientu. Léčiva aplikovaná topicky, která dosahují minimálních plazmatických koncentrací u léčené osoby (jako jsou oční a nosní kapky, kožní aplikace na nevelkou plochu, částečně i inhalační aplikace), nemohou prakticky kojené dítě ovlivnit, protože v mateřském mléce budou zpravidla v nedetekovatelných koncentracích. Pro velmi hrubý odhad velikosti přestupu léčiva do mléka mohou sloužit jeho fyzikálně-chemické vlastnosti – snáze přestupují malé molekuly, volné molekuly, které nejsou příliš vázány na plazmatické bílkoviny, látky vysoce lipofilní nebo slabě zásadité s nízkým stupněm ionizace. Fyzikálně-chemické vlastnosti léku však mohou přispět k posuzování rizika léčiva pro kojení jen velmi okrajově, spíše jen v extrémních situacích. Neznamená to tedy, že např. po vstupu na trh nové monoklonální protilátky s velkou molekulární hmotností lze automaticky doporučit kojení bez jakéhokoli omezení jen proto, že se jedná o velké molekuly. Je známo, že zejména krátce po porodu do mateřského mléka přestupují širokými mezibuněčnými prostory i větší molekuly. Proto je vždy potřeba znát i doložené údaje o koncentracích léku v mléce, ne se jednoduše spolehnout na fyzikálně-chemické vlastnosti dané látky (2, 4, 9).

Riziko množství léčiva v mateřském mléce se týká rovněž celkové kumulativní dávky. Při dlouhodobé nebo chronické léčbě matky je možné riziko pro kojené dítě vyšší než u krátkodobější léčby. Jednorázová dávka či jen několik málo dávek zpravidla kojené dítě významněji neovlivní. V ojedinělých případech velmi rizikových látek, jako jsou radioaktivní izotopy, lze omezení rizika pro kojené dítě vyřešit přerušením kojení na dobu pěti eliminačních poločasů dané látky.

V neposlední řadě je třeba vzít do úvahy i celkové množství vypitého mléka s určitou kon-

centrací léčiva. Pokud dítě není plně kojeno, ale kojí se např. jen před spaním, bude denní dávka přijaté léčiva nižší než u plně kojeného dítěte. V některých případech lze načasovat dobu kojení tak, aby neproběhla v době maximální koncentrace léčiva v mléce, což nastává zpravidla krátce po dosažení maximální plazmatické koncentrace u matky. Tento údaj lze zpravidla běžně nalézt v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro daný léčivý přípravek, v b. 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti.

Studii, které poskytují údaje o přestupu látek do mateřského mléka, je sice všeobecně málo, ale vzhledem ke zvyšujícímu se zájmu lékových regulačních autorit o problematiku podávání léčiv během kojení lze očekávat, že jich bude přibývat. Pokud je známa průměrná koncentrace léčiva v mléce (používá se buď plocha pod křivkou koncentrací v čase, nebo nejvyšší naměřená koncentrace jako „worst case scenario“), používá se k výpočtu dávky léčiva, kterou dítě přijme spolu s mlékem během 24 hod. Výpočet je jen přibližný, standardně se dosazuje průměrná konzumace mléka 150 ml/kg hmotnosti a den. Pro přibližnou představu o možném ovlivnění kojence dávkou léčiva, kterou přijal v mléce, se používá údaj „relativní dětská dávka“. Tento údaj uvádí, kolik procent z dávky užití matkou přijalo kojené dítě (dávka je vztažena na kg hmotnosti). Čím je relativní dětská dávka nižší, tím je i nižší riziko možného ovlivnění dítěte. Pro mnoho léčiv je tato relativní dětská dávka nižší než jedno procento, což napovídá, že při takto malém množství léčiva u dítěte nezpůsobí klinicky významné nežádoucí účinky. Dle některých odborných názorů je riziko při relativní dětské dávce do 10 % přijatelné, ovšem při hodnotách kolem 10 % je třeba s možným rizikem počítat.

Farmakokinetika léčiv v organismu dítěte

Znalost množství léčiva, které kojeneček přijímá v mateřském mléce, ještě nemusí přímo určovat riziko možného ovlivnění. Další důležitou informací je farmakokinetika daného léčiva v organismu dítěte. Dítě vždy přijímá léčivo s mlékem per os. Pokud se dané léčivo nevstřebává, nebo vstřebává jen velmi omezeně z gastrointestinálního traktu, riziko celkových nežádoucích účinků nebude pravděpodobné. V takovém případě je třeba pouze pamatovat na možnost lokálního působení ve střevě a s tím

spojených nežádoucích účinků, jako je průjem, střevní koliky, nadýmání apod. Vstřebávání léčiv z gastrointestinálního traktu se však u malých dětí může lišit od dospělých, ve výjimečných případech může u nejmenších dětí docházet k malému vstřebání látek, které se později nevstřebávají vůbec. Jiným farmakokinetickým parametrem, který se zpravidla liší u dětí a dospělých, je schopnost jater metabolizovat léčivé látky. Metabolická kapacita jater vyvrává až během 2–3 měsíců života, a to různě pro různé látky. Velmi důležitý farmakokinetický údaj, který by měl být vždy vzat do úvahy při posuzování vhodnosti určitého léčiva pro kojící ženu, je renální eliminace. Renální funkce vyvrává v průběhu prvního roku života, glomerulární filtrace po 2–5 měsících věku, tubulární sekrece ještě později (10). Léčivo, které má u dospělých dlouhý eliminační poločas, se bude u malého kojence eliminovat mnohem pomaleji, bude docházet ke kumulaci a tím ke zvýšení rizika možného ovlivnění dítěte. Rovněž v případě vzniklého nežádoucího účinku bude i po ukončení kojení či vysazení léčby ještě dlouho přetrvávat zvýšená hladina v plazmě dítěte. Proto je při výběru léčiva, vhodného pro kojící ženu, vždy potřeba posuzovat rychlost jeho vylučování z organismu a preferenčně volit léky s co nejkratším eliminačním poločasem (4). Základní informace o farmakokinetice konkrétního léčiva u dospělých (zejména biologická dostupnost, způsob eliminace a eliminační poločas) jsou dostupné v daném SmPC, b. 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti. Tyto údaje je nutné zhodnotit s ohledem na odchylky v dětském věku.

Nežádoucí účinky u kojenných dětí

Při volbě léčiva pro kojící ženu je vždy potřeba posoudit jeho bezpečnostní profil. V odborné literatuře lze vyhledat dosud zjištěné nežádoucí účinky přímo u kojenných dětí. Tyto údaje jsou velmi cenné pro posuzování možných rizik léku pro kojence, mají však své limity. Pokud někdo pozoruje a popíše nějaké potíže u kojenného dítěte, jehož matka užívá určité léčivo, neznamená to automaticky, že se jedná o skutečné nežádoucí účinky léčiva. Jednotlivé případy jsou pouhým podezřením na nežádoucí účinky. Pokud se však určitá potíže objevuje opakovaně po léčbě matky stejným léčivem a ještě navíc se jedná o nežádoucí účinek očekávaný u léčených osob, je

pravděpodobnost nežádoucího účinku vysoká. U mnoha léčiv však nejsou veřejně dostupné žádné údaje o možných nežádoucích účincích u kojenných dětí. V každém případě je však třeba posoudit výskyt všech nežádoucích účinků daného léčiva u léčených osob a zvažovat jejich riziko a závažnost pro malé dítě. SmPC obsahuje v b. 4.8 – Nežádoucí účinky – přehlednou tabulku všech dosud doložených nežádoucích účinků i s frekvencí výskytu (11). Při rozvaze o vhodnosti určitého léčiva pro kojící ženu je třeba kombinovat údaje o množství léčiva přijatého s mlékem a o jeho dalším osudu v organismu dítěte se závažností možných (nebo skutečně doložených) nežádoucích účinků.

Celkový stav kojenného dítěte

Rozvaha o možném riziku léčiva pro kojenné dítě musí zahrnovat i stav konkrétního kojence. Čím je dítě mladší a nezralejší, tím více může být ovlivněno nežádoucími účinky léčiva, ať už kvůli zvýšenému přestupu léčiva do mléka krátce po porodu, kvůli nezralé farmakokinetice nebo kvůli nezralosti tkání a orgánů, na něž může léčivo působit nežádoucími způsoby. Nejzranitelnější jsou nedonošené děti a novorozenci. Vždy je vhodné, pokud lze zahájení léčby matky oddálit alespoň o nějakou dobu po porodu. U některých léčiv se může různit doporučení podávání během kojení ve vztahu ke stavu kojenného dítěte – např. při kojení nedonošených a novorozenců se určité léčivo nemá podávat, při kojení starších dětí je léčba možná. Někteří kojenci mohou mít specifické potíže, které by mohly být potencovány nežádoucími účinky léku. Např. matka dítěte trpícího apnoickými pauzami by neměla užívat opiáty, které mohou samy apnoe vyvolat (4, 13).

Informace o používání léčiv během kojení

Základní schválené informace o každém registrovaném léčivém přípravku poskytuje SmPC. SmPC všech u nás registrovaných léčivých přípravků jsou uložena v Databázi léčivých přípravků a volně dostupná na webu SÚKL (11). SmPC všech léčivých přípravků mají jednotnou strukturu, klíčovým pro posuzování léčby během kojení je b. 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení. Odstavec věnovaný kojení je vždy mnohem kratší než informace o užívání léčiv během těhotenství. Odráží to skutečnost, že všeobecně

je dostupno mnohem méně údajů o používání léčiv během kojení než během těhotenství, přičemž je známo, že rozhodování o léčbě během těhotenství také není snadné vzhledem ke zpravidla nedostatečnému množství informací. Postupně však dochází ke zvyšování zájmu o léčbu kojících žen jak na úrovni Evropské agentury pro léčivé přípravky, tak v jednotlivých národních lékových agenturách a informace o kojení v SmPC se postupně zlepšují, ovšem vždy jsou limitovány dostupnými údaji, kterých bývá málo. Informace o kojení v b. 4.6 SmPC má obsahovat základní údaj o velikosti přestupu léčiva do mateřského mléka (např. „přechází jen v zanedbatelném, velmi malém, značném množství“), v ideálním, avšak zatím spíše ojedinělém případě, bývá uvedena i relativní dětská dávka. Pokud existují významné farmakokinetické údaje pro kojenné dítě, bývají připomenuty – např. „léčivo se nevstřebává z gastrointestinálního traktu, proto je riziko celkového ovlivnění kojence zanedbatelné“, nebo „z důvodu dlouhého eliminačního poločasu hrozí riziko kumulace“. Dále bývá uvedena informace o nežádoucích účincích – např. „nežádoucí účinky nebyly dosud u kojenných dětí pozorovány“, „u kojenných dětí byla pozorována spavost a špatné prospívání“, nebo je informace založena jen na obecných znalostech o rizicích léku, např. „vzhledem k možnosti závažného ovlivnění centrálního nervového systému není léčba během kojení vhodná“. Souhrnné doporučení pro používání léku během kojení může být např. „léčba během kojení není vhodná/není doporučena“, „lék je možno podávat během kojení pouze krátkodobě“, „lék je možné podávat během kojení, avšak pouze za zvýšeného dohledu“. Mohou být uvedeny i nežádoucí účinky, které lze očekávat, a co je třeba u kojenného dítěte sledovat.

Kromě souhrnu údajů v b. 4.6 SmPC je však vhodné prostudovat i další informace – zda je léčivo indikováno pro vlastní léčbu novorozenců či malých dětí, jaké má kontraindikace, jaká jsou zvláštní upozornění v b. 4.4, jaké všechny nežádoucí účinky jsou popsány v b. 4.8 a farmakokinetické údaje v b. 5. 2.

Bohužel u mnoha léčivých přípravků, zejména u těch novějších, nejsou zatím známy žádné údaje o užívání během kojení ani o přestupu do mateřského mléka. Schválená informace v b. 4.6 SmPC potom nemůže uvést nic jiného než např. „vzhledem k tomu, že nejsou dostupné

žádné údaje o užívání během kojení a riziko závažných nežádoucích účinků u kojence nelze vyloučit, léčba během kojení se nedoporučuje (nebo léčené ženy nemají kojiti).

Pokud informace uvedené v SmPC nejsou dostatečné pro posouzení vhodnosti léčby kojící ženy, je třeba hledat v odborné literatuře. Velmi dobrý zdroj údajů je americká databáze LactMed (12), která je volně dostupná a průběžně aktualizovaná. Po zadání názvu léčivé látky jsou informace jednotně řazeny – nejprve celkové doporučení, jak postupovat při doporučení léčby kojící ženě, následuje souhrn všech dostupných údajů o přestupu daného léčiva do mateřského mléka (často bývá uvedena relativní dětská dávka), údaje o plazmatických koncentracích přímo u kojených dětí (jsou-li dostupné), údaje o pozorovaných nežádoucích účincích u kojených dětí a o riziku ovlivnění laktace. Všechny informace jsou doloženy citacemi publikací, z nichž pocházejí, takže je možné vyhledat přímo zdrojová data.

Pro pracoviště, na kterém jsou častěji ošetřovány kojící ženy, je vhodné pořídit knihu prof. Schaefera pojednávající o lécích v těhotenství a při kojení (13). Poskytuje informace jak o jednotlivých látkách, tak o volbě vhodné látky v rámci terapeutické skupiny. Zabývá se léčivými přípravky v Evropě, takže obsahuje informace o některých látkách chybějících v databázi LactMed, které nejsou používány ve Spojených státech amerických.

Volba léčiva, které může užívat kojící žena

Kojící žena by se rozhodně měla vyhnout jakémukoli zbytečnému užívání léčiv, a to včetně vitaminů ve vyšších dávkách nebo i potravinových doplňků.

Na druhé straně tam, kde je léčba správně indikovaná a nezbytná, je potřeba vysvětlit nutnost léčby i během kojení. Jsou doložené údaje, že kojící ženy někdy svévolně nezhájí léčbu doporučenou lékařem, protože mají obavy o své dítě. Při závažných zdravotních potížích může však být negativně ovlivněna schopnost kojiti a kvůli neléčeným potížím matky může být poškozeno i samo dítě.

V léčbě je potřeba užívat co nejnižší, avšak ještě účinné dávky, protože riziko ovlivnění dítěte je významně závislé na velikosti dávky léčiva, kterou dítě s mlékem přijímá.

Je-li to možné, je vhodné upřednostnit lokální léčbu (včetně inhalační), protože u té jsou vždy významně nižší plazmatické koncentrace, a tedy i přestup látky do mléka.

Během kojení je lépe nepoužívat nejmodernější léčbu, protože u nových léčivých přípravků zpravidla zcela chybí jakékoli údaje o používání během kojení. Je vhodnější volit starší léčbu, pro kterou je dostupno více údajů.

Při volbě vhodného léčiva je potřeba zjistit co nejvíce údajů, které mohou mít vztah k riziku užívání během kojení – tj. vždy pečlivě přečíst údaje v SmPC v b. 4.6, včetně relevantních farmakokinetických údajů a všech údajů o známých nežádoucích účincích. Důležitou informací, která přispívá k možnosti doporučit léčivý přípravek kojící matce, je informace o schváleném používání pro novorozence a nejmenší kojence. Informace v SmPC je velmi vhodné doplnit odbornými údaji ze studií a literatury, především databáze LactMed je rychle, snadno a volně dostupná.

Je-li nutná krátkodobá léčba rizikovým přípravkem, který nemá dlouhý eliminační poločas, je potřeba matce vysvětlit, aby kojení přerušila na dobu pěti eliminačních poločasů, kdy bude rizikový lék z jejího organismu již prakticky zcela vyloučen. Po dobu přerušování kojení by měla dítě krmit alternativními postupy a pravidelně odstříkávat mléko, aby laktace zůstala zachována. V takovém případě je vhodné doporučit konzultaci s laktační poradkyní.

Každé léčivo, i to, které je běžně doporučováno jako bezpečné během kojení, může způsobit některé nežádoucí účinky. Proto je nutné o doporučené léčbě vždy s kojící matkou promluvit a vysvětlit jí, že je potřeba dítě pečlivě sledovat a v případě změn v jeho běžných projevech se včas obrátit na pediatra. Pokud je známo, jaké nežádoucí účinky je u kojeného dítěte možné očekávat, je potřeba konkrétně informovat matku o možných rizicích.

V případě léčiva, u kterého jsou určitá závažnější rizika pro dítě pravděpodobná, je nutné probrat s matkou, jak moc si přeje kojiti, a posoudit, zda je schopná pečlivě si všimnout vzniku potíží u dítěte a blízce spolupracovat s lékařem. Možná rizika je nezbytné dobře vysvětlit.

Spolupráce dětského lékaře s matkou má zásadní význam. Matka je s dítětem stále v kontaktu a je-li vnímavá, může včas podchytit vznikající potíže a po dohodě s lékařem jim zabránit včasnou změnou či ukončením léčby

nebo ukončením kojení. Pokud si matka velmi přeje kojiti i při rizikovější léčbě, je možné se s ní domluvit např. na občasném odběru ke zjištění plazmatické koncentrace léčiva u dítěte.

Mnoho léčiv je běžně doporučováno během kojení, i když ani u nich nelze nikdy zcela vyloučit možnost určitého ovlivnění dítěte.

Pokud žena potřebuje léčbu, pro niž může volit látku z určité skupiny, je potřeba porovnat údaje o rizicích pro kojené dítě a volit relativně nejbezpečnější látku z dané skupiny.

Následují informace jsou jen velmi základním návodem pro volbu vhodných léčiv z určitých skupin. Lékař či farmaceut, který konzultuje s kojící matkou vhodnost konkrétního léčiva, nemůže nikdy rozhodovat podle zjednodušeného krátkého návodu. Vždy by se měl snažit zjistit co nejvíce dostupných informací a na jejich základě spolu s matkou domluvit, jaká léčba je nejvhodnější, jaká by mohla mít rizika a jak je potřeba sledovat kojené dítě.

- Antibiotika mohou být často nezbytná pro léčbu ženy, i když kojí. Obecně platí, že i přes minimální koncentrace v mateřském mléce u většiny antibiotik může i velmi malé množství antibiotik ve střevě kojence vyvolat dysmikrobii a vést k průjmu. Nejvhodnější volbou pro kojící jsou β -laktamy (včetně penicilinů), event. cefalosporiny, kromě kojení novorozenců lze podávat také makrolidy.
- Mezi analgetiky je nejvhodnější volbou paracetamol nebo ibuprofen (nízké koncentrace v mléce, dlouhodobě dobrá klinická zkušenost). I tato léčiva je však třeba užívat po co nejkratší dobu a v co nejnižších účinných dávkách.
- V léčbě hypertenze je po dobu kojení lépe volit starší doloženou léčbu, tj. methyldopu, event. některé β -blokátory, vždy sledovat bradykardii a příznaky hypotenze u dítěte. Neznamená to, že by kojící žena nemohla užívat i jiná antihypertenziva, ale u dalších skupin je známo méně informací o kojení.
- V léčbě astmatu lze s výhodou používat inhalační léčbu. Antihistaminika lze užívat, ale je nutné sledovat možný útlum nebo naopak dráždivost. Bezpečnost celkového podávání kortikosteroidů je závislá na dávkách – relativně bezpečné jsou např. dávky prednisonu do 20 mg/d nebo prednisolonu do 50 mg/d.
- Při léčbě diabetu je lépe po dobu kojení zůstat na inzulínu (jak tomu bylo nejspíše

i v těhotenství), protože orální antidiabetika mohou vést k hypoglykemii u kojence.

- Mezi nejvíce riziková léčiva z pohledu možnosti ovlivnění kojeného dítěte patří ta, která ovlivňují centrální nervový systém. Rozhodování o léčbě antipsychotiky je velmi obtížné, často může být nejbezpečnější variantou omezit dobu kojení při pečlivém sledování dítěte (např. na max. 3 měsíce), nebo kojení raději nezahájit, zejména u rizikových novorozenců, nedostatečně kompenzovaných matek, látek s velmi dlouhým eliminačním poločasem a rizikovým bezpečnostním profilem. Antiepileptika

zpravidla lze během kojení podávat, ale je potřeba provést pečlivou individuální volbu léčiva. Některé látky (např. lamotrigin, ethosuximid) dosahují relativně vysoké koncentrace v mléce i plazmě kojených dětí a mohou působit nežádoucí účinky, zejména spavost, dráždivost a neprosávání, kojené děti je proto třeba pečlivě sledovat. Mezi antidepresivy je relativně nejvhodnější sertralin a paroxetin (nízké koncentrace v mléce, dosud dobrá klinická zkušenost – vždy však nutné sledovat u kojence spavost, apatii, neprosávání, dráždivost či gastrointestinální potíže).

Léčivých přípravků, které jsou jasně kontraindikovány pro léčbu kojících žen, je v podstatě málo. Obecně sem patří většina cytostatik a imunosupresiv, většina antipsychotik, námelové alkaloidy, radioaktivní izotopy, dlouhodobější léčba opiáty apod. I tyto kontraindikace však mohou být relativní – např. existují doložené případy, kdy ženy léčené cyklosporinem úspěšně kojily několik měsíců a děti byly v pořádku. Rozhodnutí o léčbě vždy závisí na dohodě lékaře s matkou, na zvážení všech aspektů možného rizika pro dítě a na ochotě lékaře být v úzkém kontaktu s matkou a ve zvýšené míře se věnovat kojenému dítěti.

LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics [online]. 2012; 129(3): e827–e841, dostupné na: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011–3552>
2. Wambach K, Riordan J. Breastfeeding and human lactation, Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2016.
3. WHO: Breastfeeding and Maternal Medication, Recommendations for Drugs in the 11th WHO Model List of Essential Drugs. WHO 2002.
4. Hale T.W. Medications and Mother's Milk., 2019, 18th edition, Springer Publishing Co Inc.
5. WHO Guideline Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services 2017, dostupné na <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf;jsessionid=4659A70EAB2D0FABC47A09BF325F2FF4?sequence=1>
6. Complementary Feeding. A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 64(1): 119–132.
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. JAMA Pediatr. 2014; 168: 729–736.
8. Vajda F. Epilepsy. Effects of exposure to antiepileptic drugs during development. Nat Rev Neurol. 2014; 10: 11–12.
9. Briggs G.G, Freeman R.K, Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2017.
10. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P: Specific features of pharmacokinetics in children, Drug Metab Rev. 2016; 48(1): 70–79.
11. Databáze léčiv, dostupná na <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
12. LactMed (součást databáze Toxnet) dostupná na <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
13. Schaefer Ch, Peters P. W. J, Miller R. K. Drugs during Pregnancy and Lactation, Elsevier Books, 2014, 3rd edition.

23. ROČNÍK KONFERENCE MICROSOMES AND DRUG OXIDATIONS (MDO), 30. 8.–3. 9. 2020, PRAHA

Příští rok se uskuteční v Praze 23. ročník konference Microsomes and Drug Oxidations (MDO). Tato konference s více než 50letou tradicí přivede do Prahy nejlepší vědce v oblasti metabolismu léčiv, cytochromu P450, biotransformačních enzymů, farmakokinetiky, farmakogenetiky, regulací metabolismu léčiv nebo transportérů léčiv. Pozvání přijali špičkový odborníci, kteří se málokdy sejdou na společné konferenci.

Více informací na <https://mdoprague2020.cz/>

Minimalizace rizik a teorie tří pilířů u léčiv zvyšujících riziko pádů

Jiří Vlček¹, Sylva Bártlová², Iva Brabcová², Martin Doseděl¹, Hana Hajduchová², Aleš Kuběna¹, Josef Malý¹, Valérie Tóthová², Jan Vosátka¹

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

²Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta

Pády jsou nežádoucí jevy, které mohou významně poškodit pacienta. Pády jsou rizikové především u seniorů. Jsou publikovány zprávy, že až u ¼ pacientů, kteří vyhledali ze zdravotních důvodů emergenci, byl pád hlavním důvodem. Asi čtvrtina z nich pak musela být následně hospitalizována. Pád je multifaktoriální jev, u nějž hraje roli velká skupina rizikových faktorů jak neovlivnitelných, tak ovlivnitelných, vnitřních ve vztahu ke zdravotnímu stavu pacienta či vnějších podmínek. Užívání léčiv patří mezi ovlivnitelné rizikové faktory.

Cílem autorů je seznámit nejprve čtenáře s obecným pohledem na minimalizaci rizik farmakoterapie, vysvětlit teorii tří pilířů, která se zabývá nežádoucím účinkem léčiva. Následně se podle této teorie zaměřit na aspekty identifikace rizikových faktorů a jejich monitorování u skupin léčiv s potenciálem pádů.

Pádům potenciálně způsobeným jednotlivými léčivy jsme přiřazovaly typy NÚL dle klasifikace WHO a zaměřili se především na rizikové faktory související s vlastností léčiva. Analyzovali jsme vertigo, zmatenost, změny ve vlastnostech senzorických orgánů a jiné patologické změny, které mohou být důvodem pádu. Aplikovali jsme teorii tří pilířů na vztah léčiv a pádů.

Závěr: Specialisté pro řešení lékových problémů musí dobře znát teorii tří pilířů potenciálních nežádoucích účinků. Princip minimalizace rizik u léčiv s rizikem pádu by měl vycházet z teoretických poznatků o léčivech a o patofyziologii pádu. Práce odborníka na lékové problémy vyžaduje dobré zvládnutí teorie tří pilířů u nežádoucích účinků léčiv. Poznátky pak využije v algoritmu minimalizace rizik SAZE.

Klíčová slova: pád, minimalizace rizika, lék zvyšující riziko pádu, lékový problém, teorie tří pilířů, nežádoucích účinků léku, rizikový faktor související s vlastnostmi léčiva.

Risk minimization and three pillar theory for drugs that increase the risk of falls

Falls are adverse events and they can do a harm of patients. Falls are more risky for elderly and about 25 % of visitors to emergency department are as a result of the fall and about one quarter of them are admitted to the medical ward. Fall is an multifactorial event and there are many risk factors influenceable and non-influenceable, internal and external ones. Medicine are part of influenceable risk factors.

The goal is to introduce general view on risk minimization management, to explain theory of three pillars in relationship to medicines with fall potential and to of fall and to identify their risk factors.

We linked falls to different types of ADR according WHO classification and focussed on medicine specific risk factors of falls. We analysed medicine causing vertigo, confusing, changes of sensoric organs and another pathophysiologic changes to participate in drug related fall. We applied three pillars theory for it.

Conclusions: Specialist for drug related problems needs to know good theory of three pillars of ADR. Good knowledge about pathophysiology of falls and way which tool of drug use is necessary to understand to minimize risk of fall as well. This knowledge can be useful and used for risk minimization algorithm SAFE

Key words: fall, risk minimization, FRID, drug related problem, theory of three pillars, adverse drug reaction, medicine related risk factors.

Úvod

Rizika farmakoterapie jsou z pohledu racionálního podávání léčiv její nedílnou součástí. Cílem klinické farmacie je analyzovat a minimalizovat všechna klinicky významná rizika farmakoterapie. Rizika farmakoterapie můžeme rozdělit na rizika 1. až 3. řádu (tab. 1).

Minimalizace rizik farmakoterapie (MRF) je proces, jejímž cílem je:

- 1) identifikovat riziko 1. až 3. řádu,
- 2) odhadnout jeho klinickou významnost,
- 3) v případě nežádoucího jevu jako signálu rizika 3. řádu zjistit souvislost s podezřelým léčivem,
- 4) navrhnout způsoby minimalizace rizika.

Při tom se jedná buď o prevenci, nebo léčbu proběhlé události anebo jejích důsledků. Teoretický základ pro úspěšnou minimalizaci rizik najdeme v dostatečných znalostech o vztahu léčiva a hrozícího nebo klinicky se manifestujícího rizika. Strukturu těchto znalostí jsme nazvali teorií tří pilířů (TTP). Kliničtí farmaceuti provádějí celkové hodnocení farmakoterapie včetně minimalizace rizik pomocí algoritmu SAZE (identifikace Signálu rizika, Analýza rizika, Změření benefit/risk a návrh Eliminace rizika). Algoritmus SAZE využívá teoretických a empirických poznatků z TTP (obr. 1). Algoritmus SAZE, TTP, kategorizace rizik a cíle minimalizace rizik byly vyvinuty a definovány pracovníky FaF UK v Hradci Králové ve spolupráci s odborníky ze sekce klinické farmacie ČFS ČLS JEP (1).

První pilíř TTP se zabývá definováním rizikových faktorů (RF) vnitřních a vnějších, které zcitlivují pacienta pro vznik nežádoucího účinku léčiva (NÚL) a jeho komplikace. Vnitřní RF dělíme na všeobecné a související s konkrétním léčivem; další farmakoterapií a stavem pacienta (dle věku, zdravotního stavu, genotypu, přístupu k režimovým zvyklostem apod.). Jejich přítomnost u konkrétního pacienta zvyšuje riziko NÚL, a tak klesá poměr benefit/risk pro dané léčivo. Druhý pilíř TTP hledá informace, jak a kdy je třeba monitorovat NÚL a RF z prvního pilíře. Třetí pilíř TTP sumarizuje možnosti jak předejít výskytu NÚL, ev. jak snižovat jejich klinickou závažnost působením na ovlivnitelné RF pomocí nástrojů, které lze vhodně nastavit. Těmito nástroji jsou:

- 1) Způsob užití lékové formy (např. drcení lékové formy s prodlouženým účinkem);

Tab. 1. Rozdělení rizik farmakoterapie

Typ rizika farmakoterapie	Charakteristika	Příklad
1. řád	chyba v diagnostice; chybná volba léčiv, které nemohou dosáhnout cíle farmakoterapie	zbytečné léčivo, nevhodná volba samoléčení bez zohlednění varujících signálů
2. řád	nerespektování individuální citlivosti k riziku před volbou farmakoterapie	lékové interakce; kontraindikace a NÚL v anamnéze (např. alergie)
3. řád	riziko hrozící v průběhu farmakoterapie	pád nebo volba léčiva ze skupiny FRID

NÚL – nežádoucí účinek léčiva, FRID – fall-risk-increasing drug, léčiva s epidemiologicky potvrzeným zvýšeným rizikem pádu

Tab. 2. Skupiny léčiv označované jako riziková pro pád v písemnictví a na ÚZIS

Skupina léčiv	FRID skupina	Metodika ÚZIS	Poznámky – symboly
anticholinergika	x		xx?
antiarytmika vč. digoxinu	x		xx!
antiepileptika	x		x
antipsychotika	x		xx
antihistaminika	x		xx?
antihypertenziva	x		x!
benzodiazepiny	x		xx
betablokátory	x		x
inzuliny	x		x!
nesteroidní antiflogistika	x		x?
opiátová analgetika		x	xx
antidepresiva	x	x	xx?
diuretika	x	x	xx!
fenothiaziny, barbituráty		x	xx!
narkotika		x	xx!
sedativa a hypnotika	x	x	xx!
oční přípravky	*		x?
některá ATB	*		?
PPI	*		?

* – možný vliv na pád, není plně objasněno; ? – pád je buď farmakologicky hůře predikovatelný, ale údaje jsou, anebo ve skupině jsou léčiva, kde riziko pádu je minimální; x – alespoň jeden mechanismus se dá odvodit; xx – více možných mechanismů pádu; ! – jasně predikovatelný, dobře monitorovatelný a lze tedy dobře minimalizovat riziko pádu; ATB – antibiotika; PPI – inhibitory protonové pumpy; ÚZIS – ústav zdravotní statistiky a informatiky; FRID – falls risk increasing drugs

- 2) Léková adherence (např. nadužívání léčiva; ukončení léčiva s vlastností syndromu z vysazení či léčiv zvolených k preventivnímu opatření při MRF);
- 3) Režimová opatření (stravování, příjem tekutin, fyzická aktivita apod.);
- 4) Revize farmakoterapie (návrh ošetřujícímu lékaři na vysazení rizikového léčiva, nahrazení jiným, změna dávkového režimu, přidání léčiva);
- 5) Samoléčení (volně prodejné léčiva a potravní doplňky mohou zvyšovat/snižovat riziko farmakoterapie);
- 6) Monitorování zdravotníkem anebo pacientem (viz 2. pilíř).

Teorie tří pilířů ve vztahu léčiv a pádů

Preventivní opatření u minimalizace rizika pádu jsou zásadní, protože důsledky pádu mo-

hou být spojené i s komplikovanou zlomeninou, krvácením a mohou vést ke smrti anebo k vyšší či menší míře invalidity (2). Rizikovost léčiva přidat se na pádu významně koreluje s některými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi léčiva (3). Je třeba tato léčiva znát, a tak předvídat riziko, zvláště pokud se takové léčivo dostane do prostředí dalších rizikových faktorů. Na stránkách ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) nalezneme v recentním dokumentu o snižování rizik pádu seznam léčiv definovaných jako riziková (4). Tento seznam však není kompletní. Ve světovém písemnictví jsou riziková léčiva označována zkratkou FRID (fall-risk-increasing drug) (3, 5–8). V tab. 2 jsou uvedeny skupiny léčiv považovaných za FRID dle různých metaanalýz dostupných v literatuře a dle metodiky ÚZIS.

Seznam FRID se neustále doplňuje. U těchto léčiv vychází vyšší asociace ve farmakoepidemiologických observačních analytických studiích. Asociace však může být falešná pro existenci confounderu, ev. bias (viz faktory falešné kauzality ve farmakoepidemiologii). Kromě těchto seznamů lze odhalovat rizikovitost pádu pomocí farmakodynamických vlastností léčiva. Riziko pádu zvyšuje i nevhodné užití léčiv a přítomnost rizikových faktorů. U některých léčiv však nemáme asi úplné farmakodynamické znalosti, a proto nás zvýšená frekvence pádu nalezená v populaci překvapuje – jako např. NSAID.

V našem sdělení se nejprve krátce zaměříme na obecné RF a poté bude následovat detailnější charakteristika RF související s léčivem a poznámky k jejich monitorování.

1. pilíř - obecné RF

Obecné rizikové faktory pádu nejsou předmětem našeho sdělení, ale je nutné je v TTP registrovat. Pád je totiž výsledkem různých faktorů, které se vzájemně potencují. Významný je věk pacienta, různá onemocnění, fyzická a mentální kondice, přítomnost opakovaných pádů v anamnéze a další. Závažná je kondice centrálního nervového systému a pohybového aparátu a onemocnění nosných kloubů především ve vztahu k chůzi. Riziková jsou též pacienti s poruchou senzoriky. Rizikovým faktorem je také onemocnění nervového systému zhoršující adaptabilitu a integritu, zhoršení posturálních reflexů a rozvoj degenerativních změn a poškození efektorového systému, omezení kloubní pohyblivosti, úbytku svalové hmoty a zpomalení psychomotorického tempa. Rizikové z hlediska pádu jsou i změny vnitřního prostředí, jako jsou poruchy cirkulace krve, minerálové rovnováhy, dehydratace, hypoglykemie, anémie apod. Jako RF byla shledána i polyfarmakoterapie, i když v písemnictví se ukazuje, že problém je spíše v kombinaci několika léčiv ze skupiny FRID než kombinace počtu léčiv, které nejsou ve FRID (9). Také vnější faktory, jako je např. mokrá podlaha, nedostatečné osvětlení a další, zvyšují riziko pádu. Pacient je rizikovější, pokud je více citlivý ke komplikacím pro pád – zlomeniny (pacienti s osteoporózou), krvácení (pacienti s léčivými nebo onemocněními snižujícími koaguitabilitu).

1. pilíř – specifické RF související s charakterem léčiva a 2. pilíř monitorování

RF specifické pro konkrétní léčiva souvisí s 1) strategií jejich podávání (včetně lékových pochybení), 2) RF zvyšujících jejich farmakodynamický účinek a ev. jejich koncentraci v organismu. Pomůckou je přiřazení NÚL k určitému typu NÚL dle klasifikace WHO na typy A–F (21). Autoři přidali typ I a nebudou diskutovat typ B a D, které se tak často nevyskytují.

Typ A je závislý především na dávce. Tato reakce se může projevit v krátké době během podávání. Rizikovým faktorem je proto vysoká dávka, nemonitorování eliminačních schopností organismu pro konkrétní léčivo, kombinace s léčivými s potenciálem zvyšovat plazmatickou koncentraci a non-adherence ve smyslu nadužívání.

Typ C se vyvíjí postupně (např. kumulativní toxicita) a je tedy závislý na délce podávání a na velikosti denních dávek. Omezení délky podávání a dávky snižují riziko pádu a naopak rizikovější jsou pacienti s delší dobou užívání a razantnějším dávkováním. I zde kromě délky budou další, u typu A uvedené RF. Monitorovat výskyt NÚ vedoucího k pádu je nutno sledovat průběžně delší dobu i v ustáleném stavu.

Typ E vzniká po vysazení terapie. RF je náhlé vysazení z různých příčin (non-adherence, selhala logistika přísunu léčiva, zapomínání apod.). Riziková jsou léčiva, pro které jsou charakteristické abstinenční příznaky, ale i některé další projevy syndromu z vysazení mohou zvýšit riziko pádu. Těžké je diagnostikovat typ non-adherence, zjistit příčiny a navrhnout nápravu

a minimalizovat rizika psychického nebo somatického návyku.

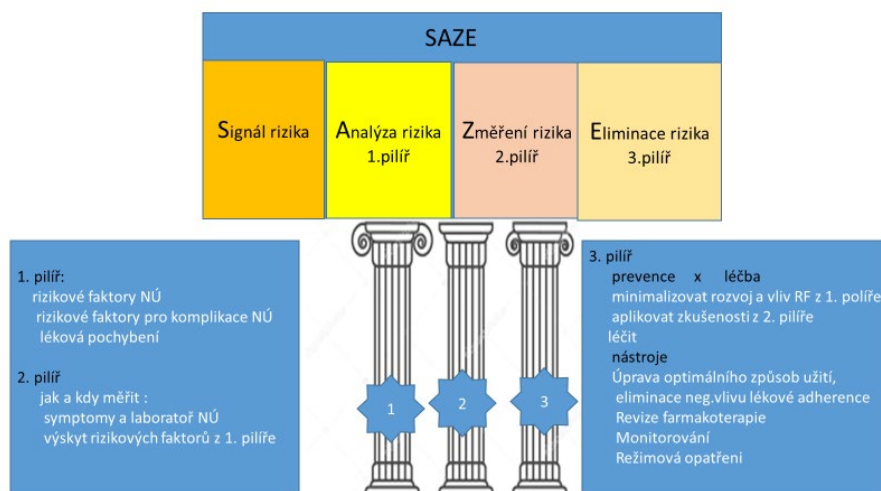
Typ I (immediately) označuje efekt prvních dávek. Tento efekt je významný pro mnoho NÚL a zásadní i pro rizikovitost pádů. Je pro něj charakteristické, že se objeví na začátku léčby a po delším užívání léčiva může zmizet (tím se částečně liší od typu A). RF je začátek užívání a vysoké koncentrace v plasmě, a proto zde nacházíme podobné RF jako u typu A. Příkladem jsou např. SSRI, ACEI a tramadol. Jiným mechanismem je rychlá změna glykemie a tlaku krve při dlouhodobých vysokých hodnotách těchto parametrů a rozvoj stavu zmatenosti. Nutné je na začátku terapie vše monitorovat a výhodné je zajistit pomalejší nástup koncentrací v plasmě.

Dalšími RF, které mohou ovlivnit pád je **technika (způsob) užití léčiva** (např. rozkousání lékové formy s prodlouženým uvolňováním a tím zvýšení peaku účinné látky – např. Betaloc SR – viz typ A), **léková non-adherence** (viz typ E), nevhodný **výběr farmakoterapie** (vybrána rizikovější varianta s dostupností bezpečnější alternativy, nezvolena preventivní farmakoterapie k MRF apod.), **nedostatečná kontrola jeho bezpečnosti a způsobu podávání, neaplikování režimová opatření** vhodná pro snížení rizik konkrétního léčiva.

Z hlediska farmakodynamiky lze odvozovat potenciál k pádům, pokud léky navozují:

1) Sedaci/ospalost – může se objevovat u některých antidepresiv, antipsychotik, antiparkinsonik, antiepileptik a samozřejmě u hypnotik, anxiolytik a benzodiazepinů. Často se nerespektuje opatrné podávání u seniorů. Sedace je po-

Obr. 1. Vztah algoritmu SAZE a teorie tří pilířů ve vztahu léčiva a jeho nežádoucích účinků (NÚ)



pisována i u léčiv, kde bychom to neočekávali, např. u SSRI anebo fluorochinolonů. Také tento jev se objevuje obecně u léčiv, které povedou ke zhoršení kvality spánku. Jde o klasický typ NÚL A.

2) Poškození posturální stability – je nejčastěji způsobeno centrálně tlumivými léčivy. Jde o typ NÚL A. Naproti tomu u posturální hypotenze významnou roli hraje používání ACEI a α_1 blokátorů (typ NÚL I), významnou roli hrají ale i diuretika pro rozvoj hyponatremie, betablokátory pro omezení kompenzační role srdce a antipsychotika (α_1 blokáda). Zde lze monitorovat míru hydratace, délku použití a případně provést ortostatický test. Z nástrojů minimalizace rizik je důležitá revize farmakoterapie s případnou změnou léčby či opatrného titrování dávek do dosažení cílů léčby. Důležitá jsou i režimová opatření s cílem zabránit dehydrataci a hyponatremii a poučení o opatrné změně polohy z horizontály do sedu či do vzpřímeného postavení.

3) Léky indukované postižení svalů – je např. pro parkinsonický syndrom a lze jej očekávat u léčiv snižujících vliv dopaminu na receptory mozku (antipsychotika, léčiva s různým terapeutickým využitím: metoklopramid, thiethylperazin, cinnarizin). Bolest a slabost svalů lze očekávat u myorelaxancií (včetně benzodiazepinů), tak i u dalších léčiv jako jsou především statiny, imunosupresiva (především kortikosteroidy), adalimumab, cytostatika a dokonce i inhibitory protonové pumpy (10). Nežádoucí účinek může být jak typu A, tak C a u statinů máme ověřený i typ B vedle klasického typu A. Nutno monitorovat reakce pacientů, sledovat přítomnost léčiv a jiných klinických stavů zvyšujících koncentraci léčiva. U PPI a cinnarizinu často vidíme podávání léčiva bez indikace nebo bez dosažení očekávaného efektu, často i ve zbytečně vysokých dávkách. Nutno sledovat i další endokrinní rizikové faktory pro postižení svalů (např. hypotyreóza) anebo nadužívání alkoholu a jiných návykových látek.

4) Poruchy zraku, především rozmazané vidění a suché oči – způsobují léčiva s anticholinergním účinkem (viz anticholinergní léčiva). Naše vlastní výsledky ukázaly, že dokonce oční přípravky jsou významným prediktorem pádů (11). V odborném písemnictví bylo diskutováno, zda příčinou pádu u nemocných aplikujících si oční kapky na léčbu glaukomu jsou v nich obsažené betablokátory. To se však neprokázalo (20). Potenciál zhoršit zrak lze pozorovat i u glu-

Tab. 3. Rizikové faktory pro pád z pohledu typu NÚL

Rizikové faktory pro pád	Typ NÚL dle WHO				
	A	B	C	E	I
typ NÚL dle WHO					
vysoká jednotlivá/denní dávka	x		x	x	x
dlouhá doba expozice			x		
začátek podávání především vyšších dávek					+
nemonitorování funkce eliminačního orgánu pro léčivo	x		x	x	x
nemonitorování nadužívání léčiva (non-adherence)	x		x	x	x
není monitorováno přerušení léčby (non-adherence)				x	
nejsou monitorovány logistické nedostatky dostupnosti léčiva				x	
není monitorována / neznalost historie NÚL	x	x	x	x	x

NÚL nežádoucí účinek léku; WHO světová zdravotnická organizace

kokortikoidů, léčiv kumulujících se v rohovce (např. amiodaron) a také antidiabetik na začátku léčby nemocných s vysokou glykemií. Zatímco první dva mechanismy by byly spíše typu C, tak u antidiabetik může jít o typ I. Ostatní skupiny léčiv vykazují tyto účinky především jako typ A.

5) Poruchy vestibulárního systému (oto-toxita) a vertigo – mohou být také příčinou pádu a projevují se tinitem a méně často hluchotou. Postižení vestibulárního systému může narušit pozornost. Obvykle jde o dlouhodobý proces závislý na délce expozice a na dávce – tedy typ NÚL C. Je známý u aminoglykosidů, vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové, diuretik (především kličkových) a antimalarik. Vertigo však mohou vyvolat i jiná léčiva s rozmanitým farmakoterapeutickým spektrem, jako je např. nitrofurantoin, levotiracetam, fenytoin, pregabalin, naproxen, prednison, parecoxib, oseltamivir, indapamid, nitráty, sotalolol, PPI, bisfosfonáty, inhibitory fosfodiesterázy typu 5, ale i benzodiazepiny, haloperidol, lithium, desmopresin, melatonin (12, 13).

6) Závratě – jsou různých příčin. Ta, která nejsou původu vertiginózního (občas dochází k záměnám) způsobují např. antiepileptika, antihypertenziva, antipsychotika, antidepressiva, flurochinolony, co-amoxiclav a dokonce i PPI a NSAID. Monitorovat lze stav pacienta, postižení sluchu, přítomnost závratí. Monitorování délky léčby anebo plazmatických hladin může být také určitým preventivním opatřením. RF může být i lokální podávání aminoglykosidů formou ušních kapek.

7) Hypoglykemie – může být navozena mnoha mechanismy – viz regulace glykemie a zásah léčiv na různých místech této regulace. Kromě antidiabetik (nemají stejný hypoglykemizující potenciál) jsou to neselektivní betablokátory a vysoké dávky salicylátů, které blokují uvolňování glukózy. Podobně působí i blokáda

D2 receptorů a α_2 receptorů – tento účinek je typický u antipsychotik a jejich vztah k hypoglykemií není plně klinicky zhodnocen a pro jejich hyperglykemizující účinek není brán odbornou veřejností v úvahu jako riziko. Hypoglykemie byla popsána i při léčbě lithiem a fluorochinolony. U hypoglykemie pak na to navazují i další RF v 1. pilíři jako je např. chronické selhávání ledvin a jater, hladovění a poruchy výživy, fyzická námaha bez kompenzace potravou a dysregulace hormonů ovlivňující glykemií – inzulínu, glukagonu, adrenerního a glukokortikoidního systému (14).

8) Hypotermie – může být způsobena betablokátory, antipsychotiky, sedativy a opiátovými analgetiky. Do 1. pilíře je nutno přidat RF pro hypotermii. Jde kromě jiného především o režimová opatření spojená se ztrátou tepla – především u nemocných, kteří nemají nebo neumí vyjádřit pocit chladu (a při klimatizaci může tento stav nastat i během léta), užívání alkoholu, nekompenzovaný hypotyreoidismus a rizikovější skupina pacientů v seniorském věku. V druhém pilíři přibude monitorování tělesné teploty a výše uvedených rizikových faktorů. Ve 3. pilíři bude efektivní kontrolovat tělesnou teplotu a režimovými opatřeními předcházet podchlazení.

9) Zmatenost a porucha paměti – podezření máme obecně na léčiva s přímým nebo vedlejším anticholinergickým účinkem (15, 16). Patří sem léčiva pro močovou inkontinenci, antiemetika typu metoklopramidu, domperidonu a prochlorperazinu, první generace antihistaminik, antidepressiva, anticholinergní antiparkinsonika a neurotrovní spasmolytika. Mezi další patří léčiva ze skupiny opioidních analgetik (především tramadol a tapentadol), ale i ranitidin, diazepam, lithium a další, většinou nevhodná léčiva pro seniory. Charakter NÚL je pravděpodobně především typu C. Vysoké plazmatické koncentrace a délka podávání mohou vést k těmto účinkům.

Je vhodné se vyvarovat kombinaci léčiv s anticholinergním účinkem a monitorovat stav vědomí a paměti pacienta během léčby jednotlivými léčivy a upravit dávkování tam, kde je riziko nadměrné kumulace. I u zmatenosti je významný rizikový faktor dehydratace, rychlé změny tlaku krve a glykemie k normálním hodnotám, hypoglykemie a především starší věk.

10) Anémie – je další příčina pádu, která může být způsobena léčiv, jednak pro navození krvácení (makroskopického či okultního), zásahem do krvetvorby přímo nebo snížením dostupnosti nebo účinku vitaminů B12 či kyseliny listové anebo vede ke zvýšeným ztrátám železa. Mezi nejčastější lékové příčiny anémie jsou uváděny antikoagulanty, antiagregancia, nesteroidní antiflogistika, antivirotika a antineoplastika. U těchto léčiv převažuje typ C NÚL a u krvácení reakce typu A. Typ B NÚL formou cytolytické reakce je také možný buď vlivem na erytrocyty, anebo na trombocyty. Určitě je nutno myslet na vliv léčiv typu antiepileptik. U mnoha hematotoxických léčiv je popisována idiosynkrasie, a tak nelze jednoduše predikovat, zda se hematologické změny objeví a je nutno monitorovat provázející symptomy. Při

podezření na anémii sledovat její laboratorní ukazatele a snažit se korigovat změny. V případě, že máme anemické pacienty, nutno je brát jako více rizikové z pohledu pádu, především pak starší pacienty.

11) Dehydratace – je významný rizikový faktor pro pády a léčiva mohou dehydrataci navodit anebo ji zhoršit. Zde je to hlavně vliv diuretik (především kličková a vyšší dávky thiazidových diuretik) a nadužívání laxativ. Nutno sledovat stav hydratace, významná jsou i režimová opatření. Jak u laxativ, tak i diuretik (nejvíce kličkových) vídáme buď, že jsou zbytná anebo zneužívána. Jedná se zde o NÚL typu A.

12) Porucha cirkulace – je způsobena nejen dehydratací a změnou tlaku krve, ale i srdeční činností. Je proto nutné sledovat léčiva, které mohou ovlivnit srdeční výdej. Jako riziková léčiva z tohoto pohledu jsou léčiva vedoucí k bradykardii (typ A NÚL) – betablokátory, digoxin, kardiodepresivní blokátory kalciových kanálů a léčiva vedoucí k dalším poruchám rytmu jako je Torsade de pointes (TdP) (velká skupina léčiv ze skupin antipsychotik, antidepresiv, antipsykotik, některých antibiotik, inhibitorů tyrosinkinázy a další). U TdP jsou i další

RF, např. je to dávková závislost (NÚL typu A) u léčiv zvyšujících riziko TdP, hypomagnezémie, hypokalemie, hypoglykemie. Prevencí je zachovat bezpečné vnitřní prostředí, monitorovat QTc a poučit pacienta, jak odhalovat první příznaky komorové arytmiie.

Závěr

Znalost farmakokinetiky a farmakodynamiky nám může pomoci odhadnout riziková léčiva stran pádu. V rámci tří pilířů nutno analyzovat, jak tato léčiva mohou vést k pádům. Přítomnost rizikových faktorů, ať obecných anebo specifických k léčivu, zvyšuje riziko pádu. Proto zdravotníci, a hlavně kliničtí farmaceuti musí být ve střehu především u léčiv, které jsou označovány jako FRID, ale i těch, které farmakodynamicky zasahují do patofyziologického potenciálu vyvolat pád. Musí však být obezřetní i u léčiv, které nemají vysoké riziko pádu a používají se velmi široce (např. u statinů (18) nebo PPI). MRF z pohledu pádu je nezbytná, a především její preventivní opatření formou snižování vlivu ovlivnitelných RF snižují rizika poškození z pádu.

*Projekt byl podpořen AZV
grant No. 16-33463 A*

LITERATURA

1. Kolektiv autorů: Konceptce oboru klinická farmacie – I. část Česká a slovenská farmacie 2016, Suppl.: S1–S16. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/ceska-slovenska-farmacie-archiv-cisel>
2. Hege THereSe Bell et al. Factors influencing prescribing of fall-risk-increasing drugs to the elderly: a qualitative study; Scandinavian Journal of Primary Health Care 2015; 33: 107–114.
3. Ying Chen, et al. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients; Therapeutics and Clinical Risk Management; 2014; 10: 437–448.
4. Centrální systém hlášení nežádoucích událostí – Metodika Nežádoucí událost PÁD verze 01/2019 [cit. 27. 8. 2019]. Dostupné z: <https://shnu.uzis.cz/cs/metodicke-materialy/pady/>
5. Maartje H, de Groot, et al. The Effects of Fall-Risk-Increasing Drugs on Postural Control: A Literature Review; Drugs & Aging 2013; 30(11): 901–920.
6. Harun A, Agrawal Y. The Use of Fall Risk Increasing Drugs (FRIDs) in Patients With Dizziness Presenting to a Neuroto-

- logy Clinic; Otol Neurotol. 2015; 36(5): 862–864.
7. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Metaanalysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. Arch Intern Med. 2009; 169: 1952–1960.
8. Seppala LJ. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. II. Psychotropics J Am Med Dir Assoc. 2018 Apr; 19(4): 371.e11–371.e17.
9. Zia A, et al. The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls; Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 463–470.
10. Colmenares EW, Pappas AL. Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy? Ann Pharmacother. 2017; 51(1): 66–71.
11. Maly J, a spol. Analysis of the fall-related risk of pharmacotherapy in Czech hospitals: a case control study J Appl Biomed 2019; 17(1): 23–30.
12. Chimirri S, et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction J Pharmacol Pharmacother. 2013; 4(Suppl1): S104–S109.
13. Medicine-induced Vertigo Prescriber Update 2017; 38(1): 12–13.
14. Škrha J. Hypoglykémie – důležitý fenomén moderní léčby

- diabetu mellitu; Remedia, 2008; suppl 1: S34–S41.
15. Moore AR, O'Keeffe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly; Drugs Aging. 1999; 15(1): 15–28.
16. Carlos E, Durán, et al. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults; Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 1485–1496.
17. Colmenares EW, Pappas AL. Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy? Ann Pharmacother. 2017; 51(1): 66–71.
18. Expet analysis Statin intolerance: not a myth; Am Coll Cardiol 2015, www.acc.org/latest-in-cardiology/article/su2015/08/11/09/16/statin-intolerance-not-a-myth
19. Trevisan C, et al. Decision tree for ward admissions of older patients at the emergency department after a fall; Geriatr Gerontol Int 2018; 18(9): 1388–1392.
20. Ramdas WD, et al. Evaluation of risk of falls and orthostatic hypotension in older, long-term topical beta-blocker users; Graef Arch Clin Exp 2009; 247(9): 1235–1241.
21. Schatz SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions; in PSAP 2015 CNS/Pharmacy practice edd. by Murphy JE and Lee MW, American collage of clinical pharmacy: 5–26.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu v nefrologii

Věra Čertíková Chábová

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) se kromě hypertenze uplatňují v léčbě kardiálního selhání a snižování proteinurie u onemocnění ledvin. Systém renin-angiotenzin-aldosteron je však velmi komplexní a dnes jsou k dispozici další léky, které mají podobné účinky, například blokátory receptorů pro angiotenzin II. Tyto léky mají méně nežádoucích účinků, proto jsou v současné době preferovány. To nic nemění na faktu, že ACE inhibitory kromě snižování krevního tlaku zpomalují pokles glomerulární filtrace a snižují riziko kardiovaskulárních komplikací a mortalitu. Všechna doporučení pro léčbu hypertenze je stále považují za léky první volby.

Klíčová slova: renin-angiotenzin-aldosteronový systém, ACE inhibitory, hypertenze, chronické onemocnění ledvin.

Angiotensin converting enzyme inhibitors in nephrology

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are antihypertensive drugs used also for treatment of heart failure and decrease of proteinuria in renal diseases. However, the renin-angiotensin-aldosterone system is very complex and there are more drugs with similar effects, such as angiotensin II receptor blockers. These drugs have less side effects and that is why they are preferred nowadays. This cannot change the fact that ACE inhibitors, beside blood pressure lowering, can slow down the rate of glomerular filtration loss and decrease the risk of cardiovascular complications and mortality. All guidelines for hypertension treatment list them as first choice option.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, ACE inhibitors, hypertension, chronic renal disease.

V loňském roce vyšel v Journal of the American College of Cardiology článek „Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension To Use or Not to Use?“ (1). Práce končí závěrem, že účinnost inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a sartanů (ARB) je podobná, ale nežádoucích účinků mají ARB méně, takže jen těžko zbývá nějaký důvod k používání ACE inhibitorů pro léčbu hypertenze a tzv. nutných indikací.

Tento přehled by se tedy mohl změnit v poznámku pod čarou s tím, že ACE inhibitory splnily svou historickou úlohu a budou nadále odkázány na smetiště dějin, ať již v nefrologii nebo v jiných indikacích. ACE inhibitory se ovšem nadále celkem široce používají. Primární indikací je hypertenze, další pak kardiální selhání, chronické

onemocnění ledvin s proteinurií, zejména u diabetiků a další. Podle databáze SÚKL (2) je u nás registrováno 10 různých molekul ACE inhibitorů: kaptopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, imidapril, chinapril, perindopril, ramipril a trandolapril. Kaptopril a enalapril se sice pro léčbu hypertenze a dalších indikací pro krátký poločas nepodávají, ale kaptopril zůstává v užití ad hoc při akutním zvýšení krevního tlaku. Fosinopril a trandolapril se vylučují biliárně i ledvinami, ostatní pouze ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin však nejsou ostatní ACE inhibitory kontraindikovány a většinou je pouze třeba dodržet nižší maximální dávku. Předepisování konkrétního ACEI se tak v praxi obvykle řídí jinými důvody, jako jsou dostupnost různých dávek, pozitivní listy nebo doplatek pro pacienta.

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém – hlavní místo účinku ACE inhibitorů

ACE inhibitory zasahují do renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS) (obr. 1). „Klasický RAS“ začíná molekulou angiotenzinogenu, který je produkován v játrech v nadbytku a uvolňován do krevního oběhu. Kyselá proteáza renin ho pak štěpí na angiotenzin 1. Množství reninu je na rozdíl od angiotenzinogenu regulováno a jeho produkce v ledvinách je za normálních okolností přesně řízena podle potřeb organismu. Angiotenzin I je pak v plicích štěpen pomocí angiotenzin konvertujícího enzymu na angiotenzin II (ANG II). ANG II je hlavní účinnou molekulou této kaskády. V tkáních se váže na specifické receptory pro angiotenzin II. Receptory typu 1 po

aktivaci způsobují vazokonstrikci v cévách. V nadledvinách se stimuluje produkce a uvolňování hormonu aldosteronu a tím dochází k retenci sodíku a vody v těle. V ledvinách angiotenzin II zvyšuje reabsorpci sodíku i mechanismem na aldosteronu nezávislým. Všechny tyto pochody způsobují zvýšení krevního tlaku.

Dále existují receptory pro angiotenzin II typu 2, které stimulují spíše opačné děje a tlak snižují. U dospělých se však vyskytují v daleko menší míře a uplatňují se spíše ve fetálním vývoji.

ACE se podílí i na dalších reakcích v RAS (obr. 1.). Fyziologicky důležitá je degradace angiotenzinu 1-7. Tato molekula působí přes vlastní MAS receptor a způsobuje vazodilataci a tím snížení krevního tlaku. Dále ACE štěpí kalikrein a bradykinin, které nejsou součástí RAS, ale působí vazodilatačně a snižují tedy tlak.

Kromě systémového renin-angiotenzin-aldosteronového systému se jeho jednotlivé součásti dají prokázat i lokálně v mnoha tkáních: mozku, srdci, cévách, ledvinách, tukové tkáni, pankreatu, játrech, reprodukčních orgánech, placentě, lymfatické tkáni a oku, v poslední době se mluví i o kostním metabolismu. Ve tkáních se pravděpodobně jako první krok neuplatňuje renin, ale

jiné enzymy. Naproti tomu ACE je v tkáních široce exprimován, ať už ve vaskulárním endotelu nebo jiných buňkách, jako je proximální tubulus, srdce, plíce, tenké a tlusté střevo, mozek, aktivované makrofágy a T-lymfocyty. Rozebírat účinky lokálního RAS přesahuje účel tohoto článku. Z experimentů je však jasné, že tento lokální systém se podílí na rozvoji škodlivých účinků vysokého tlaku, zejména v kardiovaskulárním systému a ledvinách. Systémová aktivita RAS a lokální produkce nemusí být v korelaci. Některá onemocnění ledvin, například diabetická nefropatie, mají často sníženou plazmatickou reninovou aktivitu, ale lokální RAS je aktivovaný. Podrobnější poučení o lokálním i systémovém RAS lze najít v nejrůznějších přehledech, např. Nehme a kol. (3).

Angiotenzin konvertující enzym se tedy účastní mnoha dějů, které mají za následek zvýšení krevního tlaku. Tyto děje se neomezuji jen na produkci angiotenzinu II a dokonce ne jenom na RAS. Snížení aktivity ACE je velmi efektivní v léčbě hypertenze.

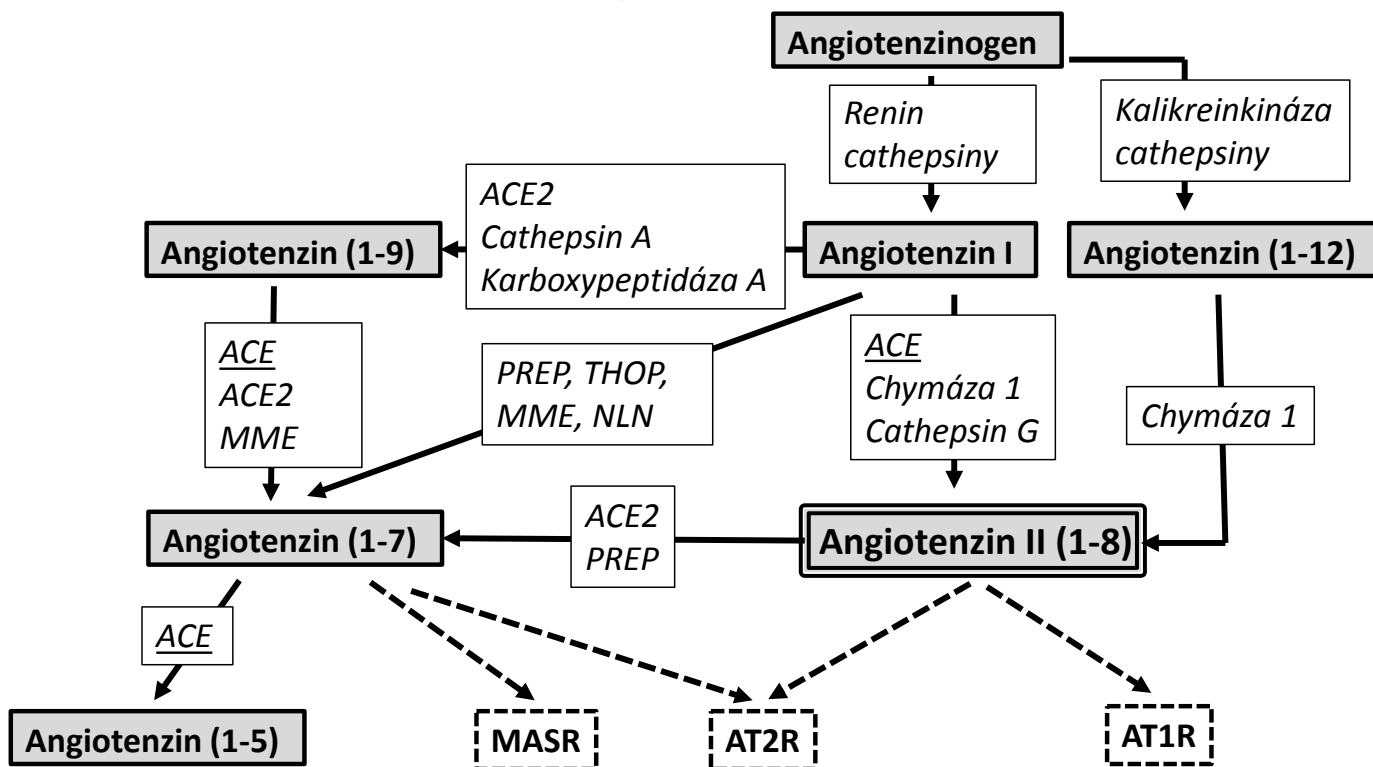
Ledviny a hypertenze

Přestože hypertenze je primárně kardiovaskulární onemocnění, ledviny jsou u hypertoniků

v centru dění. Normálně fungující ledviny používají účinnou autoregulaci, proto se ve velkém rozsahu systémového arteriálního tlaku udržuje průtok krve ledvinou, glomerulární tlak a tím i glomerulární filtrace na konstantní úrovni. Autoregulační mechanismy mohou být však nedostačující geneticky, například u populace afrického původu nebo některých jedinců jiných ras. Chronické onemocnění ledvin je také více či méně spojeno s narušením normálních regulačních mechanismů. Vysoký systémový tlak se pak přenáší do glomerulů a způsobuje jejich přetížení a postupný zánik. Pokud není přítomna jiná renální patologie, označuje se onemocnění jako hypertenzní nemoc ledvin nebo vaskulární nefroskleróza. U primárních onemocnění ledvin jiného původu pak neléčená hypertenze zrychluje zánik renální funkce a postup k terminálnímu selhání ledvin.

Ledviny ovšem mohou hypertenzi také způsobit – sekundární hypertenze z důvodu onemocnění ledvin je dlouho známá. Nejjednodušší vysvětlení má hypertenze u pokročilého renálního selhávání, kdy ledviny nedokáží dostatečně vylučovat sodík a vodu, což zvyšuje krevní tlak. To však není jediný mechanismus. I pacienti, kteří mají dosud zcela normální glomerulární filtraci,

Obr. 1. Zjednodušené schéma renin-angiotenzin-aldosteronového systému (částečně podle (14))



ACE – angiotenzin konvertující enzym, AT1R – receptor pro angiotenzin II typ 1, ACE2 – angiotenzin konvertující enzym typ 2, AT2R – receptor pro angiotenzin II typ 2, MASR – MAS receptor pro angiotenzin (1-7), MME – membránová metaloendopeptidáza, NLN – neurolysin, PREP – prolylendopeptidáza, THOP1 – thimetoligopeptidáza 1

mají často sekundární hypertenzi. Na ní se podílí právě zvýšená produkce reninu a tím aktivace RAS. Kromě humorální cesty ledviny zvyšují tlak i aktivací aferentní sympatické signalizace do CNS. Neléčený nebo nedostatečně léčený krevní tlak a/nebo onemocnění ledvin vedou tedy k bludnému kruhu zvyšování tlaku a zhoršování renální funkce. Tento kruh končí selháním ledvin nebo kardiovaskulární katastrofou, jako je mozková cévní příhoda, infarkt myokardu nebo srdeční selhání.

Použití ACE inhibitorů v nefrologii

ACE inhibitory se v nefrologii používají zejména k léčbě hypertenze. Normalizace krevního tlaku je nutnou podmínkou ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace a oddálení selhání ledvin u pacientů s nefrologickými chorobami. Dříve panoval názor, že ACE inhibitory mají v tomto směru lepší účinek než jiná antihypertenziva (4). Ukazuje se ale, že to platí pro případy, kdy krevní tlak není snížen zcela do normy. Tam, kde je léčbou dosaženo normálního tlaku, není velký rozdíl mezi účinkem ACEI a jiných léků.

Další indikací u nefrologických pacientů je snížení proteinurie, pokud základní onemocnění nereaguje na kauzální léčbu nebo není léčitelné. Je prokázáno, že vyšší proteinurie je spojena s horší renální prognózou bez ohledu na příčinu. Její snížení je tedy žádoucí i tam, kde ACEI nezasahují kauzálně do mechanismu renálního poškození. K albuminurii dochází v důsledku filtrace přes membránu glomerulárních kapilár. Normální glomerulární kapiláry jsou pro bílkoviny prakticky nepropustné. K proteinurii tedy dochází ze dvou důvodů: 1) glomerulární kapilára je poškozená patologickým procesem a propouští více bílkovin. 2) glomerulární tlak je vysoký a přes membránu se dostane více bílkovin čistě v důsledku hemodynamických změn a zvýšené filtrace.

Jinde v těle je kapilára strukturou začínající v arteriole a končící ve venule, s výrazně rozdílným hydrostatickým tlakem na začátku a na konci kapiláry. Glomerulární kapiláry se však nacházejí mezi dvěma arterioly – aferentní a eferentní. Jejich tonus může tedy regulovat glomerulární tlak. Dilatace aferentní arterioly a/nebo konstrikce eferentní arterioly glomerulární tlak zvyšují. Konstrikce aferentní arterioly a/nebo dilatace eferentní ho snižují. ACE inhibitor tedy vazodilatací eferentní arterioly může výrazně snížit glomerulární tlak a tím proteinurii.

Bohužel tento poznatek vedl k tomu, že se snížení proteinurie začalo používat v klinických studiích jako pozitivní výsledek. V dnešní době je řazený do tzv. náhradních markerů a nemůže být brán jako parametr zlepšení osudu pacientů.

Dříve se doporučovalo podávat ACE inhibitor nejenom v léčbě, ale i preventivně všem diabetikům, včetně těch, kteří netrpí ani hypertenzí, ani diabetickou nefropatií, tedy mají normální glomerulární filtraci a nemají albuminurii. Zde se ukazuje, jak na podkladě stejných dat mohou vznikat různé komentáře. Triestley v klinicky orientovaných otázkách a odpovědích uzavírá, že ACE inhibitory snižují riziko nefropatie u těchto nemocných, zatímco ARB nikoliv (5). Jediná citovaná práce k tomuto článku je však v závěru méně razantní a říká, že pro ARB je potřeba dalších studií (6). V dnešní době však ani jedna skupina není preventivně indikována (7).

ACE inhibitory jsou léky relativně nové, první z této skupiny captopril se objevil v roce 1981. Přesto již stihl způsobit revoluci v nefrologii. V mnoha studiích i v reálném životě výrazně zlepšily prognózu pacientů. Není prostor citovat všechny studie, poměrně dobře je shrnuje například u úvodu zmíněná práce Messerliho a kol. (1). Zejména u diabetické nefropatie byl efekt vynikající, což bylo vykládáno tím, že ACE inhibitory způsobují v ledvinách primárně dilataci eferentní arterioly a tím snižují glomerulární tlak. Glomerulární hyperfiltrace je jedním z iniciálních projevů poškození ledvin při cukrovce. Nedávná práce provedená u kanadských diabetiků 1. typu však překvapivě zjistila větší vazokonstrikci aferentní než eferentní arterioly u pacientů s diabetickou nefropatií, i než u kontrol nebo pacientů s diabetem bez nefropatie (8). Protože pacienti s diabetem mají aktivovaný RAS intrarenální, je pravděpodobné, že účinky ACE inhibitorů se nedají vysvětlovat pouze mechanicky vlivem na hemodynamické parametry.

ACE inhibitory nedokáží zcela potlačit tvorbu angiotenzinu II, protože k jeho syntéze dochází i pomocí jiných enzymů (obr. 1). Nabízela se tedy kombinace ACEI a ARB jako vhodný prostředek k většímu snížení účinků angiotenzinu II v organismu. U zvířat tato kombinace funguje dobře, u některých modelů hypertenze je to dokonce základní standardní léčba, se kterou se ostatní porovnávají. V humánní medicíně tento postup prošel několika stadii. Nejdříve byl na základě empirické úvahy doporučován. Výsledky randomizovaných studií však prokázaly vyšší riziko komplikací, zejména renálního selhání a hyper-

kalemie. Podávání však nebylo kontraindikováno v případech, že nebylo možno jiným způsobem kompenzovat krevní tlak, pacient byl pečlivě sledován a léčbu toleroval. Nyní je v doporučeních tento postup označen přímo jako škodlivý a nemá se tedy používat. Rozdílný účinek u zvířat a u lidí není jednoduše vysvětlitelný a brání extrapolaci experimentů do humánní medicíny (9).

Stejný osud měla kombinace s přímým inhibitorem reninu aliskirenem. Ten byl nakonec z našeho trhu stažen, dostupný je v Americe a některých evropských zemích. Jediná fungující kombinace je kombinace ACEI a antagonistů aldosteronu, která se dále používá. I při pokračujícím podávání ACEI nebo ARB se po čase hladina aldosteronu vrací k normálním nebo i vysokým hodnotám a přetrvává tedy retence sodíku a vody. Tento stav se označuje jako aldosteronový průlom. Podání antagonisty má tedy smysl jak z klinického, tak patofyziologického hlediska.

U pacientů s renální insuficiencí je však tato kombinace obávaná pro riziko hyperkalemie. Riziko je zhruba 2–3× vyšší než u pacientů na placebo nebo pouze ACEI/ARB (10). Průměrné zvýšení hodnoty draslíku u sledované populace je však minimální. Protože většina nemocných užívá i některé další diuretikum, dá se hyperkalemii většinou úspěšně vyhnout. Další možností je léčba acidózy, pokud je u pacienta přítomna. Po její korekci se často koncentrace kalie vrátí k normě nebo alespoň podstatně sníží. Přesto existují nemocní, kteří z tohoto důvodu nemohou léčbu ACEI dostávat.

Nežádoucí účinky terapie ACE inhibitory

Rozebírat všechny nežádoucí účinky ACE inhibitorů není na místě, lze se o nich dočíst v každém příbalovém letáku. Proto se zmíním jen o některých situacích specifických pro pacienty s onemocněním ledvin. Hyperkalemie již byla komentována, i když medikace samotným ACE inhibitorem nebývá obvykle z tohoto hlediska příliš riziková.

Často pozorovanou komplikací je pokles glomerulární filtrace po nasazení ACE inhibitorů. Klinicky významné zhoršení funkce, až renální selhání, je popisováno u oboustranné stenózy renálních tepen. Zvýšení kreatininu a/nebo pokles glomerulární filtrace je však často pozorovaný i u pacientů s průchodnými tepnami. Při nedostatečné renální autoregulaci je jakékoliv snížení systémového tlaku provázeno poklesem glomerulární filtrace, bez ohledu na to, jakým

lékem nebo léky ho bylo dosaženo. K tomuto poklesu však dochází na začátku léčby, pak se pokles glomerulární filtrace zastaví a hodnoty se mohou vrátit na původní úroveň nebo dokonce zlepšit (11). Pacienti, u kterých k tomuto iniciálnímu poklesu po ACEi došlo, mají podle některých studií lepší dlouhodobou prognózu než ti, kde se glomerulární filtrace po nasazení terapie nezměnila. Poslední velká multicentrická studie však toto nepotvrdila a pacienti s větším iniciálním poklesem glomerulární filtrace měli vyšší riziko kardiovaskulární nebo renální morbi-

dity (12). Přesto celkově měla léčená skupina lepší prognózu než skupina kontrolní.

Jiná situace je však u nemocných, kteří se blíží terminálnímu renálnímu selhání. Zde bylo prokázáno, že vysazení ACE inhibitorů v této fázi může vést ke zlepšení aktuální glomerulární filtrace, pokud se ovšem udrží kompenzace hypertenze v cílových hodnotách. Toto zlepšení může vést k oddálení nutnosti dialýzy o několik měsíců, což je pro pacienty rozhodně přínosné. K ověření této hypotézy je v běhu studie STOP-ACEi (13). Výsledky se zatím očekávají.

Závěr

ACE inhibitory zůstávají v nefrologii základními léky, zejména u pacientů s hypertenzí. Prokazatelně zlepšují prognózu pacientů z hlediska renálního selhání nebo kardiovaskulárních komplikací. Jejich obliba však v posledních letech klesá, zejména z důvodu nežádoucích účinků, které vedou často k nutnosti lék vysadit. Proto se dává přednost především inhibitorům receptorů pro angiotenzin II, které mají podobnou účinnost, ale menší riziko nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Messerli FH a kol. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1474–1482.
2. SÚKL: Databáze léků (on line). (cit. 2019-08-05). Dostupný na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php)
3. Nehme A a kol. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis* 2019, Mar 29; 6(2). pii: E14. doi: 10.3390/jcdd6020014.
4. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Hypertension: Is There Evidence for Benefit Independent of Blood Pressure Reduction? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 253–261.
5. Trietley GS a kol. Clinical Inquiry: Do ACE inhibitors or ARBs help prevent kidney disease in patients with diabetes and normal BP? *J Fam Pract* 2017; 66: 257–263.
6. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004136.
7. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care* 2019; 42: S124–S38.
8. Lovshin JA a kol. Renin-angiotensin-aldosterone system activation in long-standing type 1 diabetes. *JCI Insight* 2018; 3(1). pii: 96968. doi: 10.1172/jci.insight.96968
9. Čertíková Chábová V, Červenka L. The dilemma of dual renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: why beneficial in animal experiments but not in the clinic? *Physiol Res* 2017; 66: 181–192.
10. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019; 96: 302–119.
11. Beige J. Early Rapid Decline in Kidney Function as a Beneficial Sign After Starting Antihypertensive Medication. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013145.
12. Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al. Acute Increases in Serum Creatinine After Starting Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Therapy and Effects of its Continuation on Major Clinical Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hypertension* 2019; 73: 84–91.
13. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 255–261.
14. Nehme A, Cerutti C, Dhaouadi N, et al. Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: e10035.

Prodloužení infuze oxacilinu u pacienta se stafylokokovou bakteriemií

Martin Vodička¹, Ilja Ryšavý²

¹Lékárna, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

²Interní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Oxacilin je účinný v léčbě sepse způsobené zlatým stafylokokem citlivým k meticilinu (MSSA). Vzhledem ke krátkému eliminačnímu poločas, stabilitě, bezpečnostnímu profilu a typu léčených infekcí, může být oxacilin vhodným kandidátem pro podávání v prodloužené infuzi. Předmětem odborné diskuze je dále úprava dávkování při renálním selhání. Prezentujeme případ polymorbidního chronicky dialyzovaného pacienta s hypoalbuminemií přijatého na jednotku intenzivní péče pro sepsi způsobenou MSSA. Zatímco septický stav se upravil standardním – intermitentním intravenózním dávkováním oxacilinu 2 g v 15minutové infuzi po 4 hodinách, následná přetrvávající bakteriémie a stagnace zánětlivých markerů vedly k prodloužení infuzí oxacilinu na 3 hodiny, zlepšení stavu, sterilním hemokulturám a následnou možností překladu na standardní oddělení. Po zkrácení infuzí došlo k opětovnému vzestupu zánětlivých markerů. Infuze byly následně opět prodlouženy na 3 hodiny za dobré klinické odpovědi. Případ potvrzuje vliv prodloužené/kontinuální infuze na bakteriemii a naznačuje význam non-renální clearance. Jsou navržena opatření pro bezpečné podávání prodloužené infuze a diskutována farmakokinetika léčiva.

Klíčová slova: oxacilin, zlatý stafylokok, farmakokinetika.

Prolonged oxacillin infusion in a patient with staphylococcal bacteraemia

Oxacillin is effective in treating sepsis caused by methicillin sensitive staphylococcus aureus (MSSA). Given its short elimination half-life, safety profile, stability, and the types of infections treated, oxacillin is a suitable candidate for prolonged infusion administration. Its dosage in chronic kidney disease (CKD) is still a matter of expert discussion. The text presents a case of a polymorbid patient with end-stage renal disease and hypoalbuminemia who was admitted to the intensive care unit (ICU) for MSSA-caused sepsis. The sepsis was successfully treated with standard intermittent intravenous dosage of two grams of oxacillin in a 15 minute infusion every four hours. However, bacteremia and elevated inflammatory markers persisted. Oxacillin infusions were prolonged to three hours, which led to the patient's condition improvement and sterile blood cultures. The patient was transferred to the standard ward. After shortening the infusions, the inflammatory markers rose again. The infusions were prolonged back to three hours with good clinical response. The case supports the effect of prolonged / continuous oxacillin infusion on MSSA bacteremia and hints at the significance of non-renal clearance. The authors suggest activities for safe prolonged / continuous infusion administration and discusses the drug's pharmacokinetics.

Key words: oxacillin, staphylococcus aureus, pharmacokinetics.

Úvod

Stafylokoková bakteriémie je příčinou významných onemocnění a mortality. Často se ji nedaří úspěšně léčit – přetrvávající bakteriémie, návrat bakteriémie po přerušení léčby a úmrtí jsou běžné. Úplná eradikace zlatého stafy-

loka (SA) je obtížná. Běžně přežívá i ve zdravé populaci na kůži a u léčených pacientů přežívá v místech s nízkou dostupností antibiotika – například v infikovaných trombech a abscesech. Infikovaní pacienti jsou často polymorbidní, s transkutánními intervencemi, permanentními

katetry, oslabenou imunitou a dalšími charakteristikami sěžujícími úspěšnou léčbu.

U penicilinu rezistentní MSSA bakteriémie, je oxacilin jedním z léčiv volby v dávkování 2 g intravenózně (i.v.) po 4 hodinách (dávkování někdy nazýváno vysoko-dávkové), a to zejména pro dobrou

účinnost a velmi dobrou snášenlivost. Při clearance oxacilinu 279 ml/min/1,73 m² a distribučním objemu 13 L/1,73 m² a vazbě na albumin 94,2 % (1), dosáhneme dávkováním 2 g po 4 hodinách při MIC 0,5 mg/l poměru času volné frakce v krvi nad MIC ($T > MIC$) odhadem 56 % (výpočetem při použití zjednodušeného 1kompartimentového modelu, kinetikou 1. řádu pro jednu bolusovou dávku). To je hodnota spojována s terapeutickým úspěchem u penicilinů ($T > MIC$ 50–60 %) (2). Pokud však máme pacienta se stálým zdrojem infekce a oslabenou imunitou, může být tímto dávkováním obtížné dosáhnout sterilních hemokultur, resp. terapeutických cílů. Někteří autoři stanovují cílové hladiny až na 4x MIC na konci dávkového intervalu (3). Takového cíle nelze za obvyklých okolností dosáhnout konvenčním – intermitentním dávkováním.

Ačkoli prodloužením infuze dosáhneme rychleji léčby bakteriémie, primárních cílů léčby infekce – jako je snížení mortality nebo zkrácení doby hospitalizace, nemusí být dosaženo (4). Není tak dostatek klinických dat pro změny v klinických doporučeních a preferenci kontinuální infuze. Intermitentní podání je v doporučeních odborných společností u MSSA endokarditidy, infekcí protézových kostních náhrad a také jej uvádí výrobce (Prostaphlin®). Podání kontinuálních infuzí je tedy off-label a měl by o takovém postupu být informován pacient.

Kazuistika

61letý výrazně polymorbidní pacient s chronickým selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie, se zavedeným permanentním dialyzačním katetrem (PermCath) byl přijat na interní oddělení pro septický stav. Byla zahájena parenterální hydratace, empiricky byl vstupně podán cefotaxim v redukované dávce s ohledem na renální dysfunkci. V hemokulturách (odebraných 1. den hospitalizace) byla prokázána přítomnost MSSA (MIC oxacilinu byla stanovena na 0,25 mg/L), který byl prokázán i v moči. Při průkazu levostranné hydronefrózy byla založena punkční nefrostomie, s odtokem hnisu. Při znalosti původce septického stavu bylo změněno antibiotikum na oxacilin v dávce 2 g až 4 hodiny, v infuzi podávané 15 minut (den 3). Dále pak byl při znalosti infekčního agens odstraněn PermCath (jako nejpravděpodobnější zdroj infekce z hrotu skutečně MSSA izolován), dialýzy byly nadále prováděny přes nově zavedený dočasný dialyzační katetr.

V rámci došetřování možné diseminace infekce byla diagnostikována septická artritida levého sternoklavikulárního skloubení a nalezen trombus v pravé síni (kde byl dříve zaveden hrot PermCathu) se septickými emboly v plicích bilaterálně. Echokardiograficky nebyly popsány známky postižení chlopní, při intrakardiálním trombu byla zahájena antikoagulační terapie.

7. den hospitalizace byl proveden odběr kontrolních hemokultur, ve kterých byl nadále izolován MSSA. Na kontrolním CT byla popsána progresse kolekce tekutiny kolem levého sternoklavikulárního skloubení, trombus v pravé síni na CT již nebyl patrný. Vzhledem k tomu, že z hemokultur (odebraných v den 10) byl opět izolován dobře citlivý MSSA (MIC oxacilinu 0,125 mg/l), byly od 15. dne prodlouženy délky podávaných infuzí oxacilinu na 3 hodiny (2 g na 3 hodiny, à 4 hodiny).

V dalších laboratorních odběrech byl zaznamenán postupný pokles hladin markerů zánětu a vzestup hladiny albuminu. 18. den již byly odebrané hemokultury sterilní, klinický stav pacienta se stabilizoval. Po překladi na standardní oddělení, kde bylo podání infuze antibiotika zkráceno na 15 minut, opět začala mírně narůstat sérová hodnota CRP, a proto bylo podávání opět prodlouženo na 3 hodiny. Dále probíhaly intermitentní hemodialýzy, rehabilitace, klinicky došlo k ústupu známek artritidy a subjektivně se pacient cítil lépe.

Oxacilin byl podáván celkem po dobu 8 týdnů. Jednalo se primárně o katetrovou infekci, která vedla sekundárně k hematogenní diseminaci zlatého stafylokoků – do kloubu, močového traktu a plic.

V dalších měsících byl pak stav pacienta nadále vážný, vzhledem k imunosupresi byl komplikován dalšími infekcemi, po eradikaci oxacilinem však v žádném dalším kulturačním nálezu již zlatý stafylokok nebyl prokázán.

Diskuse

V případech popisovaného pacienta byly opakované nálezy infikovaných hemokultur dobře citlivým MSSA spíše překvapivé vzhledem k renálnímu selhání. U pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin je clearance oxacilinu snížena asi o polovinu (159 ml/min/1,73 m²) (5). Při MIC oxacilinu 0,25 mg/l bychom tedy měli dosahovat relativně uspokojivých farmakokinetických parametrů ($T > MIC > 100$ %). Zvýšená expozice

k antibiotiku, kumulace metabolitů eliminovaných močí s obavou o bezpečnost terapie, pak může být řádným argumentem pro redukcí dávky (6, 7). Při hypoalbuminemii je dále zvětšen zdánlivý distribuční objem (Vd) pacienta, současně bychom tedy mohli očekávat prodloužení $T_{1/2}$ oxacilinu v krvi, a tedy ještě delší dobu $T > MIC$ ($T_{1/2}$ je nepřímo úměrný Vd při konstantní clearance). Pro vysvětlení tohoto paradoxu navrhuje následující, nikoli však novou hypotézu (3):

1. Snížená renální eliminace je zastoupená non-renální clearance, především eliminací žlučí, jak potvrzuje ve své práci také Nesseler a kol. (3), který našel sice signifikantní, ale pouze slabou korelaci mezi clearance kreatininu a koncentrací volné oxacilinu, která navíc může být variabilní (5).

2. Snížené množství albuminu, případně možné vytěsnění z vazby na bílkovinu metabolity oxacilinu při renálním selhání, vede ke zvýšení volné frakce (3), což by mohlo vést ke zvýšené non-renální clearance a eliminaci vlivu zvýšení Vd na $T_{1/2}$.

Rizika prodloužené infuze: Mezi kritéria určujícími délku podávání antibiotika patří také nálezy sterilních hemokultur. Prodloužením infuze můžeme dosáhnout časnějšího nálezu sterilních hemokultur. Je tak potřeba vzít na vědomí, že toto kritérium pro délku podávání může být nespolehlivé. Rizikem by také mohla být změna koncentrace antibiotika v cílové tkáni, či zvýšení účinnosti antibiotika (zvýšení $T > MIC$) v místech, kde je jeho účinek nežádoucí. U některých antibiotik může jít např. o vliv na přirozenou mikroflóru a potenciální oslabení imunity. Výhodou je, že oxacilin nemá účinnost na gram-negativní bakterie, střevní mikroflóru (*E. coli*) a je tak zřídka příčinou pseudo-membranózní kolitidy.

Stabilita oxacilinu v infuzi je stanovena výrobcem na 6 hodin. Jako vhodná a méně pracná tak může být kontinuální 6hodinová infuze, případně při ověření stability léčiva infuze 24hodinová. Práce na ověření stability léčiva, klinické studie a monitorování lékových hladin by mohlo dále objasnit roli prodloužené/kontinuální infuze v klinické praxi.

Závěr

Prodloužení infuze oxacilinu je zajímavou alternativou ke standardnímu dávkování či kontinuální infuzi. Prodloužení infuze vede k rychlejšímu dosažení sterilních hemokultur se zatím nepotvrzeným klinickým užitekem.

LITERATURA

1. Oxacillin: Pharmacokinetics. Micromedex (Columbia Basin College Library ed.) [Electronic version]. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. Last modified: August 14, 2019, <http://www.micromedexsolutions.com/>
2. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015; 21(5): 319–329.
3. Nessler N, Verdier M-C, Launey Y, Malherbe A, Dermu M, Piau C, et al. High-Dose Continuous Oxacillin Infusion Results in Achievement of Pharmacokinetics Targets in Critically Ill Patients with Deep Sternal Wound Infections following Cardiac Surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(9): 5448–5455.
4. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE, et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(5): 2014–2019.
5. Kampf D. Effects of mezlocillin on the pharmacokinetics of oxacillin and dicloxacillin. *J Antimicrob Chemother.* 1983; 11 Suppl C: 25–32.
6. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou J-F, et al. Systematic overdosing of oxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care.* 2017; 7(1): 34.
7. Beneš Jiří. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 33, 2019, číslo 4, vychází 4x ročně

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

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

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

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803–5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu
není právní nárok.

