

Klinická farmakologie a farmacie

2019

2

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Mystery shopping a vzdělávání studentů farmacie při dispensáři a poradenství o OTC léku

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V ANESTEZIOLOGII

Inhalační celková anestetika a jejich použití

Nitrožilní anestetika

Periferní myorelaxancia v moderní anesteziologii

Perioperační léčba bolesti

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa

Lékové interakce často předepisovaných antidepresiv

KAZUISTIKA

NexoBrid™: nový preparát pro enzymatickou nekrolýzu u pacienta s termickým traumatem

INFORMACE

Oborové kongresy pomáhají v regionu střední Evropy zvyšovat povědomí o klinické farmacii

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

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 3 Tomáš Vymazal – editor hlavního tématu

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4 Daniela Mináriková, Tomáš Fazekaš, Peter Stanko
Mystery shopping a vzdelávanie študentov farmácie pri dispenzácii a poradenstve o OTC lieku

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V ANESTEZIOLOGII

- 11 Tomáš Vymazal
Inhalační celková anestetika a jejich použití
- 15 Jarmila Drábková
Nitrožilní anestetika
- 20 Petr Štourač, Martina Kosinová
Periferní myorelaxancia v moderní anesteziologii
- 24 Jiří Málek
Perioperační léčba bolesti

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 30 Jana Zárubová
Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa
- 36 Michal Prokeš, Josef Suchopár
Lékové interakce často předepisovaných antidepresiv

KAZUISTIKA

- 44 Břetislav Lipový, Jakub Holoubek, Nikola Ševčíková, Filip Raška, Ivan Suchánek
NexoBrid™: nový preparát pro enzymatickou nekrolýzu u pacienta s termickým traumatem

INFORMACE

- 49 Lucie Čapková
Oborové kongresy pomáhají v regionu střední Evropy zvyšovat povědomí o klinické farmacii

Přesto, že obor anesteziologie je poměrně mladý, k prvnímu publikovanému podání éterové narkózy došlo 16. 10. 1846, snahy o odstranění bolesti a komfort nemocných jsou zmiňovány již v prvních nalezených historických textech. S trochou nadsázky lze říci, že moderní anesteziologie si vystačí s několika málo molekulami, které se po mnoho dekád vlastně zásadně nezměnily. Pravdou je, že každá z těchto molekul zásadně ovlivňuje základní životní funkce pacienta, zbavuje jej ochranných reflexů a potlačuje autoregulační mechanismy organismu. Jejich používání proto musí být svěřeno do rukou vzdělaného a zkušeného anesteziologa. V následujících článcích přinášíme základní informace o v současné době používaných anestetických a analgetických.

Editor hlavního tématu

doc. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA

tomas.vymazal@fnmotol.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 00, Praha 5

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 33, 2019, číslo 2, vychází 4x ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav 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, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. 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. Hana Kaprálová
kapralova@solen.cz, 777 557 411

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 854

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.

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

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

Mystery shopping a vzdelávanie študentov farmácie pri dispenzácii a poradenstve o OTC lieku

Daniela Mináriková¹, Tomáš Fazekaš², Peter Stanko³

¹ Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

² Katedra fyzikálnej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

³ Univerzitná lekáreň, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Ciel štúdie: Použiť metódu mystery shopping pri vzdelávaní študentov farmácie s cieľom sledovať, ako sa odporúčania o správnej dispenzácii a poradenstve realizujú vo verejných lekárňach na Slovensku.

Použitie metódy: 54 študentov Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave bolo edukovaných počas vzdelávacieho projektu o dispenzácii a poradenstve o OTC lieku a súčasne na úlohu mystery shopperov. Pre zvolenú tému poradenstva (prechladnutie, nádcha) sa vypracovali dva scenáre (priama požiadavka lieku a požiadavka na liečbu podľa symptómov ochorenia). Sledovali sme 3 kategórie poradenskej činnosti (identifikácia pacienta, dispenzačné informácie a komunikácia). Položky týchto kategórií sme hodnotili skórovaním (áno/nie), v prípade komunikácie to bola 5-stupňová Likertova škála (1 – výborná; 5 – nedostatočná) a opísali ich deskriptívnymi ukazovateľmi. Celkové skóre poradenstva sme vyjadrili ako váženú priemernú percentuálnu úspešnosť uvedených troch oblastí a ich váh (0–100 %). Pri analýze prediktorov úspešnosti poradenstva sme použili participačný model ($p < 0,005$). Všetky údaje sme získali anonymným spôsobom.

Výsledky: Mystery shopping vykonali študenti v 270 lekárňach v 42 slovenských mestách. Celkové skóre poradenstva všetkých lekární dosiahlo úspešnosť $39,0 \pm 22,4$ %; identifikácia pacienta $30,6 \pm 28,7$ %; dispenzačné informácie $39,8 \pm 25,1$ % a komunikácia $74,3 \pm 11,5$ %. Pri takmer polovici návštev expedienti identifikovali pacienta a symptómy ochorenia. Z dispenzačných informácií sa až v 70 % návštev podali informácie o dávkovaní a o cene lieku. Bezpečnosti liečby sa nevenovala dostatočná pozornosť. Pozitívne sa vyhodnotila zrozumiteľnosť rozhovoru a očný kontakt. Spôsob poradenstva ($p = 0,008$), trvanie poradenstva ($p = 0,022$), expedient a vek expedienta (obidve s $p < 0,001$) boli významnými prediktormi úspešnosti poradenstva. **Záver:** Práca poukazuje na možnosť použitia metódy mystery shopping ako inovácie pri vzdelávaní študentov farmácie a ako objektívneho spôsobu sledovania dispenzačnej a poradenskej činnosti vo verejných lekárňach.

Kľúčové slová: študent, farmácia, vzdelávanie, dispenzácia a poradenstvo, mystery shopping.

Mystery shopping and education of pharmacy students in dispensing and counselling about OTC medicine

Objective of study: To use the mystery shopping method in the education of pharmacy students considering how recommendations for good dispensing and counselling have implemented in community pharmacies in Slovakia.

Methods: Fifty-four students of the Faculty of Pharmacy at Comenius University in Bratislava were educated during the special training on dispensing and counselling about the OTC medicine and for the role of mystery shoppers. Two scenarios (product-based request and symptom-based) were developed for the selected topic of counselling (common cold). Three categories of counselling (patient identification, dispensation information, and communication) were described. The items of these categories were evaluated by scoring (yes/no), in the case of communication it was the Likert scale with 5 points (1 – excellent; 5 – poor) and they were described by descriptive variables. The total counselling score was expressed as the weighted mean percentage success rate of the three categories and their weight (0–100 %). We used the participatory model ($p < 0.005$) to analyse the predictors of the total counselling score. All data was obtained in an anonymous manner.

Results: Students performed mystery shopping in 270 pharmacies in 42 Slovak cities. The total counselling score for all pharmacies reached $39.0 \pm 22.4\%$, patient identification $30.6 \pm 28.7\%$, dispensation information $39.8 \pm 25.1\%$ and communication $74.3 \pm 11.5\%$. The counsellors identified the patient and the symptoms of the illness in almost half of the visits. From dispensation information, up to 70% of visits they provided the information on the dosage and price of the medicine. The safety of treatment has not given sufficient attention. Clarity of counselling and eye contact were positively evaluated. The counselling type ($p = 0.008$), the counselling duration ($p = 0.022$), expedient and expedient age (both with $p < 0.001$) were significant predictors of the counselling success.

Conclusion: The study highlights the possibility of using the mystery shopping method as an innovation in the education of pharmacy students and as an objective method of monitoring dispensing and counselling in community pharmacies.

Key words: student, pharmacy, education, dispensing and counselling, mystery shopping.

Úvod

Napriek novým trendom v lekárenskej starostlivosti, ako je starostlivosť orientovaná na pacienta v duchu *pharmaceutical care* či rozšírené lekárenské služby, zostáva tradičná dispenzačná činnosť spolu s výdajnou a objednávacou činnosťou v lekárenskej praxi dominantnou. Súčasné ponímanie lekárenskej starostlivosti na Slovensku, s dôrazom na dispenzačnú činnosť, tak predstavuje významnú možnosť uplatnenia lekárnik v systéme zdravotnej starostlivosti (1). Dispenzácia je definovaná ako informačná a poradenská činnosť o liekoch, zdravotníckych pomôckach a dietetických potravinách, ktorú vykonávajú osoby oprávnené vydávať lieky, zdravotnícke pomôcky a dietetické potraviny pre pacientov, pričom informácie a rady sa podávajú tak, aby sa dodržala účinnosť a bezpečnosť liečby (2). Dispenzácia znamená neoddeliteľný a náročný proces poskytovania odborných informácií a poradenstva k liekom, zdravotníckym pomôckam a dietetickým potravinám na základe lekárskeho predpisu, k liekom vydávaným bez lekárskeho predpisu (OTC – over-the-counter, voľnopredajné lieky) vrátane odborného poradenstva pri asistovanom samoliečení (3). Zodpovedné a efektívne poradenstvo lekárnik optimalizuje liečbu pacienta, jeho rozhodnutia, ochotu spolupracovať a dodržiavať liečebný režim, čím sa umožňuje dosiahnuť požadovaný výsledok liečby či riešenia zdravotného problému (4). Dispenzácia je významnou činnosťou lekárnik, a pokiaľ ide o asistovanú samoliečbu, tak aj farmaceutického laboranta, ktorý je oprávnený vydávať OTC lieky, ak má špecializáciu v špecializačnom odbore lekárenstvo (5).

Princípy správnej dispenzácie a poradenstva, publikované mnohými profesnými inštitúciami a odbornými spoločnosťami, sú zakomponované do vzdelávacích systémov a rovnako sa o ne

opiera reálna lekárenská prax (6, 7). Odporúča sa štruktúrovaná forma dispenzácie, ktorá zahŕňa dispenzačnú analýzu pacienta, resp. jeho zdravotného problému, dispenzačné minimum, optimalizovanú dispenzáciu a ďalšie dispenzačné aktivity expedienta (lekárnik, farmaceutický laborant).

Odborná spôsobilosť lekárnik sa zaisťuje pregraduálnym vzdelávaním (vysokoškolské vzdelanie druhého stupňa v študijnom odbore farmácia), ako aj ďalším vzdelávaním zdravotníckeho pracovníka. Magisterské štúdium v študijnom programe farmácia umožňuje univerzálnu a komplexnú prípravu študentov vo všetkých oblastiach farmácie, s rôznorodým uplatnením absolventov na trhu práce, čo sa premieťa do študijného programu a sústavy povinných, voliteľných a výberových predmetov. Súčasťou pregraduálneho vzdelávania je aj 6-mesačná lekárenská prax študentov vo výučbových lekárnach, čím sa pripravenosť študenta na povolanie lekárnik utvára komplexne (8). Aj keď sa informačnej činnosti o liečivách a liekoch venuje v pregraduálnej výučbe farmaceutov veľká pozornosť, vývoj poznania a uplatňovanie inovatívnych výučbových metód neustále zvyšujú nároky na vzdelávanie budúcich lekárnikov a na ich lepšiu pripravenosť na požiadavky praxe (9).

V snahe rozšíriť a doplniť pregraduálnu výučbu študentov farmácie s dôrazom na dispenzačnú a poradenskú činnosť sa v akademickom roku 2015/2016 na Farmaceutickej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave zaviedol vzdelávací projekt *Advanced Training in Pharmacy Care* (ATIP) (10). V prvom ročníku projektu zúčastnení študenti v úlohe mystery shopperov zaznamenávali poradenstvo a dispenzáciu pri samoliečbe prechladnutia OTC liekom s obsahom zinku poskytované v lekárnach. Práca prináša výsledky tohto sledovania a identifikuje prediktory, ktoré determinovali úspešnosť poradenstva.

Metodika

Metóda mystery shopping

Celkom 54 študentov projektu ATIP bolo edukovaných o samoliečbe prechladnutia s OTC liekom obsahujúcim zinok, a to prednáškovou formou a praktickým nácvikom správnej dispenzácie a poradenstva simulačnou technikou (dispenzačný tréner). Okrem toho boli špeciálne zaškolení na úlohu fiktívnych návštevníkov (mystery shoppers). Študentom sa podrobne vysvetlili scenáre pre mystery shopping, priebeh návštevy, protokol a zaznamenávanie poradenstva. Pred samotnými návštevami študenti vyplnili online skrátenú formu záznamového protokolu pre 2 opísané modelové situácie podľa určených scenárov. Podiel príspevku individuálneho hodnotenia študentov na celkovej variabilite výsledkov nebol štatisticky významný, preto ich ďalšia edukácia nebola potrebná. Študent, ako mystery shopper, nebol v priamej pozícii pacienta, aby bolo jednoduchšie ukončiť návštevu bez nákupu lieku. Liek mal byť určený pre rodinného príslušníka (sestru), ktorá pracuje v materskej škole, často má nádchu, ktorú „prechodí“, na liečbu užíva sprej do nosa, vitamín C, niečo na bolesť hlavy, nemá žiadnu alergiu ani nijaké iné ochorenie, neužíva pravidelne žiadne lieky, nie je tehotná, nefajčí, pije kávu. Ďalej boli študenti inštruovaní prejavíť záujem o informácie, ak by po prednesení požiadavky expedient smeroval k „predaju“ produktu, požadovať iba liek, ak by mu expedient ponúkol výživový doplnok, opýtať sa na rozdiel medzi liekom a výživovým doplnkom s obsahom zinku, informácie o pacientovi podávať ako odpovede na otázky položené expedientom.

Scenáre pre mystery shopping

Pre mystery shopping sme pripravili dva scenáre: scenár P ako priamu požiadavku lieku („Prosím, máte Zinkorot?“) a scenár S ako požia-

pravku na liečbu podľa symptómov („Prosím, máte niečo s obsahom zinku na liečbu nádchy?“). Liek Zinkorot je na Slovensku jediným registrovaným OTC liekom s obsahom 157,36 mg dihydrátu zinkumorotátu (zodpovedá 25 mg zinku) v 1 tablete. Vychádzali sme zo štúdií, že včasné podanie zinku vo vyššej dennej dávke signifikantne redukuje trvanie a závažnosť prechladnutia, incidenciu ochorenia, absenciu a potrebu antibiotickej liečby (11). Scenáre navrhli organizátori projektu podľa iných publikovaných prác (12, 13, 14) a následne ich konzultovali s lektormi projektu, ktorí ich schválili (imunológ, lekárnik). Pre každý scenár sa vypracoval záznamový protokol a manuál s podrobnými inštrukciami pre mystery shopperov. Navrhnuté scenáre sme odskúšali v rámci pilotnej štúdie, ktorú realizovali 3 študenti v 6 odlišných lekárnach. Výsledky sa do zberu údajov nezahrnuli. Na základe pilotnej štúdie neboli potrebné žiadne dodatočné úpravy scenárov ani protokolov. Študenti však potvrdili, že hodnotiaci protokol museli vyplniť bezprostredne po návšteve, aby si presne pamätali priebeh návštevy, čo sme zohľadnili v inštrukciách pre vlastný mystery shopping.

Organizácia mystery shoppingu

Zorganizovali sme celoslovenský mystery shopping tak, aby zahrnul čo najväčší počet verejných lekární. O jeho vykonaní sme lekárenskú verejnosť aktívne neinformovali, aby sme zachytili reálny stav a odbúrali tzv. Hawthornovský efekt (zlepšenie výkonu alebo správania, ktoré je spôsobené tým, že účastníci o pozorovaní vedia). Mystery shopping prebiehal počas dvoch týždňov v októbri 2016. V danom období študenti zároveň absolvovali povinnú lekárenskú prax v určitom meste, čo determinovalo lokalizovanie štúdie organizátormi. Aby sme zabránili duplicitu návštev v prípade, že v danom meste vykonávalo prax viac študentov, každý študent dostal v okolí miesta výkonu svojej praxe zoznam priemerne 7–10 lekární. Z nich si mohol vybrať, ktoré navštívi ako mystery shopper. Študent si sám určoval deň a čas návštevy lekárne, ako aj poradie použitého scenára. Každý študent mal vykonať návštevu 5 odlišných lekární a použiť 2x scenár P a 3x scenár S.

Záznamový protokol

Vytvorili sme záznamový online protokol, aby bolo možné jednotným spôsobom získať údaje a opísať stav dispenzačnej a poradenskej činnosti pri danej téme v bežnej praxi. Údaje mal študent

zaznamenať hneď po návšteve, ale mimo priestor lekárne, pričom musel vyplniť všetky požadované položky protokolu. Čas návštevy študent zaznačil podľa reálneho stavu. Kto podal poradenstvo, určil študent na základe označenia expedienta (visačka). Vek expedienta (≤ 35 rokov = mladší; ≥ 36 rokov = starší) a trvanie poradenstva (menej ako 5 minút, viac ako 5 minút) študent odhadol. Protokol ďalej obsahoval položky rozdelené do troch oblastí: identifikácia pacienta (6 položiek, odpovede áno = 1 bod, nie = 0 bodov), dispenzačné informácie (8 položiek, odpovede áno = 1 bod, nie = 0 bodov), komunikácia (5 položiek, 5-stupňová Likertova škála, hodnota skóre sa priradila systémom známokovania: výborná = 1, dobrá = 2, priemerná = 3, slabá = 4, nedostatočná = 5). Spontánne poradenstvo (ak expedient podával informácie aktívne, kladol otvorené otázky a viedol rozhovor) bolo hodnotené ako výborné, vyžiadané (ak expedient iba odpovedal na otázky mystery shoppera) sa hodnotilo ako nedostatočné. Všetky údaje sa zaznamenávali do protokolov anonymným spôsobom a organizátori nemali žiadnu možnosť priradiť ich ku konkrétnej lekární.

Analýza dát

Výsledky sme analyzovali pomocou štatistického softvéru SAS Education Analytical Suite, verzia 9.3. Na ich vyjadrenie sme použili základné deskriptívne ukazovatele. Celkové skóre poradenstva sme vypočítali ako váženú priemernú percentuálnu úspešnosť troch kategórií (identifikácia pacienta, dispenzačné informácie a komunikácia) a ich váh. Štatistické váhy sa stanovili na základe prevrátených hodnôt normovaných rozptylov individuálnych úspešností lekární v jednotlivých hodnotených kategóriách. Analýzu prediktorov poradenstva sme vykonali participatčným modelom a ako nezávislé premenné sme zvolili scenár (scenár P, scenár S), prejavovaný záujem mystery shopper (áno/nie), expedient (lekárnik, farmaceutický laborant), čas čakania (žiadna, menej ako 5 minút, viac ako 5 minút), spôsob poradenstva (spontánne, vyžiadané), trvanie poradenstva (menej ako 5 minút, viac ako 5 minút), situácia po návšteve (ďalší návštevníci, bez návštevníkov), odhadovaný vek expedienta (≤ 35 rokov, ≥ 36 rokov). Do tejto analýzy sme zahrnuli iba tie návštevy, pri ktorých mystery shopper jednoznačne identifikoval, kto podal poradenstvo (140 lekárníkov, 53 farmaceutických laborantov).

Posúdenie etickej komisie

Štúdiu posúdila Etická komisia pre biomedicínsky výskum Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave. V rozhodnutí č. 4/2016 sa konštatovalo, že spĺňa podmienky anonymného výskumu a nevyžaduje ďalšie náležitosti.

Výsledky

Mystery shopping sa uskutočnil v 270 rôznych lekárnach v 42 slovenských mestách. V každom regióne Slovenska sa vykonali návštevy v minimálne 10 % z oficiálneho počtu lekární, okrem bratislavského, v ktorom to bolo 27 %. Návštevy sa uskutočnili v čase od 7:45 do 19:35 hod., pričom 82 (30,4 %) z nich prebehlo v dopoludňajších hodinách (do 12:00 hod.). Charakteristiky návštev ukazuje tabuľka 1.

119 (44,1 %) návštev sa uskutočnilo podľa scenára P, 151 (55,9 %) podľa scenára S. V prípade scenára P v 52 prípadoch (43,7 %) expedient okrem lieku Zinkorot ponúkol aj rôzne výživové doplnky. V prípade scenára S 87 expedientov (57,6 %) ponúko Zinkorot a aj rôzne výživové doplnky, samotný liek ponúklo 64 expedientov (42,4 %).

V tabuľke 2 sú výsledky obsahu poradenstva (identifikácia pacienta a dispenzačné informácie) a v tabuľke 3 jeho formy (komunikácia) podľa jednotlivých položiek za všetky zúčastnené lekárne. V takmer polovici prípadov expedient identifikoval, kto je pacient (48,5 %) a aké sú symptómy ochorenia (49,3 %). Najmenej často expedienti zisťovali užívanie iných liekov (14,4 %). Z dispenzačných informácií bola najčastejšie podaná informácia o dávkovaní a o cene lieku (viac než 70 % lekární), najmenej často o nežiaducich účinkoch (len 8,9 % lekární). Najpozitívnejšie sa vyhodnotila zrozumiteľnosť rozhovoru a očný kontakt s expedientom. Negatívnejšie diskretnosť, ochota a záujem. Spontánne poradenstvo bolo poskytnuté v 55,6 % návštev.

Sumárne hodnotenie obsahu a formy poradenstva podáva tabuľka 4. Celkové skóre poradenstva všetkých lekární ($n = 270$) bolo $39,0 \pm 22,4$ % (z možných 100 %). Kým pri identifikácii pacienta a dispenzačných informáciách dosiahli lekárne asi tretinovú úspešnosť, pri komunikácii bola ich úspešnosť dvojnásobná.

Tabuľka 5 ukazuje distribúciu absolútneho počtu lekární podľa celkového skóre a tiež podľa 3 jednotlivito hodnotených kategórií. Kým v komunikácii takmer všetky lekárne dosiahli úspešnosť 51 a viac percent, v oblasti dispenzačných

Tab. 1. Charakteristiky návštev (n = 270)

Charakteristiky návštev	Počet (%)
Expedient	Lekárnik 140 (51,9) Farmaceutický laborant 53 (19,6) Neurčené 77 (28,5)
Vek expedienta	Mladší (≤ 35 rokov) 151 (55,9) Starší (≥ 36 rokov) 119 (44,1)
Čas čakania	Žiadny, expedient sa venoval ihneď 141 (52,2) Menej ako 5 minút 114 (42,2) Viac ako 5 minút 15 (5,6)
Miesto poradenstva	Miesto „Výdaj na recept“ 182 (67,4) Konzultačná miestnosť 1 (0,4) Miesto „Voľný predaj“ 87 (32,2)
Trvanie poradenstva	Menej ako 5 minút 229 (84,8) Viac ako 5 minút 41 (15,2)
Situácia po skončení návštevy	Ďalší návštevníci 142 (52,6) Bez ďalších návštevníkov 128 (47,4)
Prejavený záujem mystery shoppera	Áno 198 (73,3)

informácií to bolo 128 (47,4 %) lekárni, pri identifikácii pacienta 92 (34,1 %) a pri celkovom skóre už len 88 (32,6 %) lekárni. Priemernú úspešnosť v rozsahu 41–60 % podľa hodnoty celkového skóre dosiahlo spolu 71 (26,3 %) lekárni.

Pri analýze nezávislých premenných, ako prediktorov poradenstva, sme použili participačný model (obrázok 1). Spôsob poradenstva (p = 0,008), trvanie poradenstva (p = 0,022), expedient a vek expedienta (obidve s p < 0,001) boli signifikantnými prediktormi úspešnosti poradenstva. Najvyššie celkové skóre poradenstva sme zistili pri vyžiadanom poradenstve (53,6 ± 22,0 %), ak trvalo dlhšie ako 5 minút (68,6 ± 18,8 %), ak bolo poskytnuté lekárnikmi (50,5 ± 20,0 %) a ak to boli expedienti v mladšom veku (56,4 ± 18,7 %).

Diskusia

Prehľadové práce konštatujú, že dispenzácia a poradenstvo sa v reálnych podmienkach neposkytujú v súlade s odporúčaniami, čo vedie k variabilite profesionálneho výkonu a nedosta-

točnej kvalite lekárenskej starostlivosti (15). Za príčinu sa považuje najmä skutočnosť, že implementácia konkrétnych odporúčaní správnej dispenzácie a poradenstva vyžaduje behaviorálne zmeny v pracovnom výkone lekárnikov spolu s efektívnym spôsobom jeho kontroly a koučingu. Na dodržiavanie štandardov v reálnej praxi sa vyvinulo niekoľko prístupov (16). Ako vhodný spôsob, umožňujúci zmenu správania sa, profesionálneho výkonu a zaistenie kvality pracovného výkonu, sa ukázal prístup obsahujúci kontrolu poskytovaného poradenstva a spätnú väzbu pre jej poskytovateľa (17). Tento prístup využíva pozorovaciu techniku mystery shopping.

Mystery shopping (tajný, fiktívny nákup, secret shopping, phantom shopping, mystery customer research) patrí medzi marketingové výskumné techniky, ktorými sa zisťuje kvalita poskytovaných služieb a pracovného výkonu pomocou štruktúrovaného pozorovania. Jeho podstatou je simulovaný nákup produktov alebo potreba určitej služby s cieľom získať objektívne informácie, identifikovať nedo-

Tab. 2. Identifikácia pacienta a dispenzačné informácie (n = 270)

	Áno (%)
Identifikácia pacienta	
Kto je pacient	131 (48,5)
Aké sú symptómy ochorenia	133 (49,3)
Ako dlho symptómy trvajú	72 (26,7)
Doterajšia liečba ochorenia	59 (21,9)
Iné užívané lieky	39 (14,4)
Iné ochorenia	62 (23,0)
Dispenzačné informácie	
Rozdiel OTC liek/výživový doplnok	108 (40,0)
Dávkovanie	192 (71,1)
Spôsob užívania	131 (48,5)
Dĺžka užívania	83 (30,7)
Nežiaduce účinky	24 (8,9)
Očakávaný výsledok liečby	79 (29,3)
Cena	191 (70,7)
Spätná väzba	51 (18,9)

statky či prijať opravné riešenia a tým dosiahnuť požadovanú kvalitu pracovnej činnosti (18). Na rozdiel od hodnotenia priamymi účastníkmi, pri mystery shoppingu primárne nejde o zisťovanie subjektívneho názoru, ale o čo najobjektívnejšie zaznamenávanie pomocou vopred definovaných kritérií. Mystery shopping uskutočňuje tzv. mystery shopper (mystery customer, secret shopper, silent shopper, pseudo customer, simulated patient), t. j. fiktívny zákazník, ktorý simuluje reálneho zákazníka. Ide o špeciálne vybrané a vyškolené osoby, ktoré vystupujú ako anonymní zákazníci, postupujú podľa stanoveného scenára a zaznamenávajú požadované skutočnosti na základe stanovených pravidiel. Použitie mystery shoppingu s dodržaním etických noriem nepochybne znamená inovatívny prístup pri zlepšovaní zákaznických služieb aj v takej citlivej oblasti, akou je zdravotníctvo a jeho súčasť, lekárenská starostlivosť (19, 20).

V reálnej praxi existuje bezpochyby veľa bariér a obmedzení, ktoré znemožňujú dosiahnutie 100% výkonu a kvality pri akejkolvek pracovnej činnosti. Aj povolania, pre ktoré je typická vysoká profesionalita a dodržiavanie etických princípov, akým je povolanie lekárnikov, majú svoje obmed-

Tab. 3. Komunikácia (n = 270)

	Lekárne počet (%)					Skóre
	Výborná	Dobrá	Priemerná	Slabá	Nedostatočná	
Zrozumiteľnosť rozhovoru	139 (51,5)	85 (31,5)	39 (14,4)	7 (2,6)	0 (0)	1,6
Diskrétnosť rozhovoru	102 (37,8)	90 (33,3)	61 (22,6)	15 (5,6)	2 (0,7)	2,0
Očný kontakt	143 (53,0)	88 (32,6)	28 (10,4)	9 (3,3)	2 (0,7)	1,7
Ochota a záujem	106 (39,3)	84 (31,1)	52 (19,3)	22 (8,1)	6 (2,2)	2,0
Spôsob poradenstva*	150 (55,6)	-	-	-	120 (44,4)	

*spontánne poradenstvo – výborné hodnotenie; vyžiadané poradenstvo – nedostatočné hodnotenie
Hodnota skóre sa pridelovala systémom známkovania: výborná = 1; nedostatočná = 5.

Tab. 4. Úspešnosť poradenstva (n = 270)

Oblasti	Úspešnosť priemer ± SD (%)	CI (%)
Identifikácia pacienta	30,6 ± 28,7	27,2–34,1
Dispenzačné informácie	39,8 ± 25,1	36,8–42,8
Komunikácia	74,3 ± 11,5	72,9–75,7
Celkové skóre	39,0 ± 22,4	36,3–41,7

SD – smerodajná odchýlka; CI – konfidenčný interval

zenia a limity. Výslednú dispenzáciu a poradenstvo ovplyvňujú faktory na strane lekárnik, lekárne či pacienta. Môže ísť o bariéry, ktoré vyplývajú zo zlého manažmentu lekárne ako zariadenia (nevhodný priestor na rozhovor lekárnik s pacientom, nedostatok súkromia, neúčelné rozmiestnenie nábytku, počítača), nedostatok ľudských zdrojov (málo zamestnancov lekárne, nelogická koordinácia pracovných činností, neefektívne rozloženie personálu počas pracovného času), administratívna záťaž zamestnancov lekárne, časové bariéry (veľa pacientov v lekárni vytvára tlak na lekárnik skrátiť trvanie dispenzácie), technické bariéry (softvérové vybavenie, prístup k odborným databázam). Za významné bariéry môžeme považovať aj nedostatočné vedenie manažérov lekárne v zmysle výchovy, podpory vzdelávania, motivácie zamestnancov, ich kontroly a aktívneho koučingu (nie kritiky!). Príčinou nedostatkov v poradenstve môžu byť nedostatočné vedomosti expedientov či neexistujúce konkrétne odborné usmernenia, ktoré by mali pri poradenstve dodržiavať. Na strane pacientov ide najčastejšie o preceňovanie vlastných znalostí a naopak o podceňovanie profesionálnej starostlivosti, čo často vyplýva zo zlej skúsenosti, nedôvery alebo osobnostných črt človeka. Bariéru môže predstavovať aj skutočnosť, že ide o špecifické skupiny pacientov, ako sú starší ľudia, deti alebo pacienti s určitými ochoreniami, ktorí vyžadujú náročnejší prístup expedienta, presahujúci rámec bežnej dispenzačnej a poradenskej činnosti, ktorá je za bežných okolností dostačujúca a kvalitná.

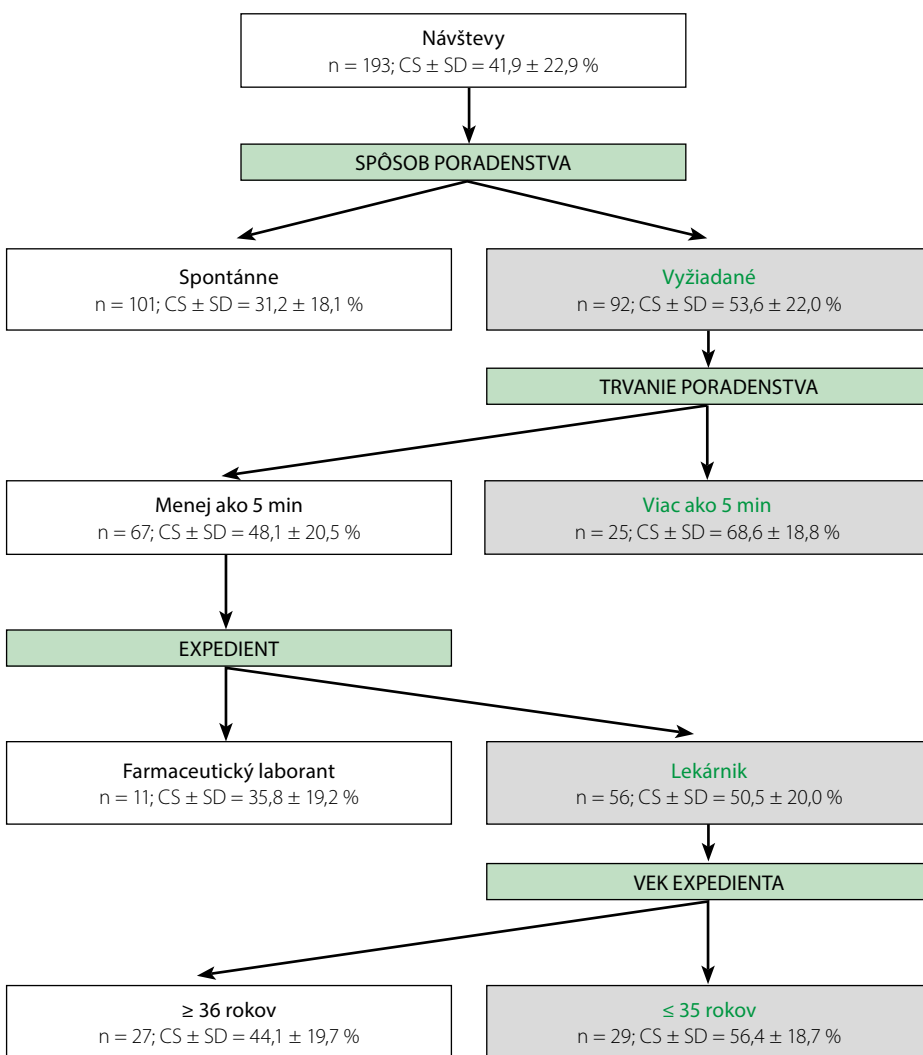
Použitie metódy mystery shopping v projekte ATIP umožnilo študentom priamo konfrontovať edukáciu absolvovanú v rámci projektu s reálnym poradenstvom. Ako mystery shoppers boli študenti v pozícii prijímateľov poskytovaného poradenstva a mali tak možnosť vnímať, sledovať a porovnávať reálnu situáciu s odporúčaným „vzorovým“ postupom. Mystery shopping dnes možno akceptovať nielen ako vedeckú pozorovaciu metódu, ale nachádza uplatnenie aj ako vzdelávací nástroj. V článku publikovanom v roku 2018 opisujú autori z Alabamy pozitívne skúsenosti so zavedením cvičení využívajúcich princíp simulovaného pacienta v rámci pregraduálneho štúdia farmácie a ich začlenenie ako výučbovej techniky do riadneho študijného programu (21).

Realizácia mystery shoppingu pri rešpektovaní všetkých zásad pozorovacieho výskumu nám umožnila získať ucelené a hodnoverné výsledky

Tab. 5. Distribúcia absolútneho počtu lekárni podľa dosiahnutej úspešnosti (n = 270)

Rozsah úspešnosti	Lekárne počet			
	Celkové skóre	Identifikácia pacienta	Dispenzačné informácie	Komunikácia
0–10 %	25	86	30	0
11–20 %	36	46	36	0
21–30 %	48	0	39	0
31–40 %	41	46	37	0
41–50 %	32	0	0	3
51–60 %	39	39	58	17
61–70 %	19	33	36	56
71–80 %	17	0	19	81
81–90 %	10	11	12	75
91–100 %	3	9	3	38

Obr. 1. Prediktory úspešnosti poradenstva



n – počet respondentov; CS – celkové skóre; SD – smerodajná odchýlka

o poradenstve pri bežnom prechladnutí a o dispenzácií OTC lieku s obsahom zinku v slovenských lekárňach. Na rozdiel od nášho sledovania, iné publikované práce sú skôr lokalizované v jednom meste alebo regióne, zahŕňajú nižší počet sledovaných lekárni, a to aj v prípade, že počet návštev je vyšší (ide väčšinou o opakované návštevy tej istej lekárne). Uskutočnenie mystery shoppingu

v takom rozsahu bolo možné realizovať vďaka vysokému počtu mystery shopperov. To mohlo byť zároveň problematické pre prípadnú variabilitu ich hodnotení, ale túto limitáciu sme overili pred vlastným zberom údajov. Vhodnosť použiť študentov farmácie ako mystery shopperov ukázali aj v austrálskej štúdií, pričom ako dôvod autori uviedli ich odborné predpoklady na úlohu hodnotiteľov (22).

V štúdiách využívajúcich metódu mystery shopping sa konštatuje, že obsah a rozsah poskytovanej dispenzačnej a poradenskej činnosti značne kolíše. Uvádza sa v nich nedostatočné alebo neúplné poradenstvo (23, 24) či dokonca až jeho absencia (14).

Celkové skóre poradenstva v našom sledovaní (39,0 %) ukázalo skôr nižšiu úroveň pri nami sledovanej téme poradenstva (prechladnutie). Pri žiadnej z návštev sme však nezaznamenali absenciu poradenstva, a to ani pri priamej požiadavke na liek, čo môže expedienta zvädzať k jednoduchému „predaju“ lieku. Zistili sme, že poradenstvo v lekárňach pri danej téme bolo veľmi dobré z hľadiska komunikácie, ale oveľa slabšie pri identifikácii pacienta a poskytovaní dispenzačných informácií. Samotný obsah a komunikačná forma sú neoddeliteľnou súčasťou poradenskej činnosti a prezentujú sa v publikovaných štúdiách s rôznym výsledkom (12, 25, 26), ale porovnateľne s našimi zisteniami.

Študenti mohli pozorovať, ako sa pri identifikácii pacienta expedienti sústredili na to, komu je liek určený a na symptómy ochorenia, a ako pri dispenzácii podali informácie o dávkovaní lieku a jeho cene. Expedienti sa nevenovali dostatočne bezpečnosti liečby (overenie si užívania iných liekov či celkového zdravotného stavu pacienta, upozornenie na nežiaduce účinky). Tento stav mohol byť podmienený témou nášho sledovania, bežným prechladnutím a liekom Zinkorot, ktorý nemá závažné kontraindikácie, interakcie či nežiaduce účinky. Pre účinnú liečbu týmto liekom je však potrebné, aby expedient upozornil na včasný začiatok liečby, dostatočnú dávku a dĺžku liečby. Vzhľadom na náš protokol mystery shoppers nemali možnosť priameho zistovania týchto faktov, nakoľko pri dispenzačných informáciách mystery shoppers nezaznamenávali ich správnosť, iba odpovede typu „áno/nie“, teda „poskytnuté/neposkytnuté“. Nepodanie správnych a presných informácií o liekoch, ako aj neinformovanie samotné sa považuje za vážny nedostatok dispenzačnej a poradenskej činnosti lekárnik, ktorý v konečnom dôsledku môže viesť k nesprávnemu užívaniu liekov, k chybnému manipulácii s liekovou formou či k nedodržiavaniu základných opatrení, ktoré majú sprevádzať terapiu príslušným liekom alebo liekovou kombináciou.

V štúdiu sme sledovali, či expedienti rozlišujú medzi liekom a výživovým doplnkom. Obidva môžu obsahovať zinok, ale len liek je určený na liečbu ochorenia. Ako ukazujú výsledky, veľká časť expedientov mystery shopperovi odporúčala výživové doplnky, hoci nemajú liečebný účinok, aj keď mystery shopper jednoznačne prezentoval, že má ísť o liečbu nádchy. Laická verejnosť má rôzne znalosti o výživových doplnkoch, o to zodpovednejšie by sa malo odborne poradenstvo v lekárni viesť (27).

Úspešnosť poradenstva predurčujú mnohé premenné. Uvažovali sme celkom o ôsmich premenných, z ktorých štyri (spôsob poradenstva, trvanie poradenstva, expedient a jeho vek) boli štatisticky významnými prediktormi úspešnosti poradenstva. Viaceré práce ukazujú, že poradenstvo býva poskytované lepšie v prípade, že si ho mystery shopper „vyžiada“ (12, 28), čo potvrdili aj naše výsledky. Vyžiadané poradenstvo sa môže na prvý pohľad spájať s pasívnym prístupom expedientov. Treba ho však vidieť ako vzájomný dialóg expedienta a pacienta, ktorý môže byť veľmi komplexný a efektívny. Naproti tomu, spontánne poradenstvo, teda proaktívny prístup expedientov, je dôležitý vtedy, pokiaľ pacient neprejaví záujem o poradenstvo alebo ho dokonca odmieta. Horvat a kol. zdôrazňujú, že spontánne poradenstvo by malo byť najmä pri priamej požiadavke na liek, keď hrozí riziko absencie poradenstva a keď sa výdaj lieku mení na jednoduchú obchodnú transakciu (13). Trvanie poradenstva sa v našom prípade odhadovalo, ale môžeme konštatovať, že dlhšie poradenstvo významne ovplyvňovalo úspešnosť poradenstva. Aj keď neexistuje optimálny čas poradenstva, panuje zhoda, že dlhší čas dovoľuje expedientovi získať potrebné informácie a zároveň podať pacientovi nevyhnutné inštrukcie a rady (26).

Zatiaľ čo Horvat a kol. (13) nepotvrdili vplyv profesie (magister v porovnaní s laborantom) na kvalitu poradenstva, Paravattil a kol. (23) zistili, že dosiahnuté skóre poradenstva ovplyvňovala len profesia (magister alebo bakalár). Pohlavie, počet rokov praxe, vek, materinský jazyk či krajina získania magisterského vzdelania nemali žiadny významný vplyv. Collins a kol. potvrdili, že ak poradenstvo podal lekárnik, signifikantne to predikovalo vyššiu úspešnosť poradenstva (22). K rovnakému záveru sme dospeli aj my.

Predložená práca po prvýkrát uceleným a metodicky komplexným spôsobom použila metódu mystery shopping pri sledovaní poradenstva a dispenzácie na celoslovenskej úrovni. Jej prínos je v rovine vzdelávania študentov farmácie, budúcich lekárnikov, ako aj v rovine reálnej lekárenskej starostlivosti. Projekt ATIP kompletne edukoval študentov v oblasti správnej dispenzácie a poradenstva pri liečbe prechladnutia liekom s obsahom zinku a mystery shoppingom im sprostredkoval konfrontáciu s reálnou situáciou. Edukačné projekty a iné inovatívne metódy v štandardnej výučbe orientované na prax by mali byť nevyhnutnou súčasťou vzdelávania budúcich lekárnikov. Druhým prínosom tejto práce je, že pomocou mystery shoppingu sme sledovali reálne poradenstvo a dispenzačnú činnosť v lekárňach a poukázali na oblasti, ktoré si vyžadujú pozornosť v snahe o zaistenie kvality lekárenskej starostlivosti. Aj keď každý mystery shopping sa týka len konkrétne zvolenej témy sledovania a jeho výsledky nie je možné jednoducho zovšeobecňovať, ukazuje sa, že poskytovanie správneho poradenstva a dispenzácie expedientmi v lekárňach má svoje rezervy a vyžaduje si zmeny v ich vzdelávaní a pri translácii ich vedomostí v reálnej praxi. Dispenzačný tréner môže byť jedným zo spôsobov, ako zatraktívniť vzdelávanie zamestnancov lekární, skvalitniť dispenzáciu a poradenstvo a následným mystery shoppingom sledovať tieto činnosti. Odporúčali by sme však spojiť realizáciu mystery shoppingu s následnou spätnou väzbou pre expedientov.

Záver

Metódu mystery shopping sme primárne aplikovali ako nástroj umožňujúci študentom „zažiť“ úlohu prijímateľa poskytovanej lekárenskej starostlivosti a tým konfrontovať a vnímať reálnu situáciu, ktorú nie je možné dokonale simulovať inými výučbovými technikami. Domnievame sa, že takýmto spôsobom je možné obohatiť vzdelávací proces študentov farmácie s pozitívnym dopadom na ich budúci profesionálny výkon. Potvrzuje to aj konštatovanie jedného zo zúčastnených študentov: „Až keď som bol ako mystery shopper pripravený na to, čo a ako by mi v lekárni mali povedať, a zažil som to na vlastnej koži, bol som prekvapený, že realita je odlišná. Zároveň som si uvedomil, čo pacient odo mňa ako lekárnika môže očakávať a čo som mu povinný dať. Bez tejto skúsenosti by som si to nikdy neuvedomil.“

LITERATÚRA

1. Stanko P. Súčasný ponímanie lekárenskej starostlivosti na Slovensku. *Farm obzor* 2005; 74(2–3): 32–37.
2. Vyhláška č. 129/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu lekárenskú prax. [online] [cit. 2018-07-30]. Dostupné z: <http://www.zakonypreludi.sk/zz/2012-129#cast6>.
3. Stanko P, Minarovič I. Základné úlohy a funkcie systému lekárenskej starostlivosti. *Prakt. lekárň* 2011; 1(4): 199–200.
4. Tsang E. Guide to Patient Counselling, 2008. [online]. [cit. 2017-08-10]. Dostupné z: <http://www.cuhk.edu.hk/med/ans/Good%20Communication.pdf>.
5. Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach. [online]. [cit. 2018-07-30]. Dostupné z: <http://www.zakonypreludi.sk/zz/2011-362>.
6. American Society of Health-system Pharmacists. ASHP guidelines on pharmacist-conducted patient education and counseling. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54(1): 431–434.
7. Pharmaceutical Society of Australia, 2017. Professional Practice Standards. Version 5. [online] [cit. 2018-04-06]. Dostupné z: <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/08/Professional-Practice-Standards-v5.pdf>.
8. Fulmeková M. Vznik samostatnej Farmaceutickej fakulty v Bratislave, ktorá má tento rok významné jubileum – šesťdesiatpäť rokov. *Prakt. lekárň* 2017; 7(2): 92–94.
9. Stanko P, Jančovičová A, Fulmeková M. Informačná činnosť o liečivách a liekoch a jej miesto v pregraduálnej výučbe farmaceutov. *Čes a slov farmacie* 2004; 63(5): 234–237.
10. Mináriková D. Novinka vo vzdelávaní študentov FaF UK. *Lekárnické listy* 2016, 6: 38–39.
11. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 18(6): CD001364.
12. Berger K, Eickhoff C, Schulz M. Counselling quality in community pharmacies: implementation of the pseudo customer methodology in Germany. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30(1): 45–57.
13. Horvat N, Koder M, Kos M. Using the Simulated Patient Methodology to Assess Paracetamol-Related Counselling for Headache. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e52510.
14. Negru DS, Cristea AN, Petculescu AM. Patient counselling at dispensing OTC medicines in the community pharmacy. *Farmacia* 2012; 60(1): 102–110.
15. Puspitasari HP, Aslani, P, Krass I. A review of counseling practices on prescription medicines in community pharmacies. *Res Social Adm Pharm* 2009; 5(3): 197–210.
16. Watkins K, Wood H, Schneider CR, Clifford R. Effectiveness of implementation strategies for clinical guidelines to community pharmacy: a systematic review. *Implement Sci* 2015; 10: 151. doi: 10.1186/s13012-015-0337-7.
17. Hysong SJ. Meta-analysis: audit and feedback features impact effectiveness on care quality. *Med Care* 2009; 47(3): 356–363.
18. Saha K. Mystery Shopping: A Marketing Research Tool to Measure Customer Satisfaction. *J Bus Econ Issue* 2009; 1(1): 86–91.
19. Xu T, de Almeida Neto AC, Moles RJ. A systematic review of simulated-patient methods used in community pharmacy to assess the provision of non-prescription medicines. *Int J Pharm Pract* 2012; 20(5): 307–319.
20. Watson MC, Norris P, Granas AG. A systematic review of the use of simulated patients and pharmacy practice research. *Int J Pharm Pract* 2006; 14(2): 83–93.
21. Thomason AR, Skelley JW, Neill SA, Alonzo MM. Evaluation of pharmacy students in a self-care standardised patient simulation. *Pharm Educ* 2018; 18(1): 5–10.
22. Collins JC, Schneider CR, Naughtin CL, Wilson F, de Almeida Neto AC, Moles RJ. Mystery shopping and coaching as a form of audit and feedback to improve community pharmacy management of non-prescription medicine requests: an intervention study. *BMJ Open* 2017; 7(12): e019462. doi:10.1136/bmjopen-2017-019462.
23. Paravattil B, Kheir N, Yousif A. Utilization of simulated patients to assess diabetes and asthma counseling practices among community pharmacists in Qatar. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(4): 759–768.
24. Hammad EA, Elayeh E, Tubeileh R, Watson M, Wazaify MA. Simulated patient study assessing over the counter supply and counseling in Jordan: responding to headache complaints. *Int J Clin Pharm* 2018; doi: 10.1007/s11096-018-0679-8.
25. Santos AP, Mesquita AR, Oliveira KS, Lyra DP Jr. Assessment of community pharmacists' counselling skills on headache management by using the simulated patient approach: a pilot study. *Pharm Pract* 2013; 11(1): 3–7.
26. Alfadl AA, Alrasheedy AA, Alhassun MS. Evaluation of medication counseling practice at community pharmacies in Qassim region, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J* 2018; 26(2): 2582–2562.
27. Kimáková T, Hrnková L, Koblíšková Z. Užívanie, postoje a znalosti laickej verejnosti na Slovensku o výživových doplnkoch. *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(4): 156–161.
28. Alaqeel S, Abanmy NO. Counselling practices in community pharmacies in Riyadh, Saudi Arabia: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 557.

Inhalační celková anestetika a jejich použití

Tomáš Vymazal

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Inhalační anestetika jsou nedílnou součástí technik celkové anestezie. Nejstarším a stále používaným inhalačním anestetikem je oxid dusný. Ostatní inhalační anestetika jsou halogenované deriváty aromatických uhlovodíků, které jsou do vdechované směsi dodávány pomocí odpařovačů. V současnosti používaná volatilní anestetika zahrnují izofluran, sevofluran a desfluran. Velmi zřídka je používán xenon. V přehledném článku je diskutována farmakokinetika a farmakodynamika jednotlivých volatilních anestetik, popsán je jejich efekt na jednotlivé orgánové systémy, především kardiovaskulární a respirační. Jsou zde rozebrány klinické indikace jednotlivých volatilních anestetik, jejich limitace a potenciální komplikace.

Klíčová slova: inhalační anestetika, N₂O, izofluran, sevofluran, desfluran, xenon.

Volatile anesthetics and their clinical use

Volatile anesthetics are an integral part of total anesthesia techniques. These are halogenated aromatic hydrocarbon derivatives which are supplied to the inhaled mixture by means of vaporizers. The oldest and still used inhalation anesthetic is nitrous oxide – laughing gas. The currently used volatile anesthetics include isoflurane, sevoflurane and desflurane. Very rarely xenon is used. This review article brings information about pharmacokinetics, pharmacodynamics of the currently used anesthetics, their physical and chemical properties, and mainly depicts their clinical use.

Key words: volatile anesthetics, N₂O, isoflurane, sevoflurane, desflurane, xenon.

Úvod

Éra inhalačních anestetik odstartovala objevením „rajských“ účinků oxidu dusného. Jeho výrobce Humphry Davy pořádal od roku 1799 v Bristolu pro bohaté večírky spojené s jeho neřízenou inhalací. Všiml si jeho analgetických účinků – přestože jeho konzumenti hojně padali a působili si zranění, nic je nebolelo. Jako anestetikum byl poprvé využit až o 45 let později. První publikovaná inhalační anestezie, éterová, byla pacientovi podána v Massachusetts General Hospital dentistou Thomasem G. Mortonem v říjnu roku 1846. Tím byl položen základní kámen inhalační anestezii. Syntéza éteru (éter – řecky „navozující štěstí“) byla popsána již v roce 1540 německým chemikem Valeriem Cordem (1515–1544), který přidal kyselinu sírovou do etylalkoholu a vzniklou látku nazval: „oleum dulci vitrioli“ – sladký olej kyseliny sírové (vitriolu). První éterová narkóza v českých zemích byla o pouhé 3 měsíce později podána v úno-

ru roku 1847 mnichem řádu milosrdných bratří Celestýnem Opitzem v nemocnici Na Františku v Praze. Celestýn Opitz v té době měl pouze diplom ranhojičský a nemohl proto své prvenství publikovat, to mu umožnilo až získání diplomu magistra chirurgie.

Přes počáteční rozpaky spolupodmíněné častými úmrtími v důsledku předávkování a hypoxie se vyčlenila skupina nadšenců, kteří se začali anestezii věnovat. Říkalo se jim „chlápci s lahvi a hadrem“ podle vybavení, které si nosili s sebou. Na konci 19. století německý lékař a patolog Curt Theodor Schimmelbusch zkonstruoval speciální masku na přesnější dávkování éteru. Jednotlivé fáze éterové narkózy ale definoval americký lékař Arthur Ernest Guedel až v roce 1937 (amnésie a analgezie, excitace, tolerance výkonu, paralýza). O téměř 20 let později byl představen první halogenovaný uhlovodík – halotan. Ten ovládl operační sály na dlouhá léta. Až po několika dalších desetiletích

přišly na trh inhalační halogenované étery – anestetika druhé generace – metoxyfluran, enfluran a izofluran. Masového využití se dočkal jen izofluran, který byl pro své příznivé účinky a přijatelnou cenu využíván do dnešních dnů. Třetí, a doposud poslední generace inhalačních halogenovaných anestetik, byla představena na počátku 90. let minulého století. Jejich klinicky užívanými zástupci jsou sevofluran a desfluran (1). Obliba inhalačních anestetik pro úvod (N₂O, sevofluran) a vedení celkové anestezie spočívá především v jednoduchosti podávání a snadnému monitorování jejich účinku; i přes jejich úzkou terapeutickou šíři (již 2–4násobek anestetické dávky může způsobit zástavu oběhu). Ideální anestetikum by mělo mít rychlý nástup účinku, nízkou rozpustnost v krvi a tkáních bez fyzikální a biologické degradace v organismu, snadnou a bezpečnou řiditelnost, rychlé odeznění účinků bez ovlivnění orgánových systémů a nízkou cenu (2).

Základní fyzikálně chemické vlastnosti inhalačních anestetik

Vyjimečnými vlastnostmi inhalačních anestetik mezi anestetiky obecně, je především plynné skupenství a inhalační cesta podání do organismu. Patří mezi nejrychleji účinkující látky vůbec. Kromě rajského plynu a xenonu, tedy skutečných plynů, jsou inhalační anestetika páry snadno se odpařující tekutin. Základní fyzikálně chemické vlastnosti inhalačních anestetik jsou uvedeny v tabulce 1. Vzhledem k nízké teplotě varu desfluranu (24 °C) je nutné, aby odpařovače pro toto anestetikum byly termostabilní (speciální konstrukce odpařovače zajistí konstantní teplotu odpařovací komůrky 39 °C). Nejdůležitější vlastností, která rozhoduje o účinku volatilního anestetika je jeho rozpustnost v krvi (určuje rychlost equilibria vzduch/krev) a v tucích (určuje rychlost průniku do mozkové tkáně).

Farmakokinetika inhalačních anestetik

Cílem podání inhalačních anestetik je reverzibilně navodit ztrátu vnímání okolních podnětů dosažením minimální alveolární koncentrace (MAC při 1 atm a 37 °C). MAC95 je takové množství inhalačního anestetika, které u 95 % pacientů zabrání reakci na chirurgický podnět. Klinická zkušenost ukazuje, že pro klidnou celkovou anestezii zpravidla stačí koncentrace 1,2–1,3 MAC. S věkem pacienta MAC klesá. Srovnání MAC jednotlivých volatilních anestetik ukazuje tabulka 2. Po vdechování inhalačních anestetik dojde k rovnovážnému stavu parciálních tlaků v plicích a CNS a tedy i v krvi (ekvilibrium) (2). Teorií, jak inhalační anestetika v CNS působí, je celá řada, stejně tak jako důkazů, které tyto teorie částečně nebo úplně vyvrací. Klasickým pojetím účinku inhalačních anestetik je Meyer-Overtonova teorie, která říká, že anestetikum je tím účinnější, čím více je rozpustné v tucích. Tato, dnes již překonaná teorie, však nedokázala beze zbytku vysvětlit účinky inhalačních anestetik „in vivo“. Výzkumy prokázaly, že účinek na lidský mozek je závislý také na vazbě anestetik na proteiny a ovlivnění iontových kanálů (Ueda, Franks and Lieb Theory). V různém poměru působí na GABA, NMDA, 5-HT₃ a nACh receptory, což vysvětluje jejich individuální snášenlivost. V současné době je nejvíce přijímána teorie, která, velmi zjednodušeně, kopíruje procesy funkčního zrání CNS – tedy tvorbu synapsí mezi neurony a vzájemné ovlivnění center spánku a bdění. Podle této teorie by tak lipofilní inhalační anestetika způsobovala

Tab. 1. Základní fyzikální a chemické vlastnosti inhalačních anestetik

	N ₂ O	izofluran	sevofluran	desfluran
Molekulová hmotnost	44	185	200	168
Bod varu ve °C	-89	49	59	23
Tlak par při 20 °C v mmHg	44	238	157	664

Tab. 2. Srovnání minimální alveolární koncentrace (MAC)

	N ₂ O	izofluran	sevofluran	desfluran
MAC při 100 O ₂	104	1,2	1,8	6,6
MAC při 100 O ₂ u seniorů	NA	1,0	1,4	5,2
MAC při 60 % N ₂ O	NA	0,6	0,7	2,4

Tab. 3. Koeficienty rozpustnosti inhalačních anestetik

	N ₂ O	izofluran	sevofluran	desfluran
krev	0,46	1,5	0,65	0,42
mozek	1,1	2,1	1,7	1,3
sval	1,2	2,9	3,1	2,0
tuk	2,3	45,0	48,0	27,0

přechodně funkční rozpojení synaptických sítí určitých oblastí CNS. Velkým anesteziologickým paradoxem i přes to stále zůstává, že ani po více než 170 letech po podání první éterové narkózy, stále nevíme, jak inhalační anestetika vlastně fungují (3). Čím nižší koeficient rozpustnosti krev/plyn anestetikum má, tím rychlejší je jeho nástup účinku i jeho odeznění. Čím nižší minutový srdeční výdej, tím rychlejší dosažení MAC, jinými slovy při nízkém minutovém srdečním výdeji je úvod do anestezie rychlejší. Čím nižší je minutová ventilace, tím pomaleji je dosaženo požadované MAC, úvod do anestezie je tedy delší. Čím méně rozpustná jsou anestetika, tím rychlejší je jejich eliminace z organismu. Srovnání rozpustnosti inhalačních anestetik je souhrnně uvedeno v tabulce 3. Alveolární koncentraci inhalačního anestetika je možné rychle změnit úpravou minutové ventilace nebo změnou inspirační koncentrace anestetika. Čím vyšší je inspirační koncentrace anestetika, tím vyšší je jeho alveolární koncentrace (3, 4).

Účinek volatilních anestetik na orgánové systémy

Všechna v současnosti užívaná volatilní anestetika mají na dávce závislý podobný vliv na CNS. Zpomalují mozkový metabolismus i jeho elektrickou aktivitu, naopak zvyšují průtok krve mozkem a mírně zvyšují nitrolební tlak. Všechna také ovlivňují senzory a motorické evokované potenciály, proto se při jejich měření musíme volatilních anestetik důsledně vyvarovat (3). Diskutován je vliv na rozvoj pooperačního deliria (POD) a pooperační kognitivní dysfunkce (POCD), především u pacientů starších 65 let. Studie ukázaly, že čas potřebný k návratu plně kognitivní funkce je u sevofluranu

a desfluranu přibližně stejný. U výkonů, které trvaly déle než dvě hodiny, se po sevofluranu návrat kognitivních funkcí významně zpomalil, u desfluranu zůstal stejný. Na rozvoji POD i POCT se však spolupodílí více faktorů – komorbidity pacienta, povaha operačního výkonu, kvalita anestezie a analgezie a celý perioperační průběh (1). Tématem výzkumu je také ovlivnění vývoje nezralého CNS současnými inhalačními anestetiky. Ukazuje se, že inhalační anestetika zasahují do metabolismu mozkových buněk a synapsí a ovlivňují tak jeho zrání. Důsledkem mohou být mírné osobnostní změny (pozorováno u jednovaječných dvojčat), poruchy koncentrace a učení v pozdějších letech. Z tohoto důvodu je důrazně doporučováno vyvarovat se podání celkové anestezie dětem mladším 3–4 let (5).

Všechna volatilní anestetika snižují regionální i systémovou vaskulární rezistenci, proto snižují krevní tlak. Nemají zásadní vliv na kontraktilitu myokardu, přestože všechna působí kardiodepresivně. Neovlivňují převodní systém, ani nezvyšují pohotovost karytmiím (ani po podání adrenalinu). Volatilní anestetika působí podobně jako ischemický preconditioning, čímž zmírňují eventuální dopady kaskády ischemie/reperfuze. Rychlé zvýšení podávané koncentrace desfluranu přechodně zvyšuje krevní tlak i tepovou frekvenci aktivací sympatiku (2, 3). Bylo prokázáno, že u pacientů, kteří podstupují kardiologický výkon, je podání volatilních anestetik spojeno s lepší prognózou a nižším výskytem perioperačních komplikací ve srovnání s anestetiky intravenózními (6).

Všechna volatilní anestetika snižují dechový objem, ale díky vyšší spontánní dechové frekvenci neovlivňují významně minutovou ventilaci. Celkově však způsobují na dávce závislý útlum

dýchání. Snížená je i funkční reziduální kapacita z důvodu nižšího tonu dýchacích svalů i bránice. Všechna volatilní anestetika snižují senzitivitu dechového centra k hyperkapnii a citlivost chemoreceptorů k hypoxii. Zvyšují pohotovost k bronchokonstrikci (cave u spontánně dýchajících a u astmatiků) a nepatrně zvyšují odpor v dýchacích cestách. Ve vyšších dávkách působí bronchodilatačně (halotan dříve využíván v léčbě torpidního status astmaticus). Téměř neovlivňují hypoxickou plicní vazokonstrikci a plicní vaskulární rezistenci (2, 3).

Volatilní anestetika relaxují příčně pruhované svalstvo inhibicí postsynaptické membrány nervosvalové ploténky a potencují tak účinek periferních i centrálních svalových relaxancií, udává se, že v porovnání s propofolem až o 40 %. Tím, že ovlivňují metabolismus nervosvalové ploténky, mohou spustit maligní hypertermii. Na hladkou svalovinu cév a dělohy mají jen minimální relaxační účinek. Mohou však ve vyšších koncentracích ≥ 1 MAC spolupodmínit postpartální krvácení (2, 3).

Volatilní anestetika komplexně inhibují imunitní systém pacientů, snižují produkci cytokinů i schopnost fagocytózy, omezují komunikaci mezi buňkami bílé krevní řady i tvorbu imunoglobulinů. V klinické praxi jsou tak rozvojem infekce nejvíce ohroženi pacienti imunokompromitovaní nebo imunosuprimovaní (7, 8).

Dříve popisovaná halotanová hepatopatie je dnes již minulostí, protože současná volatilní anestetika jsou metabolizována játry jen minimálně (tabulka 4) a nezpůsobují významnější redistribuci orgánové perfuze. Nebylo prokázáno, že by současná volatilní anestetika byla pro člověka karcinogenní, teratogenní nebo mutagenní. Oxid dusný však může inhibicí aktivity enzymů dependentních na vitamín B₁₂ negativně ovlivnit myelinizaci a replikaci DNA vyvíjejícího se embrya (2–4).

Způsoby podání inhalačních anestetik

Vstupní branou inhalačních anestetik do organismu jsou plíce. K nim je anestetika možno přivést dvěma základními systémy – otevřeným nebo uzavřeným. Otevřený systém se dnes již téměř nepoužívá z důvodu vydechování inhalačního anestetika do okolí a nutnosti vysokého průtoku čerstvé směsi plynů (u dospělého cca 6 l/minutu). V současnosti tedy využíváme především systém uzavřený, který je tvořen uzavřeným okruhem anesteziologický přístroj-odpařovač-

-pacient-absorbér CO₂-anesteziologický přístroj. Díky absorbéru CO₂, který jeho množství v okruhu eliminuje, je možné do okruhu dodávat i podstatně nižší množství čerstvých plynů než je minutová ventilace. Moderní anesteziologické přístroje dokáží pracovat v režimu „low-flow“, při kterém je dodáváno pouze 1000–500 ml čerstvé směsi plynů (pro prevenci hypoxické směsi vždy bez N₂O) za minutu, extrémem je „minimal (metabolic)-flow“, při kterém si uzavřený systém vystačí pouze s dodávkou tzv. metabolického kyslíku (k pokrytí minimálních metabolických nároků organismu 2,5–3 ml/O₂/kg/min.), přibližně tedy 200–250 ml/min. Samozřejmostí je odvod vydechované směsi mimo operační sál/kg/min.). Výhodami tohoto moderního způsobu dodávky inhalačních anestetik do organismu je minimální spotřeba inhalačního anestetika bez rizika zamoření operačního sálu jeho výparů.

V současnosti používaná inhalační anestetika

Oxid dusný (N₂O, rajský plyn)

Historicky nejstarší a spolu s xenonem jediný opravdový plyn, který byl a je využíván při podávání celkové inhalační anestezie. Je nasládle vonící, nehořlavý a termostabilní. Má významný analgetický, ale minimální anestetický potenciál, působí anxiolyticky a sedativně. Ovlivňuje, identicky s xenonem, nACH, 5-HT₃, NMDA receptory a působí na propustnost draslíkových kanálů. Tvoří součást nosné směsi vdechovaných plynů. Zesiluje účinek volatilních anestetik, a tím snižuje jejich spotřebu. Tělesné systémy a orgány ovlivňuje jen minimálně (3). U dětí se používá ve směsi s kyslíkem 1 : 1, u dospělých 1 : 2, velmi výjimečně 1 : 3 (maximálně 70 %) za předpokladu důsledné monitorace kyslíkového metabolismu. Z důvodu prevence podání hypoxické směsi jsou všechny anesteziologické přístroje vybavené mechanickou nebo elektronickou pojistkou, která brání podat směs s vyšším poměrem N₂O (9). S dostupností moderních, dobře říditelných intravenózních opioidů a neopioidních analgetik jeho spotřeba klesá (10). Důvodem jsou i jeho nežádoucí účinky na organismus. Tím hlavním je jeho difuze a následná expanze ve vzduchem vyplněných uzavřených tělesných dutinách. Způsobuje nafouknutí střev, pneumoperitoneum, pneumocefalus, po operaci středouší zvyšuje tlak uvnitř, dramaticky zhoršuje rozsah pneumotoraxu a průnikem přes stěnu těsnící manžety endotra-

Tab. 4. Metabolismus inhalačních anestetik

anestetikum	metabolizováno
N ₂ O	0 %
izofluran	0,17 %
sevofluran	2–5 %
desfluran	0,02 %

cheální kanyly zvyšuje tlak uvnitř manžety. Je mu připisován i podíl na pooperační nauze a zvracení. Zásahem do metabolismu vitamínu B₁₂ negativně ovlivňuje krvetvorbu a časný embryonální vývoj (2, 3, 9). Ve formě Entonoxu v poměru s kyslíkem 1 : 1 je stále používán jako bezpečné inhalační analgetikum především v porodnictví.

Izofluran

Tento halogenovaný éter byl uveden do klinické praxe v roce 1984 a nahradil do té doby výhradně používaný halotan. Distribuován je ve formě čiré bezbarvé nehořlavé tekutiny. Pro svůj éterický zápach a dráždivost dýchacích cest se nehodí pro inhalační úvod. Navíc reflexně způsobuje zadržování dechu, kašel a útlum dýchání (4). Ze všech v tomto článku zmiňovaných volatilních anestetik má největší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních, proto také čas do dosažení MAC a následná eliminace z organismu trvá nejdéle. Má kardiodepresivní účinky. Byl u něj popisován tzv. „steal fenomén“ na koronární arterie při ICHS (ve vyšších dávkách dilatoval neaterosklerotické arterie, a tím zvyšoval průtok zdravou částí myokardu na úkor té ischemické). Tlumí dechové centrum nejvíce ze všech zde popisovaných volatilních anestetik. I přes deklarovaný bronchodilatační efekt je třeba dbát opatrnosti při podávání pacientům s bronchiálním astmatem. V játrech a ledvinách je metabolizován málo, přímá hepato- ani nefrotoxicita u něj popsána nebyla. V době svého uvedení na trh byly jeho výhody nezpochybnitelné. V dnešní době však již neexistuje žádný klinický důvod k jeho dalšímu používání (3, 9).

Sevofluran

Tento halogenovaný éter se sedmi atomy fluoru byl uveden na trh v roce 1994. Díky nízké rozpustnosti a kumulaci ve tkáních je úvod i vyvedení z anestezie rychlý, proto je vhodný pro ambulantní anestezii. V dýchacích cestách je minimálně dráždivý a pro svůj bronchodilatační efekt je vhodný pro inhalační úvod, kterého se využívá především v pediatrické anestezii. Kardiovaskulární systém ovlivňuje málo, působí lehce vazodilatačně. Dýchání tlumí v závislosti na dávce. Potencuje

účinek periferních svalových relaxancií. Jeho biotransformace je minimální, nezatěžuje játra tvorbou toxických metabolitů ani protilátek. Vzniklé fluoridy nejsou nebezpečné. Metabolizuje se na tzv. sloučeninu A, která u člověka nepoškozuje ledviny ani při low nebo minimal-flow ventilaci. I přes to, že je považován za zlatý standard volby volatilního anestetika v pediatričce anestezii, bylo prokázáno, že může dětem, kterým byl podán opakovaně do 3–4 let věku, způsobit v dospívání příznaky pooperační kognitivní dysfunkce (9, 11).

Desfluran

Desfluran, který byl uveden na trh v roce 1992 má ze všech používaných volatilních anestetik současně nejnižší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních, což podmiňuje jeho nejrychlejší nástup účinku i eliminace v závěru celkové inhalační anestezie (12). Tato jeho jedinečná vlastnost je významná především u obézních pacientů a u dlouhých operačních výkonů, kdy umožňuje časnou extubaci a převoz bdělého pacienta na pooperační oddělení (13). Synergické působení opioidů a oxidu dusného je u něj vyjádřeno nejvíce ze všech halogenovaných inhalačních anestetik (14). Jeho MAC výrazně klesá s přibývajícím věkem pacienta. Nevýhodou desfluranu je, že stejně jako ostatní halogenovaná inhalační anestetika, může zpustit u vnímavých jedinců maligní hypertermii (15). Při rychlém zvyšování koncentrace ve vdechované směsi může vyvolat transientní sympatomimetickou stimulaci a zvýšení aktivity systému renin-angiotenzin. Obě tyto situace jsou snadno zvládnutelné podáním betablokátoru. Působí mírnou cerebrální vazodilataci, čímž může, stejně jako sevofluran, zhoršit nitrolební hypertenzi (11, 12).

LITERATURA

- Vymazal T. Desfluran – neprávem Popelkou. *Anest. Intenz. Med.* 2013; 24(3): 151–153.
- Paul G, Barash, et al. *Handbook of Clinical Anesthesia*. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2009. 157–175.
- David E, Longnecker, et al. *Anesthesiology*. Mc Graw Hill 2008. 718–767.
- Reinhard Larsen, et al. *Anestezie*. Grada 1998. 167–197.
- Jiang J, Tang C, Ren J, et al. Effect of multiple neonatal sevoflurane exposures on hippocampal apolipoprotein E levels and learning and memory abilities. *Pediatr Neonatol.* 2018 Apr; 59(2): 154–160.
- Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, et al. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016 Jun; 124(6): 1230–1245.
- Yuki K, Eckenhoff RG. Mechanisms of the Immunological

Úvod do anestezie desfluranem je v porovnání s izofluranem, sevofluranem i propofolem rychlejší. Ve srovnání se sevofluranem u operací delších než 3 hodiny pacienti, kterým byl podáván desfluran, významně dříve vyhověli slovní výzvě a bezpečně spolkli 20 ml vody (13, 16). Mezi pacienty nebyl rozdíl v četnosti pooperační nauzey a zvracení a času do transportu na pooperační oddělení. U pacientů, kterým byl podáván desfluran, byl čas do extubace kratší o 36 %, resp. 13 % než po izofluranu, resp. sevofluranu. Pacienti po něm neočekávaně „nepřespávali“. Ve srovnání s propofolem a izofluranem byli pacienti s BMI ≥ 30 , kterým byl podáván během operace desfluran, významně dříve extubováni a na pooperačním oddělení měli významně vyšší hodnotu SpO_2 (13). Rovněž vědomí a motorická spolupráce u nich byly významně lepší. U seniorů a výkonů, které trvaly déle než dvě hodiny, se po sevofluranu návrat kognitivních funkcí významně zpomalil, u desfluranu zůstal stejný. Návrat kognitivních funkcí u seniorů po propofolu a izofluranu je významně pomalejší než po desfluranu. Po desfluranu nebyla u seniorů pozorována kognitivní dysfunkce, po propofolu naopak velmi často (17). Na rozdíl od ostatních halogenovaných inhalačních anestetik se v organismu prakticky nemetabolizuje, a proto je, stejně jako sevofluran, vhodný pro pacienty s dysfunkcí jater a ledvin. Bylo opakovaně prokázáno, že doplňovaná anestezie desfluranem je levnější než s použitím sevofluranu i propofolu – a to i v podmínkách našeho zdravotnictví.

Xenon

Xenon patří od počátku 90. let minulého století k experimentálním inhalačním anestetikům.

Patří mezi vzácné inertní plyny a spolu s oxidem dusným je jediným opravdovým plynem. Je nedráždivý, bez barvy a zápachu. Podává se ve směsi s kyslíkem v poměru 70 : 30. Mezi jeho velké výhody patří nejnižší rozpustnost v krvi a ostatních tkáních, neovlivňuje kardiiovaskulární aparát, má analgetický potenciál, není mutagenní ani teratogenní a nespouští maligní hypertermii (11). Mezi nevýhody a limity klinického rozšíření patří obrovská hodnota MAC přesahující 70 %, velmi vysoká cena a špatná dostupnost (2).

Metoxyfluran

Pro úplnost je třeba zmínit ještě tento halogenovaný éter, který se jako inhalační anestetikum používal především v 60. a 70. letech minulého století. Měl řadu nežádoucích účinků a projevů orgánové toxicity, pro které byl na přelomu tisíciletí stažen z trhu. Jeho velkou výhodou je však významný analgetický potenciál, pro který je jako analgetikum využíván doposud především ve Velké Británii, Irsku a Austrálii.

Závěr

O všech v současnosti používaných volatilních anestetikách lze s jistotou říci, že jsou bezpečná a mají minimum nežádoucích účinků. Podmínkou je jejich správné používání. Ne každé je vhodné pro každou konkrétní klinickou situaci. Jsou mezi nimi rozdíly, které jsou pro bezpečnou a účelnou anestezii důležité; a erudovaný anesteziolog by je měl dobře znát.

Ze strany autora nedošlo při psaní tohoto článku ke konfliktu zájmů.

- Effects of Volatile Anesthetics: A Review. *Anesth Analg.* 2016 Aug; 123(2): 326–335.
- Zha H, Matsunami E, Blazon-Brown N, et al. Volatile anesthetics affect macrophage phagocytosis. *PLoS One.* 2019 May 9; 14(5): e0216163.
- Vymazal T a kol. Doporučené postupy pro podávání anestezie dětem a dospělým, 2. doplněné a rozšířené vydání. *Mladá fronta* 2017.
- Vymazal T, Urbánek K. Léčba bolesti fixní kombinací orfenadrinu a diklofenaku. *Klin Farmakol Farm.* 2018; 32(3): 26–31.
- Nickalls RW, et al. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth* 2003; 91: 170–174.
- Agoliati A, et al. Meta-analysis of average and variability of time to extubation comparing isoflurane with desflurane or isoflurane with sevoflurane. *Anaesth Analg* 2010; 110: 1433–1439.

- McKay RE, et al. Effect of increased body mass index and anesthesia duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. *Br J Anaesth* 2010; 104: 175–182.
- Jakobsson J. Desflurane: A clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 420–432.
- Vymazal T. Maligní hypertermie. *Anest. intenziv. Med.* 2016; 27(2): 71–74.
- Bilotta F, et al. Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: a prospective randomized trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 207–213.
- Rortgen G, et al. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2010; 104: 167–174.

Nitrožilní anestetika

Jarmila Drábková

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Oddělení následné intenzivní péče, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Nitrožilní celková anestetika jsou stále a dominantně pojímána jako „indukční látky“, tj. přípravky, určené k úvodu do celkové anestezie. Uvedená indikace tradičně zahrnuje thiopental, propofol, etomidát a ketamin. Jejich farmakologické vlastnosti umožňují propofolu a ketaminu využití i k infuzní analgosedaci. Jsou ordinovány i mimo rámec anesteziologie, zejména v intenzivní medicíně a péči. Selektivně se využívají i možnosti alternativní, nejen nitrožilní aplikace. V současném pojetí kombinované anestezie, balancované celkové anestezie a analgosedace se k tradičním nitrožilním celkovým anestetikům těsně připojují i midazolam a dexmedetomidin s anxiolytickým a říditelným sedativním působením. Stručný přehledný text se věnuje základním pohledům, významným pro farmakology, i výčtu jejich klinicky důležitých vlastností, účinků a vymezení.

Klíčová slova: nitrožilní anestetika, TIVA, anestezie balancovaná, analgosedace, sedace při vědomí, thiopental, propofol, etomidát, ketamin, midazolam, dexmedetomidin (Dex).

Intravenous anaesthetics

Intravenous general anaesthetics are still and predominantly perceived as “induction agents”, i.e. drugs intended to induce general anaesthesia. This indication traditionally includes thiopental, propofol, etomidate, and ketamine. Their pharmacological properties allow propofol and ketamine to be used for infusion analgosedation. They are even prescribed outside the field of anaesthesiology, particularly in intensive medicine and care. Selectively, alternative options are used in addition to intravenous administration. In the current concept of combined anaesthesia, balanced general anaesthesia, and analgosedation, the traditional intravenous general anaesthetics are closely coupled with midazolam and dexmedetomidine with an anxiolytic and controllable sedative action. This brief review article deals with essential insights, relevant for pharmacologists, as well as an account of clinically important properties, effects, and delimitations.

Key words: intravenous anaesthetics, TIVA, balanced anaesthesia, analgosedation, conscious sedation, thiopental, propofol, etomidate, ketamine, midazolam, dexmedetomidine (Dex).

Zkušenosti a poučení z anesteziologické historie

Současná nitrožilní anestetika nám již ve své historii z 20. století přinesla řadu poznatků v kladném i ve velmi negativním směru. Vzdor všem peripetím jsou v soudobé anesteziologii její naprosto suverénní a integrální součástí. Dominovaly a stále dominují především v úvodu do celkové anestezie s pojmem „indukční agens“. Nicméně zdaleka překročila tento hlavní indikační rámec a vytvořila i vhodné kombinace pro analgosedaci a pro sedaci při vědomí v intenzivní péči.

Původní nitrožilní přípravky různých chemických skupin s možností i odlišné biodostupnosti než jen i.v., a tím použitelné i v alternativním podání (1), se nyní osvědčují v urgentní a v intenzivní medicíně, ve vojenské medicíně, v psychiatrii, ve veterinární anesteziologii a dokonce jako diskuzní téma k eutanázii. Jsou složkami analgosedace, sedace při vědomí, mohou předcházet pooperačnímu deliriu (2) mají zřejmě vliv na imunitu a zánětlivé procesy.

Na jejich nástupní éře ve 20. století se vysoce varovně podepsal thiopental se svým snad-

ným, jednoduchým i.v. podáním a s odborným nepochopením. Byl v prosinci roku 1941 rutinně užit při masových anestéziích po překvapivém válečném napadení US flotily v Pearl Harboru a stal se fatální příčinou smrti u posttraumaticky šokovaných mužů (3). Nepříznivé výsledky vedly dokonce v armádním sboru a jeho velení ke změně doktríny volby celkové anestezie u pacientů v akutním kritickém stavu – doplnila se objemová náhrada, připojila se analgetika, doplnil se ketamin k šetrně balancované anestezii, přísně personalizovaně zvolené.

Tehdejší historický a ambivalentní účinek thiopentalu versus jednoduché podání z předplněné, standardní injekční stříkačky vedl k jejich zjednodušeně výstižnému zhodnocení: „Deadly easy – easily dead“, a to platí stále.

Další, mírovou historií prošla přechodně celá řada přípravků z různých chemických skupin vč. hydroxydionu, methohexitalu, propanididu, natriumhydroxybutyrátu sodného – gamma-OH. V 60. letech minulého století byly i.v. přípravky výběrově použity i v rámci tzv. neuroleptanestezie v kombinaci droperidol-fenoperidinu, popř. droperidol-fentanyl, ale uvedená metoda se anesteziologicky neosvědčila.

V soudobé klinické anesteziologii se užívají chemicky, farmakologicky i indikačně čtyři přípravky v základní skupině nitrožilních anestetik: thiopental, propofol, etomidát a ketamin. Volně se k nim ze skupiny benzodiazepinů přiřazuje midazolam, oceňovaný v závislosti na dávce i pro sedaci při vědomí a laskavé amnestické účinky zejména u dětí. V poslední době několika let se v kombinacích, popř. při pooperačních neuroaxiálních blokáдах osvědčuje i sedativně a vegetativně stabilizující dexmedetomidin (dále dex).

Anesteziologie a i.v. anestetika současnosti

Z pohledu na jejich klinické používání a personalizované volby se vychází z požadavků, které by u pacientů různých kategorií měl zvolený přípravek splnit. Nitrožilní anestetika se stále a v naprosté většině podávají k subjektivně příjemnému a přítom pohotovému úvodu do celkové anestezie pro operační výkony a intervence různé dlouhého trvání a chirurgického stresu. Výběrově jsou vhodná i pro kombinace s opioidy i s dalšími adjuvantními přípravky, jako jsou nedepolarizující nervosvalové blokátory – svalová relaxancia. Lze je využít k pokračující celkové anestezii, která se dále vede potentními inhalačními anestetiky; snižují jejich potřebné dávkování. V nízkém infuzním dávkování lze jimi sedativně doplnit neuroaxiální/lokoregionální anestezii; přispívají tím ke klidu a pohodě pacienta při operačním výkonu, u něhož je účinná analgezie plně zajištěna přípravkem ze skupiny místních anestetik. Kapitoly o nitrožilních anestetikách a jim přidružených sedativech/hypnoticích jsou zpracovány v zahraničních (4) i v našich učebnicích anesteziologie i v přehledech léků, užívaných v České republice (5).

Požadavky v celém komplexu náležitě a vyváženě podané celkové anestezie nesplní žádné nitrožilní anestetikum v plném rozsahu. Patří k nim nároky:

- Útlum – iatrogenní ztráta vědomí různé hloubky
- Vegetativní stabilizace bez excitace a s inhibicí stresu, protektivní orgánový účín
- Snadné odbourání/eliminace bez přespávání, zejména u ambulantních a zvýšeně rizikových pacientů
- Minimalizace až absence nevhodných interakcí a nežádoucích účinků u různě medikovaných chronických pacientů, při užití mimotělního oběhu či přístrojové kontinuální náhrady renálních funkcí, při metabolické dyshomeostáze atd.
- Absence útlumu plodu při anestezii rodičky (6)
- Absence nevhodného ovlivnění neurovývoje mozku dětí do 3 let jejich věku (7)
- Možnost kontroly jejich centrálního působení cestou BIS (bispektrální index) i stanovením jejich hladin v krvi, např. při TIVA (totální intravenózní anestezii).

Základní neurofyziologický pohled

Původní, jednoduché učebnicové pojetí dělí nitrožilní anestetika na asociativně a disociativně působící. Asociativně účinné přípravky tlumí vědomí a navozují bezvědomí podle velikosti podané dávky od úrovně mozkové kůry postupně descendentně až po funkce v mozkovém kmeni – tak, jak Guedel kdysi popsal stadia celkové anestezie. Jejich společnou funkcí je zřejmě inhibice GABA_A receptorů. Působí změnu dráždivosti neuronů, ovlivňují synaptický přenos a mají i extrasynaptický účín na GABA_A receptory. Přípravky neúčinkují analgeticky.

Disociativní skupina je zastoupena pouze ketaminem, ten vede k thalamokortikální inhibici a ke stimulaci limbického systému, působí cestou NMDA receptorů. Jako jediný z celé skupiny má významnou analgetickou potenci pro somatickou bolest.

Projevy v CNS lze sledovat pooperačně i v intenzivní péči podle EEG s vysokým rozlišením v různých oblastech mozku; klinicky se zobrazují formou BIS – jednotným bispektrálním indexem.

Jednotlivá nitrožilní anestetika nepůsobí přesto univerzálně, jednotně. Mají vliv nejen

na funkce CNS, ale i na další orgány a systémy – a to s obrazem různorodých, podle dávkování až nežádoucích účinků, pravděpodobně i s vlivem na rozvíjející se mozek dětí do 3 let věku apod. CNS funkcím i širším procesům, mediátorům a markerům je věnována velmi cílená pozornost.

Nitrožilní anestetika – imunitní a protizánětlivé působení

Kromě celkově anestetického/sedativního účinku se v současné době přiznávají těmto přípravkům nezávisle na jejich farmakologické příslušnosti i protizánětlivé účinky a působnost na imunitní systém a imunitu, na systém cytokinů v celém perioperačním období i v jiném velmi závažném stavu s prvkem stresu (8). Působnost přesahuje skupinu nitrožilních anestetik a je zřejmě různorodá, dosud není podrobně vysvětlen.

Thiopental zřejmě inhibuje baktericidní funkci leukocytů, chemotaxi monocytů, omezuje aktivaci NF-kappa B, proliferaci lymfocytů. Po podání pouhé jednorázové úvodní dávky před dalším vedením celkové anestezie je tento vliv zřejmě zanedbatelný. **Propofol** omezuje funkce monocytů i neutrofilů, proliferaci polymorfonukleárů, ale pouhá indukční dávka není u imunokompetentních pacientů v tomto směru významná. **Etomidát** omezuje syntézu prekurzorů kortizolu, a tím i pokles koncentrace plazmatického kortizolu, nevede však k uvolnění histaminu. Jeho podání je proto striktně vymezeno na úvod do anestezie nebo pro ultrakrátké výkony u specificky indikovaných pacientů, jako jsou snadní liberátoři histaminu. **Ketamin** se podílí na řízení zánětlivých mediátorů, nízké dávkování omezuje v pokusech na zvířatech extravazaci albuminu, v klinické anesteziologii a v intenzivní péči snižuje uvolňování lipopolysacharidů, tvorbu superoxidů, IL-6 a CRP. **Midazolam** se váže na periferní receptory makrofágů, omezuje tvorbu IL-1, IL-6, TNFalfa a T buněk. **Dexmedetomidin** snižuje rovněž hladiny prozánětlivých cytokinů, hodnotu CRP, IL-6, IL-8, TNFalfa, stimuluje celkovou cholinergní a protizánětlivě účinnou osu v organismu.

Tyto účinky pravděpodobně nejsou klinicky významné po jednorázovém podání indukční dávky, ale mohou se projevovat v kombinaci s pokračujícími inhalačními anestetiky a při del-

ším – infuzním užití v intenzivní péči. Definitivní poznatky z klinické anesteziologie a imunologie dosud nejsou k dispozici, ale stále se intenzivně doplňují, především s rozvojem neurofyziologie a farmakokinetiky. Specifická pozornost se věnuje i vybraným doprovodným účinkům, např. halucinogenním, riziku vzniku pooperačního deliria, jejich dávkování při připojení mimotělních podpůrných systémů, změně eliminační clearance při nízké tělesné teplotě apod.

Pohled klinického farmakologa

Klinická farmakologie zohledňuje především určující skupinovou příslušnost nitrožilních anestetik a jejich adjuvancií, velikost jejich molekuly, rozpustnost v tucích, vazbu na plazmatické bílkoviny a řadu dalších podkladů z farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých přípravků, a to především po jejich i.v. bolusovém podání. Údaje zahrnují nejen různé působení na mozkové funkce, ale i na další orgány a systémy. Na nich poté závisí i jejich klinické indikace a předpokládaný účinek co do intenzity a trvání, ale i jejich interakce, nežádoucí účinky a rizika.

Farmakokinetika závisí na vazbě na tucích (přestup hematoencefalickou bariérou), na vazbě na proteiny plazmy, na eliminačním $t_{1/2}$, u infuzního podání propofolu, ketaminu, dexmedetomidinu i na jejich kontext senzitivním poločasů.

Společné údaje jsou shrnuty v tabulkové formě (tab. 1). Charakteristická data a farmakodynamika jednotlivých přípravků, popř. specifické účinky, jsou podtrženy samostatně pro jednotlivé přípravky.

I když se jedná v zásadě o nitrožilní (v kritické nouzové situaci o analogickou intraoseální aplikaci), je možno thiopental podat i rektálně, ketamin nitrosvalově nebo nazálně; propofol, ketamin a midazolam se volí i infuzně např. v intenzivní péči. Celý proces i klinické projevy se v těchto případech ovšem liší.

Vedení anestezie je rozčleněno: Při podávání výhradně nitrožilní anestezie (TIVA – total intravenous anaesthesia) se užívá kombinace s velmi potentními opioidy. Liší se od běžné balancované anestezie, využívající doprovodná inhalační anestetika a často i nedepolarizující svalová relaxancia.

Téma je v anesteziologické praxi velmi rozvětvené, anesteziologický postup je naplánován na určitého pacienta (tailored, tar-

Tab. 1. Základní farmakokinetické údaje

	Thiopental	Propofol	Etomidát	Ketamin	Midazolam	Dex
Distribuční poločas (min.)	8,5	1,8	2–4	11–16	7–15	
Distribuční objem (l/kg t.hm)	2,5	3–10	2,5–4,5	2,5–3,5	1–1,5	118 l celkem
Clearance (ml/kg t.hm./min.)	3,4	20–30	18–25	12–17	0,9	39 l/hod. celkem
$t_{1/2}$ elim. (hod.)	11,6	1,5–12,4	2,6–3,5	11–16	2–4	6 min. – 2 hod.
Vazba na bílkoviny (%)	80	98	75	10–30	94	94

Tab. 2. Základní hemodynamické působení i.v. anestetik

Přípravek	MAP	Systémová cévní rezistence	Venodilatace
Thiopental	↓	↓↑	+
Propofol	↓↓	↓↓	+
Etomidát	0	0	0
Ketamin	↑↑	↑/↓	0
Midazolam	0/↓	↓/0	+ -
Dex	↑↓	↑↓	0

geted) – v jeho různorodosti – od relativně zdravého až po šokovaného polytraumatizovaného pacienta v hypotermii, chronického alkoholika, pacienta s renální nedostatečností a s omezenou časovou možností předoperačního vyšetření a přípravy. Pro každého musí anesteziolog zvolit optimální strategii, příznivou i pro operátora.

Farmakodynamika i.v. anestetik není dosud podrobně zpracována, a to ani v detailních účincích na cílené mozkové funkce. Znalosti nyní svědčí o jejich společném útlumu cestou GABA_A receptorů. Ketamin účinkuje i prostřednictvím NMDA receptorů – má analgetický vliv, může vyvolat při samostatném podání i halucinogenní stav. Jeho S+ a R- enantioméry a společný racemát se vlastnostmi poněkud liší. S+ ketamin má dvakrát mohutnější plazmatickou clearance než racemický ketamin; účinek odeznívá rychleji a riziko náhlých psychomimetických halucinatorních stavů je nižší.

Barbituráty působí na AMPA a na kainátových receptorech, účinky se obecně vztahují i na glycinové a nikotinové receptory. Ovlivňují na rozhraní lipidové a proteinové vrstvy iontové kanály, ovlivňované napětím i ligandy. Jejich přípravky nemají analgetickou potenci.

Ve velkém množství nových poznatků, získaných zejména sofistikovanými zobrazovacími metodami, se hledá systém. Dosud citované teorie nejsou beze zbytku výstižné (9).

Vliv i.v. anestetik nejen na CNS, ale prioritně i na hemodynamiku a dýchání, jako zcela základní životní funkce, je nutno znát. Změny – útlum dýchání lze vyřešit ad hoc mechanicky – umělou plicní ventilací, ale změny hemodynamiky vyžadují rychlý a správně zacílený farmakologický postup. Nejdůležitější hemodynamické působení přípravků je uvedeno v tab. 2.

Nitrožilní anestetika – vlastnosti a parametry

Údaje jsou multioborově významné i v dalších literárních podrobnostech – pro kliniky, farmakology, ve vývoji přípravků, pro soudní znalce apod.

Thiopental

- **Skupina:** thiobarbiturát; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0; riziko liberace histaminu
- **Indikace:** i.v. úvod do celkové anestezie; alternativní možnost ovlivnění rezistentního epileptického stavu
- **Kontraindikace:** porfyrie, aktivní bronchiální astma
- **Cave:** i.m. a intraarteriální podání – vznik nekrózy!
- **Vlastnosti:**
 - úvodní dávka: 2–5 mg/kg i.v.
 - nástup účinku: < 30 s
 - trvání účinku: 5–10 min.

- účinná koncentrace v krvi: 10–20 µg/ml
- koncentrace při probuzení: 4–8 µg/ml

Propofol

- **Skupina:** propylfenol; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0
- **Indikace:** i.v. úvod do celkové anestezie; infuzní sedace peroperačně i v intenzivní péči
- **Kontraindikace:** Protrahované infuzní podávání – metabolická acidóza, syndrom propofolové infuze, riziko katérové infekce podle konkrétního přípravku a jeho vehikula
- **Cave:** Při probouzení riziko euforie, až amórně zbarvené. Vzácné kazuistiky připoují s fotografiemi i riziko zezelenání vlasů vlivem specifického enzymatického vybavení jedince (Pulos B, Sviggum HP, Sharpe EE. Propofol-associated green hair discolorisation. *Anesthesiology* 2019; 130(3): 445).
- **Vlastnosti:**
 - úvodní dávka: 1,5–2,5 mg/kg
 - nástup účinku: 15–45 s
 - trvání účinku: 5–10 min.
 - účinná koncentrace v krvi: anest.: 2–6 µg/ml
sedativní: 1–2 µg/ml
 - koncentrace při probouzení: 1–1,5 µg/ml
 - TIVA: 2–4–6 mg/kg/hod. – průměr
 - Sedace: 25–75 µg/kg/min.

Etomidát

- **Skupina:** imidazol; jednorázově krátce účinný; analgezie = 0; neuvolňuje histamin
- **Indikace:** i.v. úvod, monoužití pro velmi krátké výkony, snadní liberátoři histaminu
- **Kontraindikace:** delší nebo opakované podávání vede k supresi tvorby endogenního prekursoru kortizolu
- **Cave:** velmi rychlé odeznění
- **Vlastnosti:**
 - úvodní dávka: 0,15–0,3 mg/kg
 - nástup účinku: 15–45 s
 - trvání účinku: 3–12 min.
 - účinná koncentrace v krvi: 300–1 000 nanog/ml
 - koncentrace při probouzení: 200–350 nanog/ml

Ketamin

- **Skupina:** fencyklidin; S+R enantiomér, samostatně nebo racemát; somaticky

analgetický účín pozitivní; i.m. podání je možné; i.v. infuzní sedace je možná; kombinace s midazolamem je vhodná; hloubka vlivu na vědomí je závislá na dávce

- **Indikace:** výběrově přednemocniční bolestivá traumata, popálení u dospělých i dětí; obtížně zvládnutelné kritické bronchiální astma – infuze; off-label: velká deprese, rezistentní na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI, SRNI – opakované i.v. infuze nízkých dávek
- **Kontraindikace:** zvýšený nitrolební, nitrooční tlak, aktivní epilepsie
- **Cave:** riziko halucinací a deliria při odeznívání; S enantiomér má pravděpodobně zmírněny až potlačeny centrální účinky; v ČR je ketamin dostupný jako racemát
- **Vlastnosti:**
 - úvodní dávka: anest.: 1–2 mg/kg i.v., 5–12 mg/kg i.m.
analg.: 0,2–0,5 mg/kg i.v.
 - nástup účinku: 45–60 s po i.v. podání
 - trvání účinku: 10–20 min.
 - účinná koncentrace v krvi: anest.: 0,6–4 µg/ml
analg./sedace: 0,05–0,1 mg/kg

Midazolam

- **Skupina:** benzodiazepin krátce účinný; rozpustný ve vodě; analgezie při i.v. podání = 0; anxiolytický až sedativní účín podle dávky; mírný amnestický a svalově relaxační účín
- **Indikace:** i.v. úvod společně s opioidem; bazální infuzní sedace; kombinace s ketaminem možná
- **Kontraindikace:** abúzus benzodiazepinů, zhoršená kognice a mentální funkce, zejm. v pokročilém věku
- **Cave:** myasthenia gravis, geriatričtí a ambulantní pacienti, akutní ebrieta
- **Vlastnosti:**
 - úvodní dávka: anest.: dospělí: 0,15–0,3 mg/kg i.v., děti: 0,2 mg/kg i.v.
sedace: 0,1–1 µg/ml/i.v. infuze
 - nástup účinku: 30–60 s
 - trvání účinku: 15–30 min.
 - účinná koncentrace v krvi: anest.: 50–200 nanog/ml
sedativní: 40–100 nanog/ml

Dexmedetomidin (dex)

- **Skupina:** imidazol, pravotočivý derivát medetomidinu; plný, vysoce selektivní, centrálně účinný agonista alfa2 – adrenergického receptoru s působením na mozkový kmen, locus coeruleus; účinek se nejvíce blíží fyziologickému spánku v porovnání s ostatními nitrožilními anestetiky; bifázický vliv na hemodynamiku – myokard
- **Indikace:** anxiolýza až řízená sedace, prevence pooperačního deliria; snížení MAC inhalačních anestetik až o 90 %, analgetická potence, pravděpodobná orgánová protekce se snížením stresové reakce (11), omezení třesavky (10), antidotum: antagonist aripiprazol, jen s užitím ve veterinární praxi
- **Kontraindikace:** labilní hemodynamika, četné interakce
- **Cave:** četné lékové inkompatibility: diazepam, amfotericin B a řada dalších přípravků, opatrnost v těhotenství, snížení při omezených jaterních a ledvinných funkcích
- **Vlastnosti:**
 - dávkování: 0,2–0,7 µg/kg/hod. po dobu 24 hodin
 - distribuční rychlost: 6 min.
 - nástup účinku: 15 minut, infuzní vrchol po 1 hod.
 - kontext senzitivní t ½: 4 min. po infuzi v trvání 10 min., až 250 min. po infuzi v trvání 8 hod.

Souhrn a doporučení

Nitrožilní anestetika jsou velmi potentní látky, působící cílený útlum vědomí. Ovlivňují významně základní životní funkce, celý lidský organismus v náročné perioperační době i v průběhu závažného, kritického stavu. Z nitrožilně podávaných celkových anestetik lze personalizovaně zvolit nejvhodnější přípravek z pohledu stavu pacienta, rázu a trvání výkonu, intervence a začlenit jej do celkové perioperační a anesteziologické strategie nebo intenzivní péče. Kombinace a alternativní aplikace jsou výběrově možné. Bezpečnost jejich užití závisí na odborných znalostech, na reakci pacienta, na sledovaných známkách a na monitorovaných údajích. Podklady jsou dostupné z klinické farmakologie a jsou stále doplňovány novými poznatky i zkušenostmi. Jsou základem pro náležité a personalizované klinické postupy.

LITERATURA

1. Hess L, Málek J. Netradiční způsoby aplikace anestetik: možnosti jejich využití v urgentní medicíně a medicíně katastrof. Praha: Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2016. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze.
2. Weinstein S, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of modifiable risk factors. *BJA* 2018; 120(5): 412–415.
3. Crowhurst JA. The Legacy of the Anaesthesia „Events“ at Pearl Harbor, 7th December 1941. *Proceedings of the History of Anaesthesia Society* 2015; 48: 85–95.
4. Larsen, R, Thorsten, Annecke, Fink, T. Anästhesie, 11. überarbeitete Auflage; München, Elsevier; 2018; 1216 S.
5. Drábková J. Celková anestezie – Nitrožilní anestezie (indukční látky). In: *Compendium. Léčiva používaná v podmínkách ČR*. 5. vydání. Praha, Panax, 2018; 1200 s.
6. ACOG Statement on the FDA Warning Regarding Use of General Anesthetics and Sedation Drugs in Pregnant Women. *Agoc.org* [online]. December 22, 2016.
7. Davidson AJ, Sun LS. Clinical Evidence for Any Effect of Anesthesia on the Developing Brain. *Anesthesiology* [online]. 2018; 128(4): 840–853.
8. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-Inflammatory Properties of Anesthetic Agents. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2017. Springer International Publishing, 2017; 401–413.
9. Roth SH, Miller KW, Orser BA, Urban BW. Unlocking the Mechanisms of Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 2016; 123(5): 1070–1071.
10. Kaur M, Singh PM. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth Essays Res.* 2011 Jul-Dec; 5(2): 128–133.
11. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 926–993.

Periferní myorelaxancia v moderní anesteziologii

Petr Štourač, Martina Kosinová

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Periferní myorelaxancia jsou nedílnou součástí moderní anesteziologie. Zajišťují především usnadnění chirurgického výkonu a dobré podmínky k intubaci. Oproti minulosti, kdy byla pozornost stran nervosvalové blokády zaměřena právě na tyto aspekty, dominuje nyní zájem o monitoraci hloubky nervosvalové blokády v průběhu výkonu a její zvrát. Aktivní zvrát nervosvalové blokády za přítomné objektivní monitorace míry zotavení je důležitým bezpečnostním prvkem použití myorelaxancií. Článek přináší pohled především na aktuální trendy použití periferních svalových relaxancií.

Klíčová slova: celková anestezie, svalová relaxace, periferní svalová relaxancia, zvrát nervosvalové blokády, sugammadex.

Peripheral muscle relaxants in modern anaesthesiology

Peripheral muscle relaxants are an integral part of modern anaesthesiology. They ensure, in particular, facilitation of the surgical procedure and good conditions for intubation. Unlike in the past, when attention in terms of neuromuscular blockade was paid to these very aspects, there now predominates an interest in monitoring the depth of neuromuscular blockade during the course of the procedure and its reversal. Active reversal of neuromuscular blockade in the presence of objective monitoring of the recovery rate is an important safety factor of muscle relaxant use. The article deals with the current trends in the use of peripheral muscle relaxants.

Key words: general anaesthesia; muscle relaxation; peripheral muscle relaxants; reversal of neuromuscular blockade; sugammadex.

Úvod

Svalová relaxancia (neuromuscular blocking agents; NMBA) jsou využívána k usnadnění intubace, zajištění svalové relaxace v průběhu chirurgického výkonu a řízení umělé plicní ventilaci. Svalová relaxancia nemají sedativní, hypnotický či analgetický efekt. Mohou však nepřímo snižovat metabolickou potřebu, předcházet třesu či snižovat intrakraniální tlak. Jejich hlavní úkol spočívá v usnadnění chirurgických výkonů a dosažení optimálních podmínek pro zajištění dýchacích cest intubací. Cílem tohoto článku je popsat především klinické použití periferních svalových relaxancií s maximálním důrazem na monitoraci hloubky nervosvalové blokády a její aktivní zvrát.

Historie

Dva milníky v perioperační péči v uplynulých sto letech jsou spojeny s podáním periferních svalových relaxancií. Za první je nepochybně považováno první klinické použití kurare kanadským anesteziologem Haroldem Griffithem v roce 1942 (1). Tím prokázal, takřka sto let po demonstraci účinku éteru, že látka, do té doby považována za jed, může navodit svalovou relaxaci vhodnou k usnadnění chirurgických výkonů. Následoval prudký rozvoj rutinního podání svalových relaxancií. Již v té době začal vývoj látek, které dokáží účinky svalových relaxancií zvrátit. Druhým zásadním milníkem se tak stalo, na počátku nového tisíciletí publikované, první podání se-

lektivního antagonisty rokuronia a vekuronia sugammadexu. Oproti do té doby dostupným látkám pro aktivní reverzi nervosvalové blokády dokáže zvrátit v krátké době jakoukoli hloubku blokády (2). Chceme-li dnes hovořit o moderní anesteziologii, nelze oba milníky opomenout. Jakkoli za moderní svalové relaxans již nelze považovat kurare, jsou jeho následovníci stále součástí anestezie v mnoha indikacích. Pozornost se dávno nezaměřuje pouze na skutečnost, zda vůbec lze navodit nervosvalovou blokádu, ale především na bezpečnost jejího navození, optimalizaci průběhu a zotavení z nervosvalové blokády. Ve druhé polovině 20. století byla velká pozornost věnována především úvodu do celkové

anestezie obecně a byl zdokonalován koncept bleskového úvodu. Aplikace několika jednoduchých pravidel (preoxygenace, vyvarování se ventilace obličejovou maskou, podání předdefinované dávky nitrožilního anestetika a sukcinylcholinu, Sellickův hmat a orotracheální intubace) dokázala snížit riziko celkové anestezie na historické minimum. Proto na přelomu tisíciletí upřela světová anesteziologická komunita svoji pozornost na druhý konec nervosvalové blokády, tedy na zotavení z účinků svalových relaxancií. Přetrvávající nervosvalová blokáda na konci operačního výkonu a v pooperačním období je vážným klinickým problémem v celé populaci a její výskyt se udává v řádu desítek procent jak u dospělých, tak dětí. Může vést k hypoventilaci, poruchám průchodnosti dýchacích cest a ke snížené odpovědi dýchacího systému na hypoxii. Do popředí pozornosti se tedy dostalo měření hloubky nervosvalové blokády v průběhu anestezie na straně jedné a objektivní monitorace zotavování z nervosvalové blokády na straně druhé. V současnosti neexistuje spolehlivá klinická zkouška, která by dokázala identifikovat hloubku nervosvalové blokády, ale ani míru zotavení. Proto se hloubka blokády objektivizuje elektrickou neurostimulací a následným vyhodnocením svalové odpovědi. Pouhé optické či taktilní vyhodnocení není přesné, proto zlatým standardem je akcelerometrie. I přes prokázaný vysoký výskyt reziduální nervosvalové blokády a jasná doporučení odborných společností není použití objektivní monitorace hloubky nervosvalové blokády rutinní, stejně tak aktivní zvrát blokády, což může ovlivnit perioperační morbiditu pacienta (3, 4).

Svalová relaxancia a moderní anesteziologie

Periferní myorelaxancia se váží na nikotinové receptory na nervosvalové ploténce a způsobují tak svalovou relaxaci. Vyjma toho interagují také s jinými nikotinovými receptory, které můžeme nalézt ve vegetativních gangliích a v chemoreceptorech karotických tělísek. Interagují také s muskarinovými receptory v srdci či plicích. Právě tyto skutečnosti vedou k celé řadě nežádoucích účinků v podobě vegetativní a kardiovaskulární nestability či zvýšené sekreci bronchů. Závažnými komplikacemi

jsou pak častý výskyt pooperační reziduální nervosvalové blokády (PORC) a alergických reakcí, a to u dospělých i dětí (5).

Desítky let spočívalo hodnocení zotavení z účinků nervosvalové blokády v klinickém testování. Mezi tyto testy například patřila schopnost zvednout hlavu po dobu pěti sekund, schopnost sevřít ruku v pěst a stisknout ruku či vypláznout jazyk. Po zavedení objektivního hodnocení hloubky nervosvalové blokády akcelerometricky se ukázalo, že ani TOF 0,7 (poměr velikosti čtvrtého a prvního záškubu vyvolaného stimulací) nezaručuje plnou svalovou sílu a plné zotavení z účinků svalového relaxans. Proto je v posledních letech považováno za dostatečné zotavení z nervosvalové blokády a vyloučení reziduální nervosvalové blokády teprve při TOF \geq 0,9 (6). V klinické úvaze je třeba zohlednit možnou záměnu přítomnosti reziduální blokády s přetrvávajícími účinky jiných anesteziologik, jako jsou opioidy a inhalační či intravenózní anestetika. Reziduální účinky anestetik a opioidů navíc zesilují reziduální nervosvalovou blokádu a zvyšují tak riziko výskytu plicních komplikací, perioperační morbidity či mortality (7).

Zvrát nervosvalové blokády

Je-li zvrát nervosvalové blokády indikován (TOF ratio < 0,9), používají se v běžné klinické praxi ke zrušení účinku nedepolarizačních svalových relaxancií jejich antagonisté. Nejdéle používanou a stále nejrozšířenější skupinou jsou inhibitory acetylcholinesterázy (AChE). V našich podmínkách je to zejména neostigmin, v zahraničí i další léky z této skupiny (edrofonium aj.). K prevenci nežádoucích cholinergních účinků neostigminu se společně s ním podává parasympatikolytikum atropin. Neostigmin v kombinaci s atropinem však může vyvolat například arytmiie, bronchospasmus nebo suchost v dutině ústní. V některých případech může vzniknout výrazná bradykardie, a to i při současném podání parasympatikolytika. Mezi popsání účinky neostigminu patří zvýšení napětí ve střešní anastomóze (jakkoli je tato skutečnost aktuálně minimálně klinickým významem zpochybňována), zvýšení intraluminálního tlaku a propulzivní aktivity v tlustém střevě a v rektu, a to až dvojnásobně. Podání neostigminu může zhoršit průchodnost horních dýchacích cest, funkci m. genioglossus i funkci bránice (8). Nevýhodou podání neostigminu je skutečnost,

že dokáže účinně zvrátit pouze mělkou nervosvalovou blokádu. Při minimálním použití objektivní nervosvalové monitorace na našich pracovištích je proto velmi obtížné zjistit, zda přetrvává parciální nervosvalová blokáda či ve které fázi blokády se pacient nachází. Jestliže je koncentrace rokuronia či jiného nedepolarizujícího myorelaxans dostatečně vysoká, nemohou ani vysoké dávky neostigminu blok antagonistovat. V klinické praxi to znamená, že maximální hloubka bloku, který může být velmi rychle antagonistován inhibitory AChE, přibližně odpovídá zpětnému objevení se čtvrté odezvy při TOF stimulaci a hodnota TOF ratio je přibližně 0,3 (9). I z těchto důvodů není v České republice neostigmin rutinně používán k antagonistování účinku nedepolarizačních myorelaxancií (4). Zásadní milník nejen ve zvrát nervosvalové blokády představuje syntéza modifikovaného cyklohextrinu sugammadexu. Sugammadex je schopen vytvořit enkapsulaci s amidosteroidním nedepolarizujícím myorelaxans komplex, který znemožní vazbu myorelaxans na nikotinový receptor. Sugammadex je syntetický gamma-cyklohextrin, který je schopen enkapsulovat svalová relaxancia amidosteroidního typu a tím antagonistovat jejich účinek. Jde tak o naprosto jiný mechanismus účinku než zvýšení nabídky acetylcholinu, což byl mechanismus účinku AChE. Molekula sugammadexu je schopna pevně vázat rokuronium nebo vekuronium (enkapsulace či chelace) a tím rychle ukončit jejich účinek na nikotinových receptorech nervosvalové ploténky. Tento mechanismus účinku přinesl převrat ve vnímání nervosvalové blokády a steroidní svalová relaxancia se rázem zařadila mezi tzv. soft drugs, tedy mezi farmaka s velmi dobře říditelným účinkem. Pokus na animálních modelech i lidských dobrovolnících prokázal závislost mezi dávkou sugammadexu a jeho účinkem. Při mělké hloubce nervosvalové blokády, která odpovídá přibližně druhé odpovědi při TOF stimulaci (TOF 2–3) je doporučena dávka 2 mg/kg. Při hluboké blokáde, která odpovídá žádné odpovědi při TOF stimulaci, a současném vyvolání záškubu metodou Post-Tetanic-Count (odpověď na stimulaci frekvencí 1 Hz, která je aplikována 3 sekundy po předchozí 5 sekund trvající tetanické stimulaci frekvencí 50 Hz), se doporučuje dávka 4 mg/kg. Zvláštní situace nastává při potřebě bezprostředního zvrát nervosvalové blokády po jejím nástupu. Zde je třeba podat velmi vysoké dávky sugammadexu (12–16 mg/kg). I v této situaci je při

správném dávkování zvrát nervosvalové blokády velmi rychlý a k návratu plné svalové síly dochází do tří minut od podání. To je důležité zejména při scénářích obtížného zajištění dýchacích cest Cannot Intubate, Cannot Ventilate (nelze zaintubovat ani ventilovat relaxovaného pacienta, CICV), kdy doposud varianta aktivní reverze nervosvalové blokády neexistovala. Rokuronium se tak stalo v rámci bleskového úvodu do celkové anestezie více než plnohodnotnou náhradou sukcylnylcholinu. Ovšem výhradně za předpokladu, že má pracoviště sugammadex dostupný v dostatečném množství a k okamžitému použití.

Nevýhodou sugammadexu je stále jeho velká ekonomická náročnost (cca 2,5 tis. Kč za 200 mg). Proto stále hledáme indikace, ve kterých má jasný přínos.

Je třeba si též uvědomit, že vyjma výše uvedených nežádoucích účinků neostigminu existuje i obava z podání jeho vysoké dávky a výskytu paradoxní svalové slabosti při již téměř úplném zotavení nervosvalových funkcí. Další širokou skupinou pacientů, kde je obava z podání neostigminu, jsou pacienti s myotonickými dystrofiemi, kdy jejich podání může vést až k myotonické krizi (10). Proto, pokud je nutné nervosvalovou blokádu použít, je sugammadex (rokuronium), který navozuje na nervosvalové ploténce stejné podmínky jako před podáním nervosvalové blokády, u těchto pacientů postupem volby. Další nezpochybnitelné výhody sugammadexu spočívají v možnosti udržovat hlubokou nervosvalovou blokádu až do konce chirurgického výkonu. Je také třeba poznamenat, že antagonizace sugammadexem je, jak udávají literární zdroje, až 5x rychlejší než neostigminem. Na druhou stranu jasný ekonomický přínos zkrácením pobytu na operačním sále prokázán doposud nebyl, což je jistě odrazem stále vysoké ceny látky. Samotná volba anesteziologické techniky či jiných anesteziologik nemá na vlastní rychlost účinku sugammadexu vliv. Z vzácně uváděných nežádoucích účinků jsou to anafylaxe (převážně kožní projevy), slabý kašel či porucha vnímání chuti. Obava z ovlivnění účinků hormonální antikoncepce se klinicky nepotvrdila.

Na závěr této části je třeba zdůraznit důležitost správného dávkování. To nabývá na významu zejména při skutečnosti malého použití objektivní monitorace hloubky nervosvalové blokády, a tedy je často sugammadex podáván empiricky. Při poddávkování se totiž i u sugammadexu může opět projevit svalová slabost.

Indikace rokuronia a sugammadexu

Udržování hlubokého bloku až do konce chirurgického výkonu

Zajištění dobrých chirurgických podmínek operatérovi bylo záměrem podání svalových relaxancií od prvopočátku. Hloubka nervosvalové blokády však byla klinicky přizpůsobena fázi operace a na konci podřízena především tzv. rychlému buzení. Pokud si uvědomíme, že zvrát nervosvalové blokády AChE je možný jen ve fázi mělkého bloku, je zřejmé, že chirurgické podmínky na konci operace (tonus břišní stěny, pohyby bránice, kašel aj.) často neodpovídaly potřebě operátora. Je také známou skutečností, že svaly bránice a hrtanu jsou více rezistentní k účinkům svalových relaxancií než ostatní svaly. Je tak možné, že svalová relaxace měřená na m. adductor pollicis je zcela dostatečná, ale chirurg může mít obtíže s nadměrným svalovým tonem nebo pohyby bránice. V současnosti lze navodit podmínky hluboké nervosvalové blokády po celou dobu operace až do jejího konce. Umožní tak například založení kapnoperitonea při nižších inflačních tlacích při větší přehlednosti operačního pole pro chirurga. Na konci operace je pak reverze sugammadexem i z hluboké blokády velmi rychlá.

Přesná kontrola délky bloku navozeného rokuroniem

Kombinaci rokuronium-sugammadex lze použít i pro velmi krátké výkony. Jsou publikovány práce použití například i na elektrokonvulzivní terapii (11). V reálné klinické situaci však tuto výhodu oceníme především v neočekávaném CICV scénáři či náhlém ukončení operačního výkonu ve fázi hluboké blokády, kdy doposud bylo nutné vyčkat spontánního zotavení alespoň do mělké nervosvalové blokády a poté teprve blokádu zvrátit neostigminem.

Protože i u rokuronia a dalších nedepolarizujících myorelaxancií lze nalézt závislost mezi dávkou a účinkem, podávaly se dříve pro lepší kontrolu délky trvání nervosvalové blokády redukované dávky. Otázkou pak byla především reálně dosažená hloubka nervosvalové blokády, ale také nepredikovatelná délka trvání bloku.

Bleskový úvod do celkové anestezie u císařského řezu

Jednou z indikací podání kombinace rokuronium-sugammadex je aktuálně bleskový úvod do celkové anestezie. Jde o koncept, který zůstal po celou druhou polovinu minulého století neměnný. Zavedený postup podání sukcylnylcholinu nedokázala dostupnost rokuronia nahradit, protože v dávkách potřebných pro bleskový úvod do celkové anestezie navodilo rokuronium středně až dlouhotrvající nervosvalovou blokádu. Teprve klinické použití sugammadexu umožnilo plnohodnotné využití rokuronia v rámci bleskového úvodu do celkové anestezie (12).

Jednou z tradičních indikací bleskového úvodu do celkové anestezie je anestezie u císařského řezu. Je používán především pro riziko rychlého rozvoje kritické desaturace u těhotné s potenciálním dopadem na plod. V souhrnu charakteristik přípravku rokuronium je stále uváděna dávka pro těhotnou v této indikaci 0,6 mg/kg. Několik prací však poukázalo na špatné intubační podmínky po podání této dávky v porovnání s tradičním sukcylnylcholinem. Proto je nyní doporučována dávka 0,9–1,0 mg/kg, která prokazatelně dokáže navodit podmínky srovnatelné se sukcylnylcholinem ve stejném čase (13). Byly prokázány i některé výhody oproti tradičnímu postupu, jako je nižší výskyt rezistence k laryngoskopii a nižší míra pooperačních komplikací (myalgie způsobená fascikulacemi po podání sukcylnylcholinu). Nezodpovězené zatím zůstává, zda rokuronium, které přechází přibližně v 16 % koncentraci transplacentárně, vyvolává klinicky patrnou nervosvalovou blokádu u novorozence (14). Podání sugammadexu novorozenci by pak mohla být terapie této blokády při jinak nevysvětlitelné poruše poporodní adaptace novorozence.

Závěr

Svalová relaxace je nedílnou součástí moderních anesteziologických postupů. Mezi neoddiskutovatelná fakta patří, že hloubka nervosvalové blokády a míra zotavení by měla být objektivně monitorována. V současnosti je v mnoha indikacích vhodné podání kombinace rokuronium-sugammadex pro jeho výbornou kontrolu nad nervosvalovou blokádu.

Grantová podpora:

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Podpořeno fondem LF MU pro juniorské výzkumníky (Martina Kosinová)

LITERATURA

1. Griffith H, Johnson GE. The Use of Curare in General Anesthesia. *Anesthesiology*. 1942. 3(4): 418–420. doi:10.1097/00000542-194207000-00006.
2. Gjsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005 Oct; 103(4): 695–703.
3. Adamus M, Černý V, Cvachovec K, et al. Zásady bezpečné anesteziologické péče. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2018, 29(2): 107–110.
4. Adamus M, Herold I, Cvachovec K, Ševčík P, Černý V. Svalová relaxace během celkové anestezie v České republice 2010 – Jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2011; 22(2): 82–99.
5. Klucka J, Kosinova M, Krikava I, Stoudek R, Toukalkova M, Stourac P. Residual Neuromuscular Blockade in Paediatric Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Jan; 122(1): e1–e2. doi: 10.1016/j.bja.2018. 10. 001
6. Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2015; 121: 366–372.
7. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009; 64(Suppl. 1): 10–21.
8. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007; 107: 621–629.
9. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ, et al. Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anaesth* 1991; 66: 469–475.
10. Stourac P, Krikava I, Seidlova J, Strazevska E, Huser M, Hruban L, Janku P, Gal R. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 2013 Apr; 110(4): 657–658. doi: 10.1093/bja/aet037.
11. Saricicek V, Sahin L, Bulbul F, Ucar S, Sahin M. Does rocuronium-sugammadex reduce myalgia and headache after electroconvulsive therapy in patients with major depression? *J ECT*. 2014 Mar; 30(1): 30–34. doi: 10.1097/YCT.0b013e3182972bd2.
12. Lee C. Goodbye suxamethonium! *Anaesthesia*. 2009 Mar; 64(Suppl 1): 73–81. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05873.x.
13. Stourac P, Adamus M, Seidlova D, et al. Low-dose or high-dose rocuronium reversed with neostigmine or sugammadex for cesarean delivery anesthesia: A randomized controlled non-inferiority trial of time to tracheal intubation and extubation. *Anesth Analg*. 2016 May; 122(5): 1536–1545. doi: 10.1213/ANE.0000000000001197.
14. Kosinova M, Stourac P, Adamus M, et al. Rocuronium versus suxamethonium for rapid sequence induction of general anaesthesia for caesarean section: influence on neonatal outcomes. *Int J Obstet Anesth*. 2017 Nov; 32: 4–10. doi: 10.1016/j.ijoa.2017. 05. 001. Epub 2017 May 10.

Perioperační léčba bolesti

Jiří Málek

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha

Řada studií prokázala, že asi třetina pacientů má po operaci epizody silné až kruté bolesti. Základním principem úspěšné léčby je měření intenzity bolesti a výsledku terapie. Cílem multimodální analgezie je dosáhnout adekvátní úlevy od bolesti s minimem vedlejších účinků léčby, zejména nežádoucích účinků opioidů. Metaanalýzy potvrzují, že mezi nejčastější a nejbezpečnější neopioidní analgetika patří paracetamol a metamizol, nesteroidní analgetika nejsou obecně v perioperačním období vhodná, protože mají zvýšené riziko vlastních nežádoucích účinků, jako je závažné pooperační krvácení, nebo u některých renální selhání. Velký význam v terapii akutní i chronické bolesti získává ketamin. Ostatní často studované látky s výjimkou systémového podávání lidokainu nemají dostatečně prokázanou účinnost. Zejména jde o gabapentinoidy, které by se jako adjuvantní léčba při perioperační analgezi neměly používat vůbec. Základem léčby silné pooperační bolesti zůstávají opioidy, i když je trvalá snaha jejich používání snížit na minimum. Vytvářejí se nové opioidy, nebo se upravují staré molekuly s cílem prodloužit jejich účinek (morfin, bupivakain), rozvíjejí se metody pacientem kontrolované analgezie. Důležitou součástí multimodální analgezie jsou lokální anestetika. Od konce 20. století je zaznamenán postupný přechod od neuroaxiálních metod aplikace ke stále perifernějším blokádam, až po lokální jednorázovou či kontinuální infiltraci operační rány.

Klíčová slova: multimodální analgezie, neopioidní analgetika, nesteroidní antiflogistika, opioidy, ketamin.

Perioperative pain management

Many studies demonstrated that the treatment of postoperative pain is still suboptimal and approximately one third of patients after surgery suffer from strong or severe pain. Essential part of successful therapy is measurement of intensity of pain and the effect of analgesic therapy. Multimodal analgesia is used to decrease side effects of individual drugs, mainly opioids. The results of meta-analyses confirm that the most frequently used and the safest analgesics are paracetamol and metamizol (dipyrone). Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not recommended, because of their potentially serious side effects like postoperative bleeding or in some drugs renal failure. Important role in the treatment of acute and chronic pain has ketamine. Other adjuvant drugs have not proved their efficacy except of systemic lidocaine; gabapentinoids should not be used in this indication at all. Opioid therapy remains the cornerstone of postoperative pain treatment. There are some new opioids under development or new modification of old molecules mainly to prolong their effect (morphine, bupivacaine); new methods of patient controlled analgesia are used. Very important component of multimodal analgesia are loco-regional methods. Recent trend is changing strategy of administration of local anaesthetics from centre to periphery: from epidural catheters to more peripheral blocks and finally to single shot or continuous local infiltration.

Key words: multimodal analgesia, non-opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, ketamine.

Úvod

Objev éterové anestezie ukončil muka pacientů, kteří byli operováni většinou při plném vědomí, a rozsah jejich utrpení záležel především na rychlosti operátora. To, že samotná operace proběhla bez vnímání bolesti, vedlo k nadšeným

článkům, které se shodovaly na tom, že bolest z chirurgie konečně zmizela. Například krátce po prvních operacích s použitím éteru ve Velké Británii London People's Journal napsal velkými písmeny: „BOLEST BYLA PORAŽENA“ (1). Později někdo ze současníků vtipně poznamenal, že pa-

cienti po operaci byli jiného mínění. Názor lékařů, že pooperační bolest k chirurgii patří, přetrvával poměrně dlouho. Léčba morfinem u pacientů po operacích začala být široce používána až během první světové války, ale systematický přístup k terapii akutní pooperační bolesti (APB) začíná

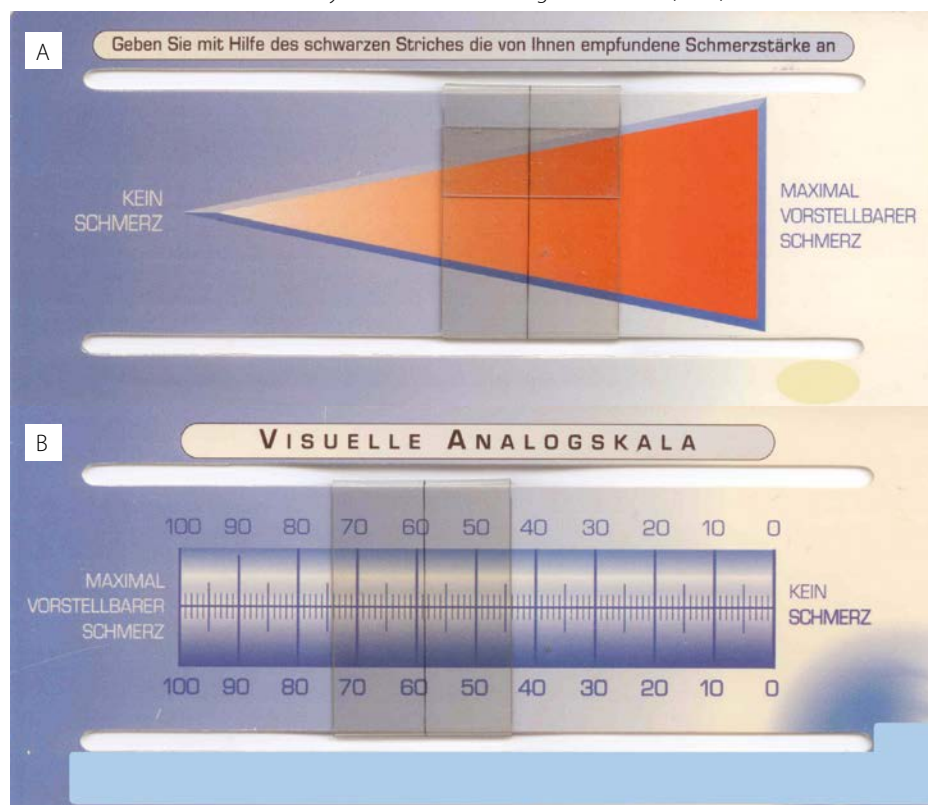
až v 90. letech 20. století. Od té doby prošel přístup k APB několika obdobími. Na začátku byla v popředí snaha o zviditelnění problému nedostatečně léčené akutní bolesti, především bolesti pooperační. Výsledkem byla iniciativa vyhlášení akutní pooperační bolesti za pátou vitální funkci a implementace postupů léčby APB do dokumentace zdravotnických zařízení jako podmínky akreditačního řízení (2, 3). Výsledkem byl především v USA strmý vzestup předepisovaných opioidů nejen na chronickou, ale i akutní bolest včetně bolesti pooperační. Pacienti byli propouštěni z nemocnice s počtem dávek opioidů podstatně převyšujících jejich potřebu, což vedlo ke zvýšení počtu osob psychicky závislých na opioidech a k nárůstu úmrtí v souvislosti s jejich zneužíváním (4). I když varování se objevila již záhy počátkem tohoto století, farmaceutické firmy dále propagovaly masové používání opioidů. V roce 2007 byla firma Purdue Frederick Company, Inc. odsouzena za klamavé informace týkající se proklamované bezpečnosti 10 mg tablet Oxy-Continu k zaplacení 634,5 milionu dolarů (5, 6). Druhé desetiletí 21. století je v tomto ohledu charakterizováno celou řadou iniciativ k omezení používání opioidů včetně hledání snah, jak je nahradit. Nejčastěji se v USA píše o léčebném konopí a ketaminu.

Snahy o omezení používání opioidů k léčbě akutní (i chronické, což ale není obsahem tohoto sdělení) bolesti vedly k rozšíření palety léků a postupů ve formě multimodální analgezie. Poslední čtvrtstoletí bylo svědkem vzestupu a ústupu několika témat, jako je preemptivní analgezie, opioidy indukovaná hyperalgezie a chronická pooperační bolest. Zvyšující se dostupnost a kvalita ultrazvukových přístrojů změnily možnosti lokoregionálních metod analgezie, nové přístroje umožnily pacientům samostatné dávkování opioidů (pacientem kontrolované analgezie – PCA) neinvazivním přístupem. Objevily se injekční preparáty s dlouhodobým účinkem (lipozomální bupivakain a morfin).

Měření intenzity bolesti

Všechna doporučení se shodují v tom, že nelze kvalitně léčit APB bez měření její intenzity před a po léčbě (7, 8). Bolest je vždy subjektivní, ale pro praktické účely komunikace je nutné ji objektivizovat. U dospělých se nejčastěji používají verbální popisy (bolest žádná, mírná, střední, silná, krutá – nesnesitelná), nebo numerická škála (numeric rating

Obr. 1. Pomůcka k měření intenzity bolesti vizuální analogovou škálou a) líc b) rub



Obr. 2. Obličejová škála pro měření intenzity bolesti (0 – bez bolesti, 2 – mírná bolest, 4 – snesitelná bolest, 6 – silná bolest, 8 – krutá bolest, 10 – nesnesitelná bolest)



scale – NRS 0–10 (nebo 100), kde krajní body představují žádnou a nejsilnější možnou představitelnou bolest. Vizuální analogová škála (VAS) pak je z pacientovy strany bez čísel, ze strany určené pro zdravotníka je pak NRS (obrázek 1a, b). I když na prvý pohled se zdá, že jde o škály lineární, různé studie prokázaly, že by po operaci maximální hodnota NRS, na kterou je třeba terapeuticky reagovat, neměla převýšit hodnotu 4 (u verbálního hodnocení maximálně mírná bolest). U osob, které nejsou schopny verbálně komunikovat (mentálně handicapovaní, malé děti), se používají různé obrázky výrazů obličeje (obrázek 2), případně škály využívající objektivní parametry (puls, krevní tlak, saturace krve kyslíkem) v kombinaci s hodnocením pozorovatele (svalový tonus, výraz tváře, spánek, apod.), například skóre PAINAD, CRIES, COMFORT, CHEOPS, POPSI. Detailní popis je mimo rozsah tohoto článku, lze odkázat na dostupnou literaturu (9).

Teoretická východiska terapie

Pooperační bolest je kombinací senzoricke odpovědi na zánětlivé změny a bolesti z poškození nervových struktur, přičemž vzorec je odlišný podle toho, zda jde o chirurgické trauma kůže, svalů či viscerálních orgánů. Poškozením tkáně dochází na periferii k uvolnění zánětlivých a proaligických mediátorů, jejichž výsledkem je spontánní aktivita nociceptorů v C vláknech, mechanická a termická hyperalgezie (snížení prahu bolesti) a alodynies (pocit bolesti při jinak nebolestivém podnětu). Bylo zjištěno, že je rozdíl mezi aktivací nociceptorů ve svalech a v kůži (10). V oblasti zadních rohů míšních dochází k aktivaci pronociceptivních receptorů. N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory mají zpočátku menší roli než se myslelo. Dříve dochází k aktivaci receptorů AMPA (pojmenovaných podle agonisty alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny – alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), a to již za méně než

12 hodin po chirurgickém traumatu. Výsledkem je rozšíření receptorového pole pro algické podněty z periferie a vznik centrální senzitivace. Změny v mozku jsou zatím nejméně prozkoumané. Podle dosavadních výzkumů se zdá, že klíčovou roli hraje thalamus, který má řadu dalších spojů do CNS. Pomocí funkční magnetické rezonanční spektroskopie bylo v thalamu zjištěno zvýšení koncentrací kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a potlačení descendentních inhibičních drah. Konečně recentní experimenty na zvířatech prokazují dlouhodobé epigenetické změny spojené s modulací metylace DNA, acetylací histonů a změn kódování RNA, což je jedno z možných vysvětlení chronifikace akutní bolesti (9, 10).

Tyto patofyziologické mechanismy jsou důležité pro strategii léčby APB, zejména pro koncepci multimodální analgezie.

Hlavní principy per- a pooperační analgezie

Pooperační léčba bolesti začíná anesteziologickým plánem ještě před operací výběrem vhodného typu anestezie s ohledem na rozsah operace a následné analgetické metody. Vysoké dávky opioidů již během operace mohou vést k rozvoji opioidy navozené hyperalgezie – stavu zvýšené intenzity APB a spotřeby analgetik; nejčastěji se jedná o vysoké dávky remifentanilu (11, 12). Prevencí může být používání přiměřených dávek opioidů během operace, současně podávání propofolu, pravděpodobně i ketaminu a oxidu dusného (12). Strategie léčby spočívá v pravidelném sledování intenzity bolesti, účinků terapie a individualizace léčby podle potřeb pacienta. Používá se multimodální analgezie, při intenzivní bolesti se začíná potentními analgetiky (nejčastěji opioidy) v dostatečných dávkách a tak, jak se intenzita bolesti snižuje, lze přecházet k neopioidním analgetikům a perorálním formám podání („sestup po analgetickém žebříčku“).

Multimodální analgezie

Volba pooperační analgezie se odvíjí od předpokládané intenzity bolesti (v angličtině procedure specific analgesia) (Tabulka 1). Základem moderních postupů je multimodální analgezie – kombinace postupů a léků z různých skupin s cílem minimalizovat jejich jednotlivou dávku a potencovat analgetický efekt. Jedním z hlavních cílů multimodální analgezie je snížit nežádoucí účinky opioidů (sedace, nevolnosti

Tab. 1. Doporučení České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny k léčbě pooperační bolesti – modifikováno podle (29)

Operace s předpokladem mírné bolesti příklad: artroskopie, endoskopické urologické výkony, malé gynekologické výkony, povrchní kožní operace, malé výkony v ORL	Infiltrace rány LA, neopioidní analgetika + NSA* ± jednorázové opioidy dle potřeby
Operace s předpokladem střední až silné bolesti příklad: endoskopické abdominální a nitrohruční operace, tříselná kýla, hysterektomie, ablace prsu, operace strumy	Infiltrace rány LA, neopioidní analgetika + NSA ± opioidy pravidelně
Operace s předpokladem silné až kruté bolesti příklad: otevřená torakotomie, břišní výkony v epigastriu, totální náhrady kolenního kloubu, nefrektomie, operace skolióz	Infiltrace rány LA, systémové opioidy (PCA) ± neopioidní analgetika, NSA ± adjuvancia Lokoregionální metody s LA + opioidy + systémová neopioidní analgetika ± NSA ± adjuvancia

LA – lokální anestetika, NSA – nesteroidní antiflogistika, PCA – pacientem kontrolovaná analgezie
* Neselektivní NSA se nedoporučují u výkonů ORL a dalších operací s rizikem krvácení

Tab. 2. Nejčastěji používané léky k léčbě pooperační bolesti a jejich dávkování – modifikováno podle (9, 16, 30)

Neopioidní analgetika	
Paracetamol	Od 3 měsíců p.r*., p.o. děti 10–15 mg/kg, dospělí 15–20 mg/kg, i.v. dávkování (16) děti do 10 kg: 7,5 mg/kg, 10 až 33 kg: 15 mg/kg, max. 2 g/den, 33 až 50 kg: 15 mg/kg: max. 3 g/den (i dospělí pod 50 kg) Dospělí nad 50 kg: max. 4 g/den
Metamizol	Od 3 měsíců i.m., od 1 roku i.v. v pomalé infuzi 6–16 mg/kg, u dospělých max. 1–2 g pro dosí, max. 5 g/den, ne ve 3. trimestru gravidity
Nesteroidní antiflogistika**	
Diklofenak	Jen u dospělých; i.m., i.v. v dlouhodobé infuzi 75 mg max. 2x denně***, od 15 let p.o. 25–100 mg, max. 150 mg/den.
Ibuprofen	Od 3 měsíců p.o., p.r. 20–35 mg/kg, u dospělých 400–800 mg p.o., max. 2,4 g/den, i.v. v pomalé infuzi jen u dospělých 400 mg, max. 1,2 g/den
Ketoprofen	Od 15 let i.m. nebo v pomalé infuzi 100 mg, max. 200 mg/den
Parecoxib	i.v., i.m. 40 mg, max. 80 mg/den, jen u dospělých, ne u kardiochirurgických operací
Slabé opioidy	
Tramadol	od 1 roku p.o., i.v., i.m. 1–2 mg/kg po 4–6 hod., maximálně 400 mg/den
Silné opioidy	
Morfin	i.m., s.c., i.v. 0,1 mg/kg (i.v. frakcionovaně), denní dávka individualizovaně
Piritramid	i.m., s.c. u dospělých 15–30 mg, u dětí 0,05–0,2 mg/kg, i.v. velmi pomalu frakcionovaně 7,5–22,5 mg u dospělých, 0,05–0,1 mg/kg u dětí
Fentanyl	i.v. individualizovaně, bolus 1–3 µg/kg, kontinuálně 1–2 µg/kg/h****
Sufentanil	i.v. individualizovaně, bolus 0,1–0,5 µg/kg, kontinuálně 0,2–1 µg/kg/h****
Celková anestetika	
Ketamin	i.v. 1–2 mg/kg/24 hod.
Lokální anestetika	
Bupivakain	Infiltrace rány bolus maximálně 2 mg/kg Epidurálně: většinou směs bupivakainu 0,1% a sufentanilu 0,5–1 µg/ml podávaná rychlostí 5–12 ml/h****

*při p.r. podání nemusí být dosaženo terapeutické hladiny, **nepodávat ve 3. trimestru gravidity pro riziko uzávěru Botallovovy dučeje, *** v ČR dostupný pro i.v. infuzi i preparát obsahující navíc 30 mg centrálního myorelaxancia orfenadrinu, který pomáhá uvolňovat bolestivé reflexní spazmy kosterního svalstva po operaci (výhodné například po operacích na páteři), ****pouze na monitorovaném lůžku

a zvracení, útlumu střevní peristaltiky) snížením jejich celkové dávky, nebo nahrazením opioidů jinou skupinou léků či lokoregionální analgezií, byť v mnoha případech se bez opioidů obejít nelze. Jednotlivými složkami multimodální systémové analgezie jsou následující látky (Tabulka 2).

Paracetamol (v angl. acetaminophen) je pokládán za základní lék používaný ve všech kombinacích (13, 14). Pro hodnocení analgetického účinku se používá pojem number needed to treat

(NNT), což je počet osob, které je třeba léčit, aby u jednoho došlo k alespoň 50% snížení intenzity bolesti. NNT paracetamolu má hodnotu 5 (15). Výhodou paracetamolu je minimální ovlivnění hemokoagulace, dostupnost i v infuzní formě, teoretickou nevýhodou je jeho hepatotoxicita při 8–10násobném předávkování, nejčastěji u rizikových osob s nízkou hladinou glutathionu (pacienti s malnutricí, jaterním onemocněním, chronickým alkoholismem, dehydratací) (16).

Metamizol (v angl. dipyrone) je v ČR častou složkou multimodální analgezie na rozdíl od většiny ostatních zemí, tomu odpovídá i menší počet mezinárodních publikací. Podle metaanalýzy z r. 2017 (17) je NNT metamizolu 2,4; pozoruhodně málo, což může být dáno měřením především po stomatologických výkonech. Lék je v perioperačním období považován za bezpečný. Riziko agranulocytózy je minimální, závažné bývají anafylaktické/anafylaktoidní reakce. Zvláštní opatrnosti je při intravenózním podávání věnovat rizikovým osobám (s anamnézou polyvalentní alergie, těžkého bronchiálního astmatu). Na našem pracovišti injekční formu i.v. podáváme zásadně v infuzi v trvání 30–60 minut. V některých případech (bolesti břicha) je výhodná kombinace metamizolu se spasmolytikem (pitofenon) (16).

Nesteroidní antiflogistika tvoří rozsáhlou skupinu léčiv, řada z nich (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, parecoxib) je dostupná v injekční formě a může být používána v bezprostředním pooperačním období. Jsou účinné na mírnou a střední bolest, zejména pokud je spojená se zánětem. Přes tuto zjevnou výhodu ji recentně jako součást multimodální analgezie někteří autoři nedoporučují. Na jedné straně stojí jejich analgetické účinky se snížením spotřeby opioidů o 15–55 %, i jejich nežádoucích účinků – nauzey, zvracení (NNT = 15) a nadměrné sedace (NNT = 37). Na druhé straně jsou to nežádoucí účinky: riziko závažného krvácení (number needed to harm – NNH = 59) a u koxibů po kardiokirurgických operacích riziko renálního selhání (NNH = 73) (18). Závěrem většiny doporučení je, že pouhé snížení spotřeby opioidů není dostatečnou oporou pro využití látky jako doplňkové analgetika (18, 19). V každém případě je vhodné se nesteroidním analgetikům v terapii APB vyhnout při riziku krvácivých komplikací a přítomnosti alergie, těžké hypertenze, kardiálního onemocnění, jaterní a renální insuficience.

Ketamin je v současnosti důležitou komponentou multimodální analgezie. V r. 2018 vyšla v USA společná doporučení 3 odborných společností o použití ketaminu v léčbě akutní (20) a chronické bolesti (21). Cílem obou doporučení je povzbudit lékaře k většímu používání ketaminu v běžné praxi a k omezení použití opioidů. Přes nedostatek kvalitních studií (většina doporučení je na úrovni B a C) je ketamin

Tab. 3. Dávkování opioidů při pacientem řízené analgezi – modifikováno podle (30)

Lék	Jednotlivá dávka bolus	Bezpečnostní interval (min.)
Morfin	0,5–2,5 mg	5–10
Fentanyl	50–100 µg	3–10
Sufentanil	2,5–5 µg	3–10

Poznámka: kontinuální infuze na pozadí bolusového dávkování se nedoporučuje pro riziko předávkování

Obr. 3. Přístroj pro pacientem řízenou analgezi (PCA)



považován za bezpečný adjuvantní lék, jehož nežádoucí účinky jsou srovnatelné s placebem. Je zvláště výhodný u opioid-tolerantních pacientů a pacientů se syndromem spánkové apnoe. Doporučené dávky by neměly být vyšší než 0,35 mg/kg jako i. v. bolus, resp. kontinuálně do 1 mg/kg/h. Kontraindikací je závažné kardiiovaskulární onemocnění, těhotenství, psychózy a zvýšený nitrolební a nitrooční tlak.

Opioidy tvoří i nadále základní složku terapie silné APB, z nich nejčastěji morfin, piritramid a na monitorovaných lůžkách fentanyl a sufentanil. Petidin je považován za obsoletní a používán by být již neměl. Nové látky, které by měly mít na opioidním receptoru analgetickou aktivitu, aniž by působily dechovou depresí (oliceridin, PZM21 a mitragynin) (22), nejsou zatím klinicky dostupné. Postupy zcela eliminující opioidy jsou omezeny na několik málo výzkumných pracovišť (23) a jasné výhody různých analgetických koktejlů z mnoha současně podaných látek nejsou jednoznačně potvrzené (4). Při podávání opioidů je důležité nekombinovat typické morfiniformní látky (působící převážně přes mí-receptor) s opioidními analgetiky ze skupiny smíšených agonis-

tů/antagonistů jako je nalbufin či pentazocin (t.č. není v ČR registrován). Rovněž není vhodné při přetrvávající nedostatečné analgezi po podání silných opioidů doplňovat léčbu bolesti opioidy slabými (tramadol).

Výhodná je metoda pacientem kontrolované analgezie (PCA, obrázek 3). Metoda spočívá v samoobslužné aplikaci analgetika (nejčastěji opioidu) do žíly, nebo méně často směsi lokálního anestetika a opioidu do epidurálního prostoru (PCEA). Výsledkem je vyšší spokojenost pacientů a kvalitnější analgezie (19). Předávkování je bráněno vhodnou volbou jednotlivé dávky, bezpečnostním intervalem, kdy přístroj nedávkuje, i když se pacient pokouší o aplikaci, a často i maximálním objemem, který lze aplikovat za časový interval 4 nebo 6 hodin (Tabulka 3). Kromě parenterálního podání jsou používány také méně invazivní cesty (sublinguální, nazální, transdermální pomocí iontoforézy). V ČR byl registrován fentanyl pro iontoforetickou PCA, ale registrace byla zrušena. Ostatní neinvazivní způsoby jsou v ČR registrovány pouze pro léčbu průlomové bolesti u dospělých pacientů již užívajících opioidy pro chronickou nádorovou

bolest, ale v zahraničí je sublinguální forma sufentanilu metodou PCA pro APB registrovaná.

Adjuvantní léky jsou z mnoha různých lékových skupin, často jsou v léčbě APB podávány mimo schválené použití. Ačkoliv řada z nich byla intenzivně studována, pozitivní výsledky pocházejí zpravidla z malých studií, zatímco metaanalýzy a rozsáhlé prospektivní studie jejich účinnost většinou nepotvrdily. Velké množství prací bylo věnováno gabapentinoidům. Vedou k mírnému snížení spotřeby opioidů, ale nežádoucím účinkem je sedace, takže v současnosti panuje názor, že by používány být neměly (24, 25). Výzkum probíhá i u dalších skupin (alfa-2 sympatomimetika, magnezium, esmolol), výsledky zatím nejsou dostatečně přesvědčivé, aby mohly být doporučeny (19). U kolorektálních operací prokázal účinnost systémově podávaný lidokain (19). Běžné dávkování je iniciálně před začátkem operace 1,0–1,5 mg/kg i.v. a dále 0,02 mg/kg/min. po 24–48 hodin.

Lokální metody analgezie s použitím místních anestetik patří neoddelitelně k multimodální analgezii. Od centrálních přístupů (míšní svodné metody analgezie, blokáda velkých plexů) je vidět trend v používání stále perifernějších nervových blokad, které by bez ultrazvukové navigace byly dříve neproveditelné (26). Popis jednotlivých blokad a přístupů je mimo rozsah tohoto článku. Současně se prosazují systémy, které umožňují kontinuální proplach operační rány lokálním anestetikem (obrázek 4), případně pro dlouhodobý účinek speciálně upravené molekuly bupivakainu pro jednorázové infiltrační podání a morfinu pro epidurální podání (26).

Výběr konkrétní léčby APB je vhodné volit s ohledem na předpokládanou intenzitu bolesti u daného typu operace (procedure specific analgesia) a současně upravovat podle individuální odpovědi konkrétního pacienta.

Pacienti léčení opioidy před operací a preemptivní analgezie

V současnosti se zvyšuje počet pacientů chronicky užívajících opioidy. U nich dochází ke vzniku tolerance a fyzické závislosti s rizikem rozvoje syndromu z vysazení při přerušení léčby nebo použití antidota, takže je zcela nezbytné zajistit pokračování léčby v celém perioperačním období.

Obr. 4. Elastomerický dávkovač na kontinuální proplach rány lokálním anestetikem



Náplastové lékové formy se ponechávají po celou dobu, perorální formy s postupným uvolňováním potom až do operace. Navíc je třeba počítat s tím, že spotřeba opioidů k zajištění perioperační analgezie bude u těchto pacientů vyšší, než u pacientů opioid-naivních. Je málo známo, že opioid-tolerantní pacienti mohou mít paradoxně vyšší riziko dechového útlumu než osoby opioid-naivní, protože tolerance na analgetické účinky opioidů vzniká rychleji než tolerance na útlum dechu (11). V případě, že operace i pooperační léčba bolesti jsou vedeny metodami místní anestezie, měla by být zajištěna bazální denní dávka opioidu k prevenci rozvoje abstinenčního syndromu. Ani při odstranění bolesti nelze vysadit opioidy náhle; dávku lze postupně redukovat o cca 25 % každé 3 dny, v některých případech výrazně pomaleji. Nesouvisí-li operace s chronickou bolestí, je třeba pacientovi zajistit pokračování v opioidní medikaci. U pacientů v odvykací léčbě volíme – pokud je to možné – postupy neopiooidní analgezie nebo regionální anestezie s použitím lokálního anestetika bez opioidu (8, 9).

Termín preemptivní analgezie vycházel z experimentu na zvířeti, kdy použití analgezie ještě před vznikem bolesti vedlo ke snížení spotřeby analgetik; tj. stejná látka podaná před operací byla účinnější než tatáž látka ve stejné dávce použitá až po začátku operace. Tento způsob měl zabránit periferní i centrální senzitivizaci, ale v klinické praxi nebyly výsled-

ky přesvědčivé, protože bolestivá stimulace pokračuje i po operaci a po odeznění účinku preemptivně podané látky (27). V současnosti je používán termín preventivní analgezie, který znamená trvalé potlačení bolestivé stimulace po celou dobu hojení (28).

Závěr

Léčba APB má kromě etického rozměru (odstranění zbytečného utrpení) i ten význam, že silná APB zvyšuje pooperační morbiditu (29, 30). Akutní bolest působí stimulaci sympati-ku, což zvyšuje nároky na oběhový a dýchací systém, vede k hyperglykemii, katabolismu, nežádoucím způsobem ovlivňuje imunitní systém, zhoršuje spánek a obecně kvalitu života pacientů po jinak úspěšné operaci. V České republice nejsou dosud k dispozici přesná čísla, ale zvýšená morbidita a prodloužení pobytu pacientů na jednotkách intenzivní péče následkem nedostatečně léčené APB přináší s sebou i zvýšené náklady na léčbu. Terapie APB není záležitostí jedné odbornosti, ale jako celá péče o chirurgického pacienta je to problém multidisciplinární, vyžadující spolupráci lékařských i nelékařských zdravotnických pracovníků. Navíc je známo, že poskytnutí kvalitní pooperační analgezie je jenom jednou ze součástí celkového zlepšení péče o pacienty. K dalším patří mimo jiné prevence hypotermie, eliminace negativních faktorů okolního prostředí, časná orální nutrice, celková kvalita ošetrovatelské péče a časná dimise (30).

LITERATURA

1. Fitzharris L. How ether transformed surgery from a race against the clock. *Scientific American* 2017. Dostupné on-line na <https://www.scientificamerican.com/article/how-ether-transformed-surgery-from-a-race-against-the-clock/>
2. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA* 1995; 274: 1874–1880.
3. Joint Commission on Accreditation of healthcare organisations pain standards for 2001. Dostupné on-line (cit. 19. 1. 2019) na https://www.jointcommission.org/assets/1/6/2001_Pain_Standards.pdf
4. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev): 2065. Dostupné on-line na <https://f1000research.com/articles/6-2065/v1>
5. Purdue guilty plea. 2007. Dostupné on-line na https://archive.org/stream/279028-purdue-guilty-plea/279028-purdue-guilty-plea_djvu.txt
6. United States of America v. The Purdue Frederick Company, Inc., et al. Dostupné on-line na <http://www.vawd.uscourts.gov/opinions/jones/107cr00029.pdf>
7. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016; 17(2): 131–157.
8. Málek J, Ševčík P, et al. Postoperative Pain Management. Third updated edition. *Mladá Fronta* 2017. Dostupné on-line (cit. 8. 2. 2019) na https://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/125136f77e1b7daf7565bd6653026c35-Postoperative-Pain-Management-170518.pdf
9. Gabrhelík T, Málek J. Opioidy v léčbě pooperační bolesti. In: Kozák J, Lejčko J, Vrba I a kol. *Opioidy*. Praha: Mladá Fronta, 2018, s. 247–266.
10. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain – from mechanisms to treatment. *Pain Rep* 2017; 2.
11. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia. A clinical reality. *Anesthesiology* 2016; 124(2): 483–485.
12. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112(6): 991–1004.
13. Liang L, Cai Y, Li A, Ma C. The efficiency of intravenous acetaminophen for pain control following total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(46): e8586.
14. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New advances in acute postoperative pain management. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22: 35. Dostupné on-line (cit. 19. 1. 2019) na <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0690-8>
15. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane database Syst rev*. 2016; (5): CD007126.
16. SPC jednotlivých látek. Dostupné on-line (cit. 8. 2. 2019) na www.sukl.cz
17. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract* 2017; 17(3): 402–408.
18. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Metaanalyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103(6): 1296–1304.
19. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 160–170.
20. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43(5): 456–466.
21. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018; 43(5): 521–546.
22. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* 2017; 10: 2287–2298.
23. Lavand'homme P, Estebe J. Opioid free anesthesia: a different regard to anesthesia practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31(5): 556–561.
24. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011 Apr; 106(4): 454–462.
25. Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, et al. Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(9): 1188–1208.
26. Graber R, Kraay M. Regional Anesthesia For Postoperative Pain Control. *Medscape* 2017. Dostupné on-line (cit. 19. 1. 2019) na <https://emedicine.medscape.com/article/1268467-overview>
27. Mishra AK, Afzal M, Mookerjee SS, Bandyopadhyay KH, Paul A. Pre-emptive analgesia: Recent trends and evidences. *Indian J Pain* 2013; 27: 114–120.
28. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: What do they really mean? *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 134(Supplement): 85S–93S.
29. Ševčík P, Málek J, Bejšovec D, et al. Doporučené postupy diagnostiky a terapie: Léčba akutní pooperační bolesti. Dostupné on-line (cit. 19. 1. 2019) na <http://www.csarim.cz/content/uploads/2018/11/doporuceny-postup-lecba-akutni-pooperačni-bolesti-2008.pdf>
30. Málek J, Ševčík P a kol. Léčba pooperační bolesti. 3. aktualizované a doplněné vydání. *Mladá fronta, Praha*, 2014.

Farmakoterapie epilepsií z pohledu neurologa, epileptologa

Jana Zárubová^{1,2}

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologie, Medicon, a. s., Praha

Epilepsie jsou nejčastějšími závažnými chronickými neurologickými onemocněními. Farmakoterapie je stále v případě většiny pacientů hlavní léčebnou metodou. V současné době je k dispozici mnohem větší spektrum léčivých přípravků s různými mechanismy účinku. Neurologové volí vhodné antiepileptikum (AE) nebo kombinaci antiepileptik pro konkrétního pacienta. Zohledňují přitom nejen typ epileptických záchvatů a epilepsie, ale i profil nežádoucích vedlejších účinků, včetně chronické toxicity, a individuální profil pacienta (věk, pohlaví, kognice, tělesná hmotnost, přítomné komorbidity, zejména psychiatrické, souběh s jinou léčbou, životní styl a pracovní zařazení). Farmakoterapie epilepsie je úspěšná u 50 % pacientů po zahájení léčby prvním zvoleným AE. V případě jejího selhání neurolog navrhne efektivní plán testování dalších AE. Článek je stručným přehledem aktuálních názorů na léčbu epilepsií očima neurologa/epileptologa, který léčí dospívající a dospělé pacienty.

Klíčová slova: farmakoterapie epilepsií, epileptické záchvaty, volba antiepileptika.

Pharmacotherapy of epilepsies from the neurological/epileptological of a view

Epilepsies are the most common serious chronic neurological diseases. Pharmacotherapy is still the main treatment method for most patients. There is now a much larger range of drugs with different mechanisms of action. Neurologists choose the appropriate antiepileptic drug (AED) or combination of antiepileptic drugs for a individual patient. In doing so, they take into account not only the type of epileptic seizures and epilepsy, but also the profile of adverse side effects, including chronic toxicity, and the individual patient profile (age, gender, cognition, body weight, present co-morbidity, especially psychiatric, concomitant treatment, lifestyle and job status). Pharmacotherapy of epilepsy is successful in 50% of patients after initiation of treatment with AED of the first choice. In the event of a failure, the neurologist will propose an effective testing plan for the other AEDs. The article is a brief overview of current views on epilepsy treatment through the eyes of a neurologist/epileptologist who treats adolescents and adult patients.

Key words: pharmacotherapy of epilepsies, epileptic seizures, choice of antiepileptic drug.

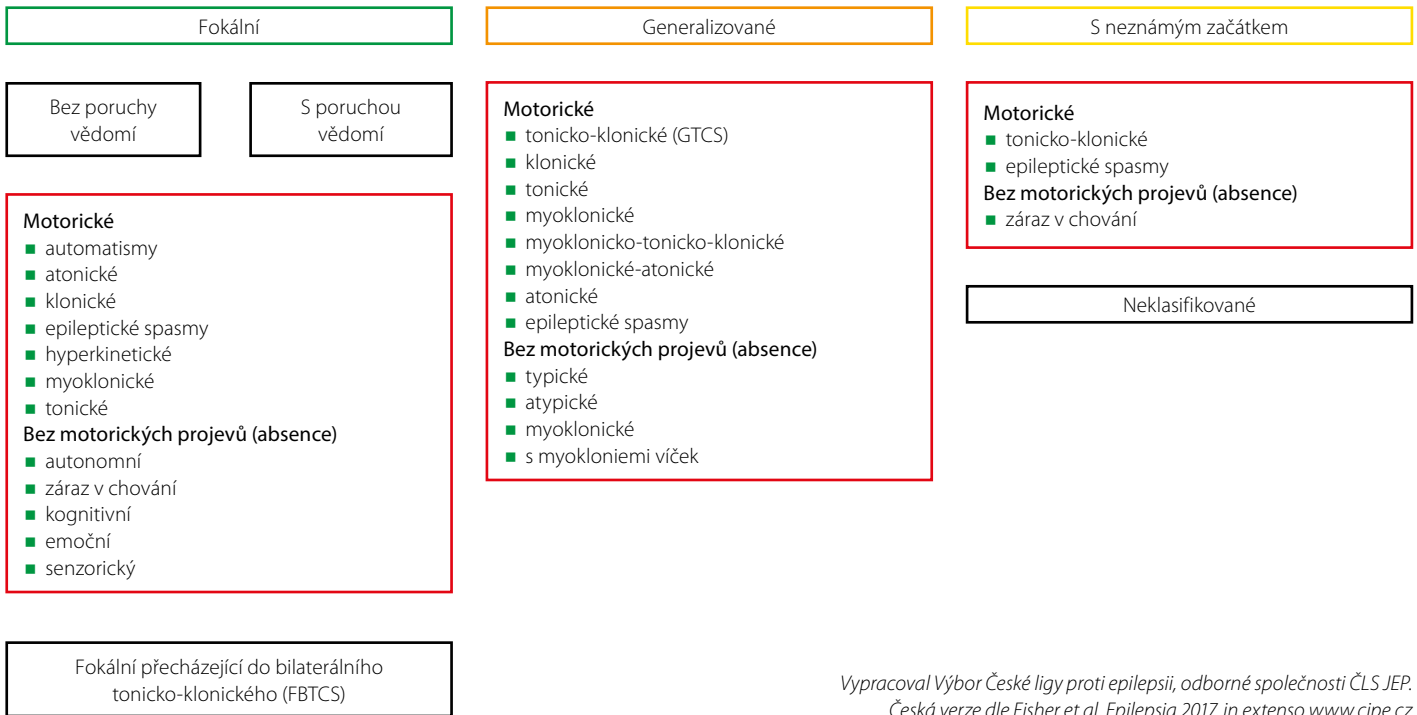
Úvod

Epilepsie jsou heterogenní skupinou nozologických jednotek – epilepsií a epileptických syndromů, které začínají v různém věku, z různých příčin a projevují se různými typy neprovokovaných a/nebo reflexních epileptických záchvatů v různé frekvenci. Mají variabilní průběh a odlišně reagují na farmakologickou léčbu. Typická je predispozice mozku generovat epileptické záchvaty, což má neurobiologické, kognitivní a psy-

chosociální konsekvence. Při vzniku a šíření záchvatů se uplatňují různé patofyziologické mechanismy na různých úrovních – od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů, přes synaptickou reorganizaci, po změny na úrovni neuronálních populací (sítí) nebo modulačních systémů v mozku. Výsledkem těchto změn podmiňujících epileptický záchvat je hyperexcitabilita a/nebo hypersynchronie určité části mozku nebo velkých oblastí mozku bilaterálně. Podíl patofyziologických změn na

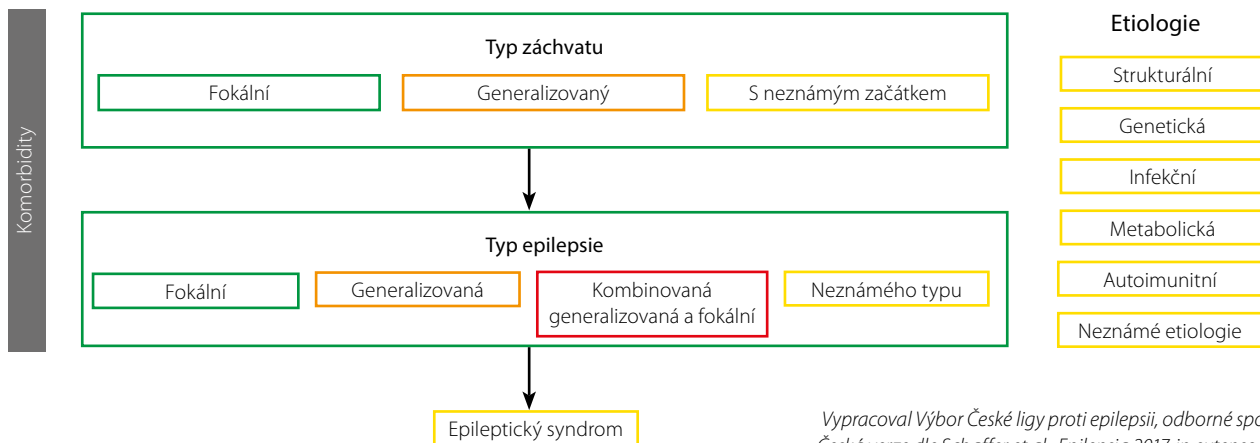
jednotlivých úrovních je u různých epilepsií a epileptických syndromů odlišně zastoupen a může se navíc i u pacientů se stejným typem epilepsie individuálně lišit (1). V ČR žije přibližně 80 000 lidí s aktivní epilepsií (prodělali minimálně jeden epileptický záchvat v posledních 5 letech) a dalších 160 000 v remisi, ať už s farmakologickou léčbou nebo bez ní. V roce 2017 publikovala Mezinárodní liga proti epilepsii (International League against Epilepsy, ILAE) nové klasifikace epileptických

Schéma 1. Klasifikace epileptických záchvatů ILAE 2017



Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP. Česká verze dle Fisher et al, *Epilepsia* 2017, in extenso www.cipe.cz

Schéma 2. Klasifikace epilepsií ILAE 2017



Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP. Česká verze dle Schaffer et al, *Epilepsia* 2017, in extenso viz www.clpe.cz

záchvatů a epilepsií. Česká verze byla publikována v roce 2018 v Neurologii pro praxi, viz Schéma 1 a 2 (2).

Epilepsie jsou nemoci komplexní se změnami v genomu, konektivité a uspořádání neuronálních sítí, s doprovodnými komorbiditami, jejichž přítomnost nebo riziko vzniku může taktiku výběru a léčby AE ovlivnit. Stejně jako u jiných chronických onemocnění se na průběhu spontánním i na úspěchu léčby podílí i další faktory biopsychosociální. Úspěšnost je také závislá na etiologii. Znalost kauzálních příčin se v posledních letech významně zlepšuje. U řady epilepsií a epileptických syndromů jsme schopni identifikovat genetickou příčinu, kauzální muta-

ci, např. syndrom Dravetové se specifickou léčbou stiripentolem. Známými epileptogenními inzulty, vedoucími k procesu epileptogeneze, jsou poranění mozku, cévní mozkové příhody, nádory, infekce, pre- a perinatální ischemie mozku. Nově, a díky zlepšujícím se diagnostickým možnostem, mohou být identifikovány vrozené vady vývoje mozku, fokální kortikální dysplázie, heterotopie šedé hmoty a další, které mohou být příčinou farmakorezistentní fokální epilepsie. Relativně nově objevenou etiologií jsou autoimunitní záněty, způsobující limbické a paraneoplastické encefalidity, které se klinicky manifestují epileptickými záchvaty a psychiatrickými příznaky, a jejichž léčba se zásadním

způsobem liší, důležitější, než antiepileptika, jsou u těchto pacientů imunomodulační léčivé přípravky, kortikoidy a imunosupresiva.

Cílem léčby je pacient bez záchvatů a bez nežádoucích vedlejších účinků. Přetrvávající závažné záchvaty, především generalizované tonicko-klonické (generalised tonic-clonic seizures, GTCS) a fokální s přechodem do tonicko-klonických (focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS), představují riziko vyšší morbidity a mortality. Nejčastější morbidity při generalizovaných tonicko-klonických záchvatech jsou úrazy (poranění hlavy, zlomeniny, poranění chrupu) a nehody (tonutí, popálení, opaření) (3). Lidé s aktivní epilepsií mají 3–6x vyšší rizi-

ko předčasného úmrtí (suicidium, náhlé úmrtí neboli sudden death in epilepsys/SUDEP, vaskulární riziko, riziko fatální aspirační pneumonie). Nepříznivý průběh onemocnění si vybírá svou daň sociální (horší zaměstnatelnost, problémy v partnerských vztazích, při rodičovství), včetně konfrontace se stále přítomnou stigmatizací.

Systém péče o pacienty s epilepsií v ČR

Odborná lékařská společnost ČLS JEP Česká liga proti epilepsii (ČLPE, www.clpe.cz) dlouhodobě rozvíjí systém diferencované péče o lidi s epilepsií.

Úroveň 1

- Kompenzovaná epilepsie (minimálně 1 rok bez záchvatu) – neurolog, dětský neurolog.

Úroveň 2

- Obtížně kompenzovatelná epilepsie (pacient není alespoň 1 rok bez záchvatů), diagnostické problémy, speciální problematika – epileptolog (viz <http://www.clpe.cz/seznamstatut.htm>).

Úroveň 3

- Farmakorezistentní epilepsie (selhala dvě správně zvolená a v dostatečné dávce použitá antiepileptika, ať již v následné monoterapii nebo v kombinaci), nevyřešená diferenciální diagnostika, vzácné syndromy – epileptolog, video-EEG monitorace.

Úroveň 4

- Farmakorezistentní epilepsie, epileptochirurgie, stimulační léčba, vzácné syndromy – CVSP (Centra vysoce specializované péče) pro farmakorezistentní epilepsie* (* *Věstník MZ č. 15/2015 FN v Motole, v Praze a FN u sv. Anny, v Brně pro děti a dospělé, Nemocnice Na Homolce pro dospělé*)

Antiepileptika

Antiepileptika jsou léčivé přípravky (LP) ovlivňující vznik, šíření a trvání epileptické aktivity. Z hlediska chemické struktury jsou to látky různorodé a dělení podle této charakteristiky uvádí Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (zkráceně ATC-klasifikace), mezinárodní systém třídění léčiv, který spravuje Spolupracující centrum Světové zdravotnické or-

Tab. 1. Antiepileptika podle ATC klasifikace – skupina N03A

Podskupina	Označení	Látky registrované v ČR
N03AA	barbituráty a deriváty	fenobarbital (PB), primidon (PRM)
N03AB	hydantoináty	fenytoin (PHT)
N03AD	sukcinimidy	etosuximid (ESM)
N03AE	benzodiazepinové deriváty	klonazepam (CZP)*
N03AF	deriváty karboxamidu	karbamazepin (CBZ), rufinamid (RFM), eslikarbazepin (ESL)
N03AG	deriváty mastných kyselin	kyselina valproová (VPA), vigabatrin (VGB), tiagabin (TGB)
N03AX	jiná antiepileptika	sultiam (STM), lamotrigin (LTG), topiramát (TPM), gabapentin (GBP), levetiracetam (LEV), zonisamid (ZNS), pregabalin (PGB), stiripentol (STP), lakosamid (LCM), perampanel (PER), brivaracetam (BRV), cannabidiol (CBD)**

*v léčbě epileptických záchvatů se používají i jiné benzodiazepinové deriváty (diazepam, klobazam, midazolam), které jsou v ATC řazeny do skupiny anxiolytik (N05BA), případně hypnotik, sedativ (N05CD)

**v EU zatím není registrován

zdroj: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php

Schéma 3. Vývoj antiepileptik

				brivaracetam
				perampanel
				stiripentol
				eslikarbazepin
				lakosamid
				zonisamid
				rufinamid
				pregabalin
				tiagabin
		karbamazepin		gabapentin
		valproát		topiramát
		benzodiazepiny		vigabatrin
bromidy	fenobarbital	fenytoin	sultiam	lamotrigin
1850		1930		1990
				2010

ganizace pro metodologii statistiky léčiv (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), které sídlí v norském Oslo (Tab. 1).

Z pohledu historického lze AE dělit na „klasická“ (fenobarbital, primidon, fenytoin, etosuximid, karbamazepin, valproát a sultiam) a „nová“, která jsou v klinické praxi používána od devadesátých let 20. století (Schéma 3).

Z klinického pohledu je důležitější dělení podle mechanismu účinku. Lze rozlišit tři hlavní skupiny mechanismů účinku antiepileptik: **1. snížení presynaptické excitability a uvolňování neurotransmiterů**, **2. posílení GABA-ergní transmise** – a) prodloužené nebo častější otevření chloridového ionoforu v GABAA receptoru, b) inhibice degradace nebo transportu GABA ze synapse, **3. snížení post-**

synaptické excitability – ovlivnění AMPA nebo NMDA-receptoru. Skupinu první lze dále rozdělit na tři podskupiny podle přesnějšího mechanismu účinku – ovlivnění Na⁺-kanálu, Ca²⁺-kanálu (P/Q typ) nebo presynaptického vezikulárního proteinu 2 A (SV2A). Některá AE mají cíle vícečetné (kombinované) nebo jiné než výše uvedené (4). Znalost mechanismů účinku se významně uplatňuje při kombinaci AE v rámci tzv. racionální polyterapie, při které se doporučuje kombinovat léky působící odlišně. V roce 2018 byly publikovány dvě knihy, Farmakologie (nakladatelství Grada, editoři Švihovec J, Bultas J, et al.) a Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR (nakladatelství Panax, autorský kolektiv, šéfredaktor Suchopár J), ve kterých jsou AE věnovány samostatné kapitoly. Rozsah a zaměření článku nejsou vhodné k detailnímu

popisování jednotlivých AE, zájemce lze odkázat na tyto publikace.

Nejnoveji jsou na trhu dva léčivé přípravky, **perampanel a brivaracetam**.

Perampanel (PER) je derivát fenylbipyridiny-lu. Mechanismus jeho antikonvulzivního účinku spočívá v selektivní nekompetitivní antagonizaci glutamátových receptorů (AMPA) v postsynaptických neuronech. Po perorálním podání se prakticky úplně vstřebává. Extenzivně se biotransformuje v játrech oxidázou CYP3A4 na neúčinné metabolity, vylučuje se ve formě metabolitů převážně žlučí (70 %), částečně též močí (30 %). Biologický poločas je 105 hodin (při současném podání s induktory CYP3A4 se zkracuje na 25 hodin). Perampanel je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů se sekundární generalizací či bez ní nebo generalizovaných tonicko-klonických záchvatů u pacientů s genetickou/idiopatickou generalizovanou epilepsií u dospělých a dospívajících od 12 let věku. Z nežádoucích účinků se vyskytují ospalost, závratě, méně často nauzea, zvyšování tělesné hmotnosti, poruchy řeči, poruchy rovnováhy, ataxie, únava, podrážděnost až agresivita (především po podávání vyšších dávek), zlost, úzkost, zmatenost, zastřené vidění, diplopie. Jeho plazmatické koncentrace a účinek snižují fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a rifampicin. Počáteční denní dávka 2 mg se postupně zvyšuje o 2 mg až do dosažení optimální terapeutické odpovědi, obvyklá udržovací dávka je 4–8 mg denně, maximální denní dávka je 12 mg. Uvedené denní dávky se užívají 1x denně na noc. V roce 2017 byla publikována studie, ve které byl PER podáván jako první přídatná léčba u pacientů s fokální nebo genetickou/idiopatickou generalizovanou epilepsií, u kterých nebyla účinná monoterapie. Po jednom roce léčby užívalo PER 86,7 % pacientů, z toho bylo bez záchvatů fokálních 44,7 % a bez generalizovaných 63,2 % (5).

Brivaracetam (BRV), propylanalagon levetiracetamu, antiepileptikum se slabým až středně silným sedativním účinkem, zpravidla bez negativního vlivu na kognitivní funkce. Mechanismus jeho antikonvulzivního účinku není zcela objasněn, je pravděpodobně komplexní a spočívá ve vazbě na glykoprotein A2 synaptických vezikul (SVA2 glykoprotein) a následné modulaci uvolňování neurotransmiterů. Po perorálním podání se úplně vstřebává. Biotransformuje se v játrech (převážně hydrolýzou, částečně též oxidázou CYP2C19) na neúčinné metabolity a vylučuje se prakticky úplně

Tab. 2. Terapie epilepsie podle typu záchvatů

Typ záchvatu	Monoterapie 1. volba	Monoterapie 2. volba	Přídatná léčba
Fokální/BTCS	LEV, LTG	CBZ, ESL, GBP, LCM, TPM, VPA!, ZNS	BRV, CLB, PER, PGB
GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!	LEV, PER, ZNSŠ
Absence	ESM, LTG, VPA!	LEVŠ, TPMŠ	ZNSŠ
Myoklonické	LEVŠ, VPA!	LTG*Š	benzodiazepiny, LEV, TPMŠ, ZNSŠ

Poznámky:

VPA a CBZ doporučeno používat v retardovaných formách. Léky jsou řazeny abecedně. Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav, celkovou kondici nemocného a epileptický syndrom.

Vysvětlivky:

VPA! – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku.

Š léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas).

* ne u těžké myoklonické dětské epilepsie (SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy, syndrom Dravetové), může event. akcentovat myoklonie i u jiných syndromů.

Tab. 3. Volba antiepileptik podle typu epilepsie

Druh epilepsie	1. volba	2. Volba
Westův syndrom (WS)	Adrenokortikotropní hormon, VGB	LEV, TPM, VPA!
Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)	LTG, TPM, VPA!	CLB, felbamát, LEV, RFM, ketogenní dieta
Myoklonicko-astatická epilepsie (MAE)	BDZ, VPA!	ESM, kortikosteroidy, LTG, ketogenní dieta
Dravetové syndrom (SMEI)	CLB, VPA!	STP, ketogenní dieta
Dětské absence	ESM, VPA!	LTG
Juvenilní absence	LTG, VPA!	ESM, LEV, TPM, ZNS
Epilepsie pouze s GTCS	LEVŠ, LTG	TPM, VPA!, ZNS
Dětská s centrotemporálními hroty	STM	CBZ, GBP, VPA!
Landau-Kleffnerův (LKS) a syndrom s kontinualními hroty a vlnami ve spánku (CSWS)	Adrenokortikotropní hormon/kortikosteroidy, VPA!	benzodiazepiny, LEV, STM

Poznámky:

Léky jsou řazeny abecedně a lze zvolit jako první kterýkoli z nich. Léky 2. volby mohou být zvoleny jako lék 1. volby s ohledem na aktuální zdravotní stav a celkovou kondici nemocného. Léčba WS, LGS, SMEI a CSWS jen na specializovaných pracovištích.

Vysvětlivky:

VPA! – není lékem volby pro dívky a ženy ve fertilním věku.

Š léky nemají v ČR registrovanou indikaci pro daný typ záchvatu nebo monoterapii (nutné zdůvodnění a informovaný souhlas).

močí (90 % ve formě metabolitů). Biologický poločas je 9 hodin. Brivaracetam je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují ospalost a závratě; méně často nechutenství, nauzea, zvracení, zácpa, únava, celková slabost, nespavost, podrážděnost, úzkost, deprese. Zvyšuje plazmatické koncentrace fenytoinu a 10,11-epoxykarbamazepinu. Jeho plazmatické koncentrace snižují karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a rifampicin. Počáteční dávka je 25–50 mg 2x denně, v závislosti na terapeutické odpovědi a toleranci lze dávku postupně individuálně upravit v rozmezí 25–100 mg 2x denně. Při poruše funkce jater je doporučeno nepřekračovat počáteční dávku 25 mg 2x denně a maximální dávku 75 mg 2x denně. Brivaracetam je od uvedení na trh evropských zemí

používané, dobře snášené AE s 50 % respondérů. U pacientů s behaviorálními nežádoucími vedlejšími účinky při léčbě LEV lze zvážit změnu na BRV (6).

Volba antiepileptik a taktika jejich podávání

Léčba AE se zahajuje, pokud je diagnóza epilepsie jistá nebo vysoce pravděpodobná, rizika plynoucí z opakování záchvatu/ů převyšují rizika terapie, a pokud pacient souhlasí. U akutních symptomatických epileptických záchvatů není indikována dlouhodobá léčba AE, individuálně může být ale nezbytná krátkodobě. Specifickou situací představuje akutní (rescue) medikace v přednemocniční fázi podávaná laicky nebo zdravotníky a ve zdravotnických zařízeních. Další specifickou situací je léčba status epilepticus.

Cílem dlouhodobé léčby AE je, aby člověk s epilepsií mohl vést normální život (efektivita), bez záchvatů (účinnost) a s žádnými nebo tolerovatelnými nežádoucími vedlejšími účinky (snášenlivost). Dobrý výběr je individuálně přizpůsoben profilu pacienta, typu záchvatu/ů, typu epilepsie, je ovlivněn klinickou zkušeností lékaře, znalostí farmakodynamiky a farmakokinetiky LP a s výjimkou jasně stanovených situací legislativně limitován Souhrnem údajů o léčivém přípravku (SPC). Vodičkem pro výběr AE mohou být doporučení z roku 2017 publikovaná v Souboru minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií (https://www.epistop.cz/images/publikace/Epistandardy_2017_06_WEB.pdf) (Tab. 2 a Tab. 3) (7).

Léčba AE se vždy zahajuje monoterapií. Lepší tolerance lze u některých pacientů dosáhnout při zahájení nižšími dávkami a pomalejší titrací, než je doporučeno v SPC. Tento postup je možné zvolit, pokud pacient nemá ve vysoké frekvenci záchvaty závažného typu (s poruchou vědomí, s pády). Cílová udržovací terapeutická dávka je individuální a je nutné ji stanovit postupnou titrací. Optimální z hlediska compliance je co nejjednodušší schéma podávání, tedy v jedné či dvou denních dávkách. Otestování AE má svá pravidla. Záchvat spouštěný („provokovaný“) situací, které se nelze zcela vyvarovat – např. nevyspání, stres, menses, interkurentní infekce – se počítá jako selhání léčby. Záchvat při non-compliance (vynechání dávky/dávek léků a/nebo zjevném porušení režimových opatření) se za selhání léčby nepočítá. U přibližně 50 % pacientů dojde již po nasazení prvního AE ke kontrole záchvatů bez nežádoucích vedlejších účinků. V této fázi může být s výhodou stanovení plazmatické koncentrace AE při dosažení cílové dávce LP, aby ji bylo možné, v případě relapsu záchvatů nebo v klinických situacích, ve kterých očekáváme interakci s jinými LP nebo jiné ovlivnění farmakokinetiky podávaného AE, zkontrolovat a učinit vhodná opatření. U druhých 50 % pacientů se však dostat záchvaty pod kontrolu nepodaří a/nebo musí být lék předčasně vysazen pro idiosynkratickou reakci nebo jiný závažný nežádoucí účinek. Za adekvátní pokus z hlediska účinnosti lze považovat léčbu AE v dostatečné dávce (při nedostatečné účinnosti titrace až do maximální tolerované dávky, v případě možnosti stanovení plazmatické koncentrace

lze zdůvodnit i překročení SPC doporučené maximální denní dávky), po dostatečně dlouhou dobu (minimálně trojnásobná, než byl nejdelší interval mezi záchvaty před jejím zahájením).

V případě selhání prvního AE se volí monoterapie jiným, zejména při nežádoucích účincích nebo minimálním efektu prvního, tzv. alternativní nebo sekvenční monoterapie. Pokud je první AE dobře tolerované a má významnou účinnost, je možné již v této fázi zvažovat kombinaci dvou AE – polyterapii. Ta by měla být racionální – kombinace léků s různým mechanismem účinku, bez nárůstu nežádoucích účinků a nepříznivých farmakokinetických interakcí. Pacient, u něhož není dosaženo kontroly záchvatů pomocí dvou adekvátně zvolených a dostatečně dávkovaných AE v monoterapii či kombinované léčbě, je považován za farmakorezistentního. Část pacientů s farmakorezistentní epilepsií může mít zásadní prospěch z chirurgické léčby. Neurolog/epileptolog přistupuje k léčbě lidí s epilepsií komplexně. K úspěchu je důležitý terapeutický vztah lékař-pacient, monitorování léčby, zohlednění dalších vlivů na excitabilitu mozku – hormonálních profilů, komorbidit, poruch spánku, stresu, pohybové aktivity a psychosociálních faktorů.

Generická záměna antiepileptik

V průběhu dlouhodobého podávání AE považuje ČLPE v případě kompenzovaných pacientů záměnu jednotlivých přípravků – at již originálního léčiva za generikum či naopak, nebo záměnu jednotlivých generik navzájem – za jednoznačně nevhodný postup s rizikem závažného ohrožení zdraví, výjimečně i života pacientů. Při zahajování léčby vybraným AE lze jistě volit z dostupných přípravků originálních i generických.

Rescue medikace v epileptologii u dospívajících a dospělých

Kromě dlouhodobého, pravidelného podávání AE k dosažení víceméně konstantní koncentrace v krvi a mozku existují klinické situace, ve kterých potřebujeme akutně zastavit probíhající záchvat nebo podáním léčiva předejít jeho vzniku. Takovou situací jsou závažné generalizované tonicko-klonické záchvaty, které spontánně nekončí do 3–5 minut a hrozí rozvoj status epilepticus. U některých pacientů je z průběhu onemocnění známo, že pokud se vyskytne jeden

záchvat, vždy následují další, a pak je na místě podat LP po prvním záchvatu. U pacientů s fokální epilepsií může být dostatečně dlouhá aura, během které pacient, nebo někdo nablízku, může aplikovat LP a zabránit přechodu do FBTCs. Jsou speciální situace v životě lidí s epilepsií, ve kterých nelze čekat na spontánní ukončení záchvatu, ale je třeba se pokusit ukončit ho co nejrychleji, např. závažné záchvaty v graviditě, při jiném závažném onemocnění, v pooperačním období, v letadle. Ve všech zmíněných situacích je pro dospívající a dospělé v přednemocniční péči, kdy není přítomen zdravotník, ale první pomoc poskytuje poučený laik, optimální volbou aplikace bukalního midazolamu. Pokud dojde k záchvatu, který vyžaduje zastavení rescue medikací v přítomnosti RZS nebo ve zdravotnickém zařízení je možné zvolit parenterální aplikaci benzodiazepinů, a to diazepamem i.v. nebo midazolamem i.m.

Někteří lidé s epilepsií nevládají emočně vyjaté situace, mají strach, že dostanou záchvat v sociálně výjimečných situacích (maturita, zkouška, pohřeb apod.), při akutní nespavosti, v rámci jat leg. Tam lze pomoci podáním p. o. benzodiazepinu, jehož výběr záleží na farmakodynamických a farmakokinetických vlastnostech (clonazepam, diazepam, clobazam, midazolam, oxazepam).

Status epilepticus

Status epilepticus (SE) je stav způsobený buď selháním endogenních mechanismů odpovědných za ukončení záchvatu, nebo aktivací mechanismů, které vedou k abnormálně dlouho trvajícím záchvatům (déle než 5 minut u GTCS/FBTCs, déle než 10 minut u nekonvulzivního SE). Pokud záchvat trvá déle než 30 minut, může vést k ireverzibilnímu poškození mozku.

Rozlišuje se SE konvulzivní a nekonvulzivní. Podle klinických projevů a EEG nálezu se dělí na fokální a generalizovaný. Nekonvulzivní SE lze diagnostikovat pouze s pomocí EEG. Nejvyšší morbiditu a mortalitu má generalizovaný konvulzivní SE, proto musí být vždy léčen jako urgentní stav.

Většina záchvatů skončí spontánně do 5 minut, s delším trváním pravděpodobnost spontánního ukončení záchvatu klesá. Proto je nutné považovat každý konvulzivní záchvat trvající déle než 5 minut nebo opakující se záchvaty, mezi nimiž pacient nenabude vědomí, za časný status epilepticus. Za rozvinutý status epilepticus považujeme stav, kdy záchvat přetrvává i přes

adekvátní dávku BZD (většinou trvání delší než 30 minut). Při selhání další léčby je status označován jako refrakterní.

Podobně jako izolovaný záchvat může být epileptický status projevem akutního poškození mozku anebo příznakem epilepsie (např. první epileptický záchvat ve formě statu nebo dekompenzace po nevhodném vysazení léků).

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit zejména záchvaty neepileptické psychogenní, které mohou status napodobovat.

Algoritmus postupu u epileptického statu (zejména generalizovaného tonicko-klonického):

1. Zajistit a stabilizovat vitální funkce, zabránit hypoxii (poloha, oxygenace), základní vyšetření, zajistit žilní přístup, odebrat základní laboratoř včetně plazmatické koncentrace antiepileptik a event. toxikologii. Léčba event. hypoglykemie, u dospělých předtím podat 100 mg thiaminu.
2. Zastavit záchvatový projev – viz léčba.
3. Objasnit etiologii statu (včetně vyšetření CT, MR nebo likvoru) a léčit jej kauzálně.
4. Udržet rovnováhu vnitřního prostředí a včas léčit komplikace (hypotenze, arytmie, hypertermie). Antiedematózní terapie dle etiologie. Hospitalizace na JIP nebo ARO oddělení (pracoviště s možností řízené ventilace).

LITERATURA

1. Marušič P, Zárubová J. Antiepileptika. In: Farmakologie 2018. Grada Publishing. 228–242.
2. Marušič P, Ošlejšková H, Brázdil M, et al. Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurol. praxi* 2018; 19(1): 32–36.
3. Tan M, Boston R, Cook MJ, D'Souza WJ. Risk factors for injury in a community treated cohort of patients with epilepsy in Australia. *Epilepsia*. 2019 Feb; 5: 518–526.

5. K hodnocení účinnosti léčby při epileptickém statu je nutná EEG monitorace, zejména při statu nekonvulzivním nebo při léčbě medikamentózním kómatem (křeče mohou vymizet, i když status podle EEG dále pokračuje).
6. Zabránit recidivě záchvatů (včasné nasazení dlouhodobé perorální terapie, zpočátku do sondy) (7).

Léčba generalizovaného konvulzivního status epilepticus (u dospělých)

- **Časný (> 5 min.)**
 - Diazepam i.v. 10–20 mg (0,2 mg/kg/dosí) během 2 min., tuto dávku lze po 5 minutách opakovat. Diazepam 10 mg rektálně nebo midazolam 5–15 mg (0,15 mg/kg) i.m.
- **Rozvinutý**
 - PHT 20 mg/kg (rychlost 50 mg/min.). Monitorace TK a EKG! Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
 - VPA 30 mg/kg (rychlost 5 mg/kg/min). Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
 - LEV 40 mg/kg (rychlost 5 mg/kg/min). Při nedostatečném efektu přidat 5–10 mg/kg.
 - PB 20 mg/kg (rychlost 50 mg/min.).
 - Opakovat podání BDZ – dávka poloviční nebo stejná jako při předchozím podání. Monitorování vitálních funkcí!
- **Refrakterní**
 - Zajištění ventilace! Monitorace EEG!

- Thiopental bolus 2–7 mg/kg (rychlost do 50 mg/min.), kontinuální infuze obvykle 0,5–5 mg/kg/h (nezřídka více) s úpravou dle EEG (vzorec burst suppression).
- Midazolam bolus 0,2 mg/kg (rychlost 2 mg/min.), kontinuálně 0,05–0,2 mg/kg/h s monitorací EEG.
- Propofol bolus 1–2 mg/kg (rychlost 20 µg/kg/min.), poté dávka 30–200 µg/kg/min. (zvýšená opatrnost u dávek > 80 µg/kg/min.).

Poznámka: Aplikace léků je intravenózní, pokud není uvedeno jinak.

Budoucnost farmakoterapie epilepsií

Jsou vyvíjena a přicházejí na trh další AE, která mají být účinnější, bezpečnější. Některá jsou selektivně účinná u určité etiologie epilepsie. Pokud jsou příčinou epilepsie neuronální vývojové poruchy spojené s poruchou regulačních buněčných procesů prostřednictvím mTOR (the mammalian target of rapamycin), jako tuberózní skleróza, neurofibromatóza, fokální kortikální dysplázie, existují publikovaná data o účinnosti everolimu při farmakorezistentních záchvatech (8). Výzkum je zaměřen na hledání účinné antiepileptogenní léčby, která by nepotlačovala pouze jeden z projevů onemocnění (záchvaty), ale zabránila nebo zvrátila proces epileptogeneze a vedla k uzdravení mozku.

4. Marušič P, Zárubová J. Mechanismy účinku antiepileptik a jejich význam v klinické praxi. *Neurol. praxi* 2019; 20(2): 150–152.
5. Centellas MF. Effectiveness and tolerability of perampamel in adolescents and adults as a first add-on therapy. An observational multicentre study. 2017, 12. 71st Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Washington, DC, USA.
6. Villanueva V, López-González FJ, Mauri JA, et al. BRIVA-LIFE study group. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Acta Neurol Scand*. 2019 Apr; 139(4): 360–368.
7. Kolektiv autorů. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. *EpiStop* 2017.
8. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia*. 2018 Jun; 59(6): 1188–1197.

Lékové interakce často předepisovaných antidepressiv

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a.s., Praha

V tomto článku jsou popsány lékové interakce antidepressiv. Z potenciálně fatálních farmakodynamických interakcí je popsán serotoninový syndrom, jehož diagnóza je obtížná. Prodloužení QT intervalu je markerem zvýšeného rizika komorové tachykardie. Podávání SSRI a NSA zvyšuje riziko krvácení zejména z gastrointestinálního traktu. Z farmakodynamických interakcí článek upozorňuje na interakce CYP2D6. Řada antidepressiv a antipsychotik jsou substráty CYP2D6, přičemž paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin jsou inhibitory CYP2D6. Některé z interakcí jsou kontraindikované, u ostatních by měl lékař zvážit pro a proti a pacienty pečlivě sledovat.

Klíčová slova: antidepressiva, CYP2D6, serotoninový syndrom, prodloužení QT intervalu.

Drug-drug interactions of frequently prescribed antidepressants

This article describes drug-drug interactions of antidepressants. Potentially fatal pharmacodynamic interactions include serotonin syndrome, whose diagnosis is difficult. QT prolongation is a marker of increased risk of ventricular tachycardia. Administration of SSRIs and NSA increases the risk of bleeding, especially from GIT. From pharmacodynamic interactions, the article highlights interactions via CYP2D6. Many antidepressants and antipsychotics are CYP2D6 substrates, with paroxetine, fluoxetine and fluvoxamine being CYP2D6 inhibitors. Some of the interactions are contraindicated, in other cases doctor should consider pros and cons, and patients should be carefully monitored.

Key words: antidepressants, CYP2D6, serotonin syndrome, QT interval prolongation.

Úvod

Antidepressiva jsou důležitou lékovou skupinou, užívají se nejen k léčbě a sekundární prevenci deprese, ale i u úzkostných poruch. Vysoké spotřeby antidepressiv jsou v některých zemích kritizovány. Graf 1 ukazuje údaje o spotřebě antidepressiv (2015) ve vybraných zemích (1). Ve všech uvedených zemích se nejvíce předepisují selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (dále SSRI). Kromě SSRI (escitalopram, citalopram, sertralin a paroxetin) narůstají též spotřeby dalších antidepressiv, zejména venlafaxinu, mirtazapinu a trazodonu, který se někdy „off label“ pro svůj tlumivý efekt předepisuje při poruchách spánku. Tricyklická antidepressiva (TCA, např. amitriptylin) se již užívají minimálně, podobně jako inhibitory monoaminoxidázy (I-MAO).

Graf 2 ukazuje podrobnější strukturu spotřeby antidepressiv v ČR (data SÚKLu, rok 2017).

Při výběru antidepressiva je vhodné se řídit doporučenými postupy, např. dokumentem Deprese (2), který byl v roce 2018 aktualizován. Po započetí léčby je třeba pacienty pečlivě klinicky sledovat. Jak známo, účinek se dostavuje opožděně, až po několika týdnech. Doporučuje se vždy informovat pacienty, že nemohou očekávat efekt v krátké době po zahájení terapie. Pokud se během 3–4 týdnů nedostaví zřetelné zlepšení, je nutné pátrat po možných příčinách selhání takové terapie, kterými může být nedostatečná adherence pacienta nebo příliš nízká dávka antidepressiva. V některých případech běžně doporučená dávka nestačí, protože dotyčný pacient má určitou (dosud neodhalenou)

genetickou odchylku a příslušný lék abnormálně rychle metabolizuje. Většina antidepressiv patří mezi substráty CYP2D6 (tj. metabolizují se cestou CYP2D6), přičemž zhruba 6 % naší populace jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 (3). Takovým pacientům je třeba podávat vyšší dávky léků, které jsou substráty CYP2D6. U některých ultrarychlých metabolizátorů se ani zvýšením dávky nepodaří dosáhnout potřebných plazmatických koncentrací takových léků (včetně antidepressiv) a pak je třeba zvolit antidepressivum, které není substrátem CYP2D6. Laboratoře vyšetření genetického polymorfismu CYP2D6 běžně nabízí za úhradu pacientem, např. VFN v Praze (4), neboť v seznamu výkonů hrazených VZP jsou zatím uvedeny pouze vyšetření CYP2C9 a CYP2C19. Vyšetření genetického polymorfismu CYP2D6

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

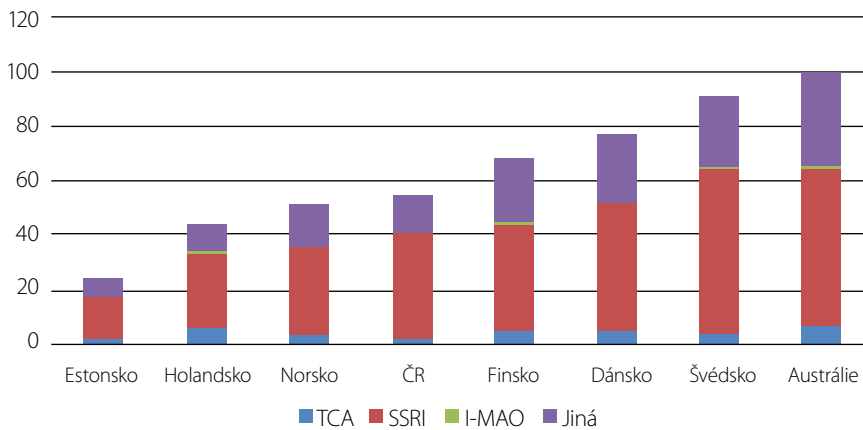
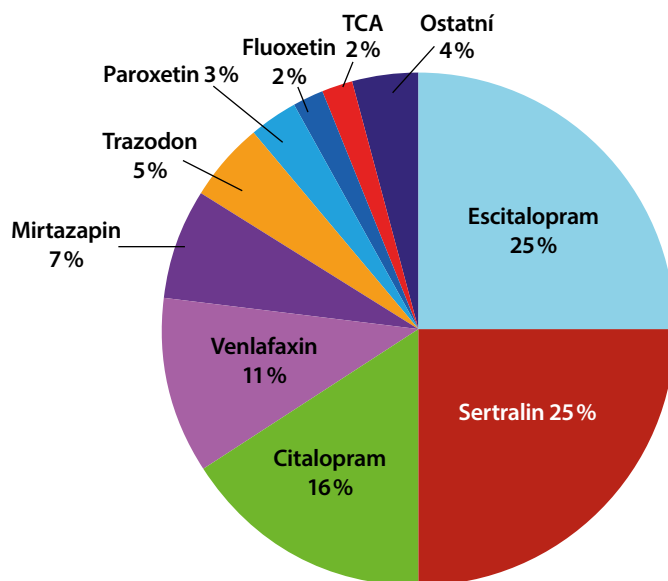
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz

DrugAgency, a.s., Praha, Klokotská 833/1a, 148 00 Praha

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(2): 36–43

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2019

Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2019

Graf 1. Spotřeba antidepresiv v ČR a vybraných zemích (DDD/TID)**Graf 2.** Podíl jednotlivých látek na spotřebě antidepresiv v ČR v roce 2017

pochopitelně též odhalí i pomalé metabolizátory CYP2D6 (cca 7 % naší populace (29)), u nichž lze naopak očekávat vyšší plazmatické koncentrace antidepresiv a tedy i vyšší výskyt nežádoucích účinků, včetně zvýšení rizika vzniku serotoninového syndromu. K nežádoucím účinkům dochází častěji při současném podávání interagujících léčiv, přičemž v případě ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6 jsou obvykle tyto lékové interakce závažnější než v případě metabolizátorů intermedialních či pomalých.

Lékové interakce se rozdělují na **interakce farmakokinetické**, při nichž dochází ke snížení nebo ke zvýšení plazmatických koncentrací daného léčiva, a lékové **interakce farmakodynamické**, kdy dochází ke změně účinku jinými mechanismy. V některých případech se mechanismy lékových interakcí kombinují (viz níže). Lékovou interakci nelze považovat za „černou tečku“ na štítě předepisujícího lékaře. Klinický význam lékových interakcí je různý a podílí se na něm i genetické vybavení konkrétního pacienta.

Pokud není předepsaná kombinace léků kontraindikovaná (kdy je třeba se takového podávání v naprosté většině případů vyvarovat), je nutno zvážit přínosy a rizika jednoho i druhého léku. Unáhlené vysazení potřebného léku by prodloužilo utrpení, které pacientům deprese přináší. Mějme také na paměti, že deprese patří k nemocem, které mohou pacienta usmrtit, zvláště když tato nemoc není dostatečně účinně léčena.

Farmakodynamické lékové interakce antidepresiv

Jednotlivá antidepresiva mají určité nežádoucí účinky (NÚ) (např. anticholinergní, serotoninergní, některá i proarytmogenní ve smyslu prodloužení QT, atd.). Tyto účinky se mohou dostavit i při podávání samotného antidepresiva, častěji však takové NÚ pozorujeme v případě kombinací dvou nebo více léků, které takový nežádoucí účinek mohou též generovat. Existují i další NÚ, které mohou být potencovány, například nárůst tlumivého účinku, hypotenze, a jiné.

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom (SSy) je potenciálně život ohrožující situace způsobená zvýšením serotoninergní aktivity v centrálním nervovém systému, jak uvádí Farmakoterapeutická informace SÚKL (5). SSy vzniká v souvislosti s užívanou léčbou, zejména s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Serotoninový syndrom není idiosynkratickou lékovou reakcí, ale (víceměně) předvídatelným následkem vystupňované serotoninergní aktivity CNS a zvýšené citlivosti periferních serotoninových receptorů. Proto někteří autoři upřednostňují použití termínu serotoninová toxicita, který lépe vystihuje, že se jedná o formu intoxikace. Vyskytuje se ve všech věkových skupinách, v roce 2004 v USA (5) zaznamenali 8 187 případů středně těžkých až těžkých případů serotoninové intoxikace, z toho 103 pacientů na takovou příhodu zemřelo.

SSy se projevuje poruchou tří systémů (6):

- Zvýšení neuromuskulární dráždivosti: Svalová rigidita, třes, hyperreflexie, myoklonus
- Zvýšená činnost vegetativního nervstva: Hypertermie, pocení, tachykardie, flush (zčervenání kůže), průjem
- Porucha duševních funkcí: zmatenost, agitovanost, anxieta, delirium, halucinace, ospalost, koma

SSy může být vyvolán zvýšením syntézy nebo uvolňování serotoninu, snížením zpětného vychytávání serotoninu, snížením metabolizace serotoninu nebo přímým serotoninergním působením léku na serotoninové receptory. Současně podávání dvou nebo více léků, které mohou SSy způsobit, zvyšuje riziko SSy. Obrázek 1 obsahuje seznam léků, které SSy mohou vyvolat, respektive k němu přispět. Seznam nelze považovat za kompletní, k serotoninovému syndromu mohou přispět nebo jej vyvolat i další léky (7) nebo rostlinné produkty, např. Rozchodnice růžová (8).

Každá kombinace dvou nebo více léků uvedených na obrázku 1 zvyšuje nebezpečí vzniku SSy. Například Taylor, et al. (9) prokázali, že při kombinaci antibiotika linezolidu (které též působí jako neselektivní IMAO) a SSRI nebo venlafaxinu došlo ke vzniku SSy u 4 % pacientů. Riziková je i kombinace SSRI (nebo venlafaxinu) a tramadolu. Nejvíce rizikové je spolu s tramadolem předepisovat paroxetin nebo fluoxetin,

Tab. 1. Nejvíce rizikové léky, které samy o sobě mohou vyvolat arytmiu TdP, podle CredibleMeds (14)

Antiarytmika	amiodaron dronedaron sotalol
Makrolidová ATB	klarithromycin azithromycin roxithromycin
Fluorochinolonová ATB	moxifloxacin ciprofloxacin levofloxacin
Antipsychotika	chlompromazin levomepromazin haloperidol droperidol sulpirid
SSRI	citalopram escitalopram
Ostatní	domperidon ondansetron cilostazol flukonazol vandetanib anagrelid oxid arsenitý sevofluran propofol donepezil methadon pentamidin

neboť tato SSRI (kromě serotonergního působení) jsou silné inhibitory CYP2D6. Inhibice CYP2D6 brzdí metabolizaci tramadolu na jeho účinný metabolit, a tak snižuje jeho analgetické účinky. Pacient pak zvyšuje dávky tramadolu, což ještě více zvyšuje riziko vzniku SSy, neboť ten je způsoben samotným tramadolem a nikoliv jeho analgeticky účinným metabolitem. Kromě toho se plazmatické koncentrace tramadolu zvyšují (viz níže). Podobně zvýšené riziko vzniku SSRI je u pomalých metabolizátorů CYP2D6, kterých je v naší populaci cca 7–10 % (viz výše). Bez provedení genetického testování na genetický polymorfismus CYP2D6 však takového pacienta neodhalíme.

Jak již bylo uvedeno je diagnostika SSy obtížná, neboť neexistuje žádný laboratorní test, který by SSy potvrdil nebo vyloučil. Attar-Herzberg, et al. publikovali sérii sedmi kazuistik pacientů se SSy (10), kdy se na jeho vzniku vždy podílely SSRI nebo venlafaxin. Ani v jednom případě přijímající lékař SSy nerozpoznal, správná diagnóza byla učiněna až následně v průběhu hospitalizace. V současné době se při diagnostice doporučuje užít tzv. Hunterova kritéria, validovaná autory

Obr. 1. Léky, které mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu

Antidepresiva a stabilizátory nálady SSRI: fluoxetin, citopram, paroxetin, setralin, fluvoxamin, escitalopram Inhibitory MAO (např. moklobemid, selegilin) SNRI: např. venlafaxin Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin) Trazodon (blokádu serotoninových receptorů 2A), mirtazapin, lithium, buspiron, třezalka	Opioidy fentanyl, tramadol, pethidin, dextromethorfan	Antimigrenika triptany (např. sumatriptan), karbamazepin, kyselina valproová
	Antiemetika metoklopramid, ondansetron, dolasetron	Amfetaminové deriváty sibutramin, methamfetamin, „extáze“
	Další látky linezolid, 5-hydroxytryptofan, kokain, vzácně snad i risperidon, olanzapin a klozapin	

Dunkley, et al., 2003 (11). Podle nich má být přítomen alespoň jeden z následujících příznaků (respektive jejich kombinací), jestliže pacient užívá serotoninergní látky:

- spontánní svalový klonus
- indukovatelný klonus s agitací nebo pocením
- okulární klonus s agitací nebo pocením
- tremor a hyperreflexie
- hypertonie svalů, horečka nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus

Při podezření na SSy je třeba přerušit léčbu serotonergními léky a pacienta je nezbytné hospitalizovat, při odesílání pacienta nesmíme zapomenout přiložit informaci o lécích či jiných látkách, které pacient užívá. Léčba je symptomatická, kromě jiného se podávají benzodiazepiny, které tlumí agitaci i svalové křeče a cyproheptadin, který je antagonistou působícím nejen na H1-receptorech, ale i na řadě subtypů serotoninových receptorů. Důležitá je prevence SSy: pacienti užívající rizikové léky (včetně SSRI, viz obrázek 1) by měli být vždy poučeni o možných nežádoucích účincích včetně projevů serotoninové toxicity a také o možných lékových interakcích včetně nepříznivého působení třezalky tečkované (Hypericum perforatum).

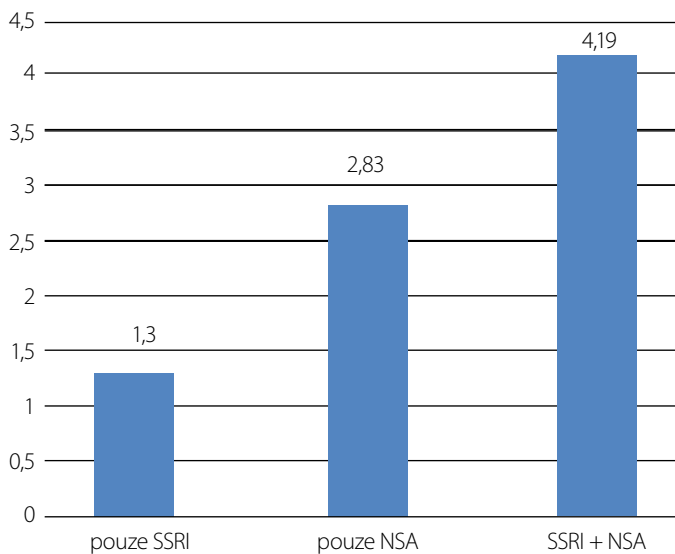
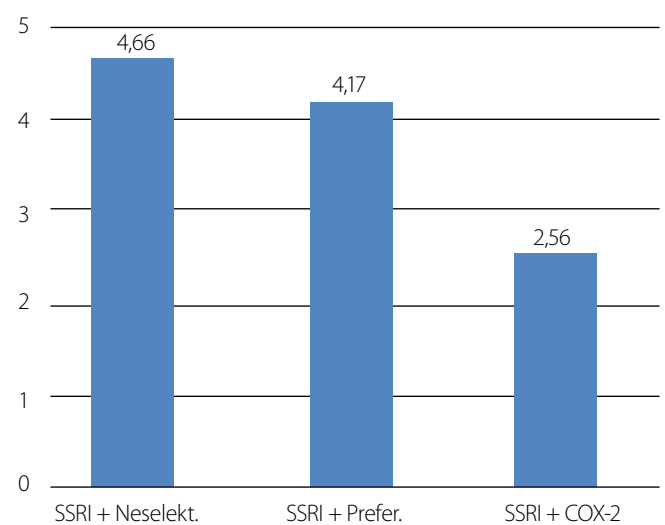
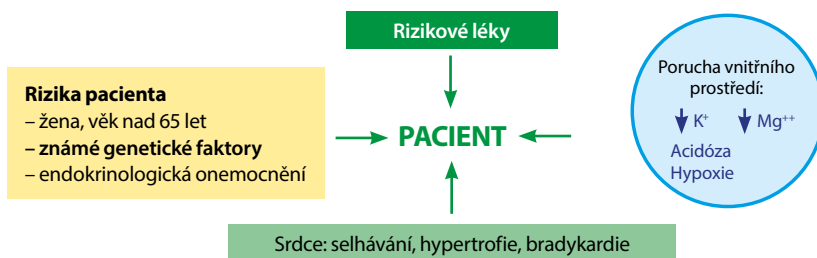
Prodloužení intervalu QT

Je všeobecně známo, že prodloužení intervalu QT na EKG křivce je důležitým markerem zvýšeného rizika pro vznik potenciálně fatální komorové arytmiie torsade de pointes (TdP), viz např. (12). Takové prodloužení samo o sobě nepůsobí žádné hemodynamické poruchy cirkulace, ale při arytmiu TdP srdce přestává fungovat jako pumpa. Nejprve pacient pocítí závrať nebo za-

tmění před očima, ale pokud běh arytmiie trvá několik sekund, pacient kolabuje a ztrácí vědomí. Pokud arytmiie přetrvává několik minut, dochází k trvalému poškození mozku z hypoxie a k úmrtí. Na arytmiu je třeba pomyslet u jakýchkoli krátkodobých ztrát vědomí, jakkoli je pacient bagatelizuje. Žena ve věku 64 let (Digby, et al., 2010) užívala furosemid v dávkách 40 mg denně, domperidon v dávkách 10 mg denně, venlafaxin v dávkách 112,5 mg denně a omeprazol v dávkách 20 mg denně (13). Pozorovala sice občasné zatmění před očima, ale nevěnovala tomu pozornost. Během jednoho takového zatmění projela na křižovatce na červenou a způsobila dopravní nehodu, při které utrpěla poranění, pro které byla hospitalizována. Při příjmu byla zjištěna hypokalémie a hypomagnezémie, na EKG byl rytmus sinusový, interval QTc však 666 ms (!). EKG proto bylo nepřetržitě monitorováno, během prvé noci byly zaznamenány epizody arytmiie TdP. Byla zavedena zevní stimulace srdce a kalémie i magnezémie byly korigovány. Vyvolávající léky (domperidon, venlafaxin) byly vysazeny, během následujících 24 hodin došlo k normalizaci QTc intervalu a žádná další arytmiie se již nevyskytla.

Tak jako ve většině popsanych případů, i u zmíněné ženy byly běhy arytmiie TdP způsobeny souběhem různých rizikových faktorů:

- žena užívala domperidon, který patří k nejvíce rizikovým lékům z hlediska vzniku TdP (viz tabulka 1)
- žena užívala venlafaxin, který také může přispět k TdP; mezi takové „méně rizikové“ QT léky patří řada antipsychotik včetně risperidonu a olanzapinu, ostatní SSRI, tricyklická antidepresiva, trazodon, mirtazapin, lithium, azolová antimykotika, a další desítky léčivých látek (viz SPC příslušných přípravků)

Graf 3. Riziko krvácení z GIT při podávání SSRI, NSA a jejich kombinace, podle Helin-Salmivaara**Graf 4.** Riziko krvácení z GIT při současném podávání SSRI s NSA u různých typů NSA, podle Helin-Salmivaara**Obr. 2.** Arytmie TdP zpravidla vzniká kombinací jednotlivých vlivů

- žena trpěla hypokalémií a hypomagnezemií, což zřejmě souviselo s užíváním furosemidu

Tabulka 1 podává výčet nejvíce rizikových léků z hlediska vzniku arytmie TdP. Jsou mezi nimi i běžně užívaná léčiva z různých běžně předepisovaných skupin, jako jsou například antiarytmika (u nichž bylo riziko TdP rozpoznáno nejdříve), antidepresiva, antipsychotika, antiinfektiva, a další. V tabulce nejsou uvedeny všechny léky, které též mohou k TdP přispět (takových léčivých látek je v ČR přes osmdesát), mezi ně patří kromě jiného i některá další antipsychotika, jako je např. ziprasidon. Z důvodů rizika TdP bylo v minulých letech ukončeno obchodování řady účinných léčiv (např. cisaprid, terfenadin, astemizol).

Etiologie prodloužení QT a vzniku arytmie TdP je následující:

- Vrozená: Existují nejméně 4 různé syndromy vrozeného prodloužení QT (žádný z takových pacientů nesmí nikdy užívat léky s rizikem vzniku TdP!)
- Získaná: Podávání rizikových léků, hypertrofie levé komory srdeční, hypokalémie

a/nebo hypomagnezémie, bradykardie, poruchy štítné žlázy, ženské pohlaví, vrozené dispozice a další

Obrázek 2 ukazuje, že arytmie TdP zpravidla vzniká až při kombinaci jednotlivých rizikových faktorů.

Je zajímavé, že ani při souběhu více faktorů (včetně kombinace rizikových léků) není pozorováno prodloužení QTc intervalu ve všech případech, ale pouze cca u třetiny pacientů, a to zřejmě u těch, kteří pro arytmiu TdP mají určité skryté dispozice genetického charakteru. Identifikace takových dispozic však předem není možná. Pokud u určitého pacienta bylo v minulosti prodloužení QTc zaznamenáno (při jakékoli příležitosti), je třeba jej považovat za rizikového i do budoucna.

Poznámky k délce QT intervalu

Protože délka QT intervalu je fyziologicky ovlivněna tepovou frekvencí, je třeba délku QT určitým způsobem standardizovat, respektive korigovat. Taková standardizovaná délka QT je

označována zkratkou QTc. Typů korekcí je více, korekci automaticky kalkulují i samotné EKG přístroje. Za normální délku QTc se považují hodnoty do 400 ms. Za prodloužení je považováno prodloužení délky QTc během několika dní o 30 ms a za klinicky velmi významné o 60 ms, za horní hranici lze považovat délku QTc u mužů nad 450 ms a u žen nad 470 ms.

Doporučovaná opatření při podávání rizikových léků nebo jejich kombinací

- Pokud možno pořídit EKG křivku a stanovit plazmatické koncentrace kalia (a event. i magnézia) před nasazením rizikových léků a několik dní poté, kdy lze předpokládat ustálení plazmatických koncentrací léků; nelze-li vyloučit renální insuficienci, doporučuje se vyšetřit i plazmatické koncentrace kreatininu
- U rizikových léků je třeba začít s nižší dávkou, která pak má být jen pozvolna zvyšována (je-li to možné)
- Při ztrátách elektrolytů (průjem, zvracení, nasazení diuretik nebo zvýšení jejich dávkoy...) je třeba monitorovat kalémii a eventuálně i magnéziemii
- Při zjištění délky QTc nad 500 ms se doporučuje vysadit všechny rizikové léky a případně preventivně aplikovat magnézium sulfuricum
- Při zahájení podávání rizikové medikace je vhodné pátrat po palpaticích, závratích a jiných možných příznacích synkop

Je třeba upozornit, že některé kombinace léků, které prodloužují interval QT, jsou **kontrain-**

dikované, a to například kombinace **citalopramu** s antiarytmiky třídy Ia a III, s domperidonem, moxifloxacinem, linezolidem, chlorpromazinem, levomepromazinem, flufenazinem, haloperidolem, droperidolem, imipraminem, klomipraminem, amitriptylinem, nortriptylinem a s moklobemidem. Podobně je tomu v případě escitalopramu. K tomu je třeba doplnit, že kombinace výše uvedených léků představují postup off-label, tj. v rozporu s textem Souhrnu údajů o přípravku, a lékař má v takovém případě hmotně-právní odpovědnost za případné následky.

Krvácivé příhody

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu inhibují jeho vychytávání nejen na nervových zakončeních, ale též v krvi a snižují tak aktivitu trombocytů. Trombocyty totiž k agregaci potřebují serotonin, ale nejsou schopny jej syntetizovat, proto jej musí vychytávat z krve. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu tedy působí jako (slabá) antiagregancia. Současné podávání SSRI a nesteroidních antirevmatik (NSA) prokazatelně zvyšuje riziko krvácení do GIT na cca dvojnásobek (15), viz graf 3, podobné riziko se předpokládá i u venlafaxinu a duloxetinu (což jsou inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu). Titíž autoři prokázali, že při interakci SSRI-NSA podávání COX-2 selektivních NSA (např. celecoxib, parecoxib, etorikoxib) je méně rizikové oproti neselektivním NSA (graf 4). Úhrada COX-2 selektivních NSA v perorálních formách je však vázána pouze na preskripci revmatologa nebo ortopeda. Optimální by bylo takové kombinaci SSRI a NSA předejít a dát přednost jiným analgetikům, jako je paracetamol a zřejmě i metamizol, nebo, je-li nutné SSRI a NSA současně podávat, chránit žaludeční sliznici např. PPI (omeprazol, pantoprazol, atd.). Autoři de Abajo, et al., 2008 (16) potvrdili výše uvedenou interakci SSRI-NSA a prokázali vyšší frekvenci krvácivé příhody GIT také u pacientů užívajících inhibitory selektivního vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), jako je například venlafaxin, a to 2,9krát (1,5–5,6 na 95% hladině spolehlivosti). Současné podávání SSRI nebo SNRI a systémových kortikosteroidů zvýšilo riziko krvácivé příhody 4krát (1,3–12,3 na 95 % hladině spolehlivosti).

Též při kombinaci SSRI a kyseliny acetylsalicylové (včetně nízkých, antiagregačních dávek) lze předpokládat zvýšené riziko krvácení.

Kombinace SSRI/SNRI s warfarinem zvyšuje riziko krvácivé příhody 3krát a podobný efekt lze očekávat i u DOAC (dříve NOAC), tedy u dabigatranu, rivaroxabanu, apixabanu a edoxabanu.

Potenciace anticholinergních účinků

Anticholinergní nežádoucí účinky lze rozdělit na periferní (zácpa, sucho v ústech, atd.) a na centrální, ke kterým patří delirium a demence, jejíž vznik je často plíživý, a proto obtížně rozpoznatelný. Je prokázáno, že při podávání více léků s anticholinergním působením dochází k potenciaci takových NÚ, což je významné zejména pro vznik demence (17). Je všeobecně známo, že anticholinergní působení mají TCA, méně se ví, že takto působí i paroxetin. Tyto léky by pokud možno neměly být kombinovány s jinými centrálně působícími anticholinergními léky, jako jsou neuroleptika, olanzapin, klozapin, quetiapin, hydroxyzin a sedativní antihistaminika (např. promethazin). Také močová spasmolytika jsou zařazena do skupiny léků, u nichž bylo prokázáno centrální anticholinergní působení, snad s výjimkou trospia, které při neporušené hematoencefalické bariéře do CNS neproniká (18). Mezi léky s prokázaným periferním (ale nikoliv centrálním) anticholinergním působením patří karbamazepin, amantadin, levomepromazin a cyproheptadin. Vyšší riziko demence existuje u seniorů a u pacientů s již existující poruchou funkce mozku.

Hyponatremie způsobená léky

Již dlouho je známo, že hypotonická hyponatremie může být vyvolána léky, ale teprve nedávno bylo zjištěno, že taková příhoda není nijak vzácná. Rozpoznání hyponatremie může být v ambulantní praxi obtížné, pacienti si stěžují na slabost, nauzeu, zvracení, bolesti hlavy, mohou mít psychotické příznaky, poruchu vědomí, křeče, a může se vyvinout koma. Ve studii u 404 pacientů (Sheikh-Taha, et al., 2017) přijatých na kardiologickou jednotku intenzivní péče byla tato příhoda zjištěna u 29,7 % pacientů (19). Příčinou bylo podávání diuretik, SSRI, SNRI a antipsychotik. Rizikovou skupinou byli seniori, dvě třetiny z nich souběžně užívaly 10 léků a více. Autoři Lu, et al., 2017 (20) upozornili na zvýšené riziko hyponatremie především u karbamazepinu a dále kyseliny valproové, lamotriginu, levetiracetamu a gabapentinu. Wang, et al., 2018 (21) popisují případ muže ve věku 78

let, který byl pro herpetickou neuralgii léčen gabapentinem vytitrovaným až do 300 mg 3krát denně. Po dvou týdnech bylo zahájeno podávání duloxetinu 60 mg denně. Již dva dny po změně terapie začal pacient pociťovat slabost, byl letargický a byly zjištěny i určité známky deliria. Plazmatické koncentrace natria byly 125 mmol/l (norma 132–145 mmol/l), plazmatické koncentrace chloridů 89 mmol/l (norma 90–108 mmol/l), osmolalita séra 254 mosm/l. Podávání duloxetinu bylo ukončeno, minerály byly suplementovány, příjem vody byl snížen; za týden hodnoty mineralogramu dosáhly normálních hodnot. Autoři zjistili 13 dalších kazuistik, kdy byla u pacientů léčených duloxetinem zjištěna klinicky významná hyponatremie, dva z nich byli současně léčeni i gabapentinem a jeden pregabalinem. Yoon, et al., 2016 (22) popisují 266 pacientů s hyponatremií, která byla u 93 z nich způsobena thiazidovými diuretiky, u 83 z nich psychotropními léky a u 90 z nich kombinací léků obou skupin. U pacientů s kombinací léků trvalo významně delší dobu, než se podařilo hyponatremii korigovat.

Farmakokinetické lékové interakce antidepresiv

Vliv jiných léků na antidepresiva

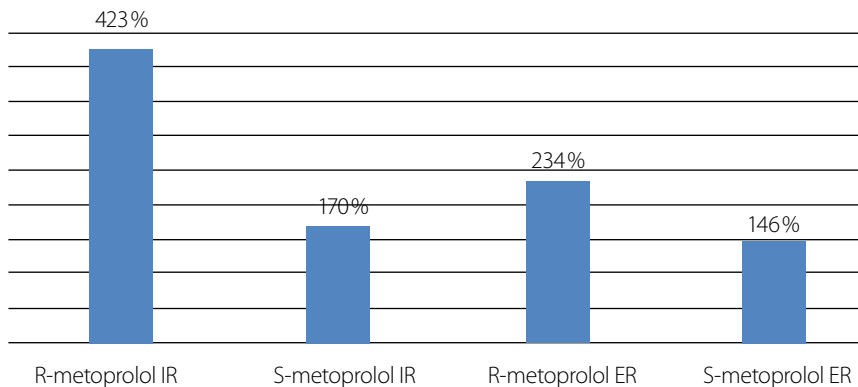
Prakticky všechna antidepresiva jsou metabolizována cestou CYP2D6, a proto jejich plazmatické koncentrace zvyšují léky, které inhibují CYP2D6. Silnými inhibitory CYP2D6, které jsou schopny zvyšovat plazmatické koncentrace citlivých substrátů na více než pětinašobek, jsou například fluoxetin nebo paroxetin, viz tabulka 2. Středně silnými inhibitory CYP2D6, které jsou schopny zvyšovat plazmatické koncentrace dvoj- až pětinásobně, jsou například amiodaron nebo haloperidol. Na rozdíl od jiných isoenzymů cytochromu P450 (např. CYP3A4) se v běžné praxi nevyskytují léky, které by metabolizaci na CYP2D6 indukovaly. Někteří pacienti jsou nositeli genetické odchylky, která spočívá ve statutu ultrarychlého metabolizátora, a proto tyto pacienti v případě substrátů CYP2D6 potřebují vyšší dávky takových léků, aby se očekávaný účinek dostavil (viz výše).

Z výše uvedeného vyplývá, že například podávání amiodaronu (např. Cordarone) může zvýšit plazmatické koncentrace řady antidepresiv. Kromě toho je známo, že se potencují účinky těchto léků na prodloužení QT

Tab. 2. Léky, které jsou substráty a/nebo inhibitory CYP2D6, podle Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019 (23)

Substráty CYP2D6	antidepresiva	amitriptylin, nortriptylin, imipramin, paroxetin a další SSRI, mirtazapin, venlafaxin
	antipsychotika	chlorpromazin, aripiprazol, zyklohexidol, haloperidol, risperidon, thioridazin
	beta-blokátory	metoprolol, betaxolol, nebivolol, karvedilol (a do jisté míry i bisoprolol)
	slabé opioidy*	tramadol, kodein, dextromethorfan
	jiné léky	promethazin, donepezil, tamoxifen, tolterodin
Silné inhibitory CYP2D6	fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin, chinidin	
Středně silné inhibitory CYP2D6	amiodaron, dronedaron, propafenon, fluvoxamin, moklobemid, levomepromazin, haloperidol, darifenacin, mirabegron, duloxetin, celecoxib, parecoxib a ritonavir	

* Tramadol a kodein samy o sobě nemají analgetický účinek, ten mají jen jejich účinné metabolity. Tyto účinné metabolity vznikají právě metabolizací tramadolu, respektive kodeinu, cestou CYP2D6. Pokud dochází k inhibici CYP2D6, vzniká méně účinného metabolitu a analgetický účinek tramadolu i kodeinu je obvykle snížen

Graf 5. Nárůst plazmatických koncentrací metoprololu po inhibici CYP2D6 způsobené paroxetinem, podle Stout

intervalu, což je důležité nejen u citalopramu a escitalopramu, ale také u tricyklických antidepresiv. Pokud příslušná kombinace není přímo kontraindikovaná (např. citalopram – viz výše), lze ji podávat za pečlivého sledování pacienta včetně EKG.

Z doporučeného postupu Deprese z roku 2018 (24) je zřejmé, že v případě neúspěchu monoterapie lze antidepresiva vzájemně kombinovat (str. 14, augmentace). I když o takové léčbě zpravidla rozhoduje psychiatr, neznamená to, že pacient praktického lékaře nevyhledá například pro příznaky NÚ (např. anticholinergních, nebo serotonergních, arytmie nebo jiné).

Vliv antidepresiv na jiné léky

U závažných případů psychiatři kombinují antidepresiva s antipsychotiky (např. SSRI s risperidonom nebo quetiapinem), viz Doporučené postupy psychiatrické péče IV (20), a to nejen u deprese, ale i u obsedantně kompulzivní poruchy (např. SSRI s haloperidolem). Kombinaci antidepresiva a atypického antipsychotika psychiatři indikují též u bipolární afektivní poruchy,

pokud selže jiná, méně riziková terapie. Bohužel fluoxetin, paroxetin i některá jiná antidepresiva (např. bupropion) mohou výrazně zvyšovat plazmatické koncentrace jiných léčiv, které jsou substráty CYP2D6, jako jsou např. některá antipsychotika (včetně haloperidolu a risperidonu). Sertralin je jen slabým inhibitorem CYP2D6 a citalopram, respektive escitalopram, inhibuje CYP2D6 pouze zanedbatelným způsobem. V některých případech lze předpokládat jak farmakokinetický, tak i farmakodynamický typ lékové interakce. Autoři Karki a Masood, 2003 (25) popsali případy dvou pacientů, kteří byli léčeni současně risperidonom a paroxetinem. Muži ve věku 86 let, který dlouhodobě užíval paroxetin v dávkách 10 mg denně, byl předepsán risperidon, a to ve velice nízkých, a tedy zdánlivě neškodných dávkách 0,25 mg dvakrát denně. Dotyčný muž začal být agitovaný a agresivní, proto mu byl současně předepsán i haloperidol 1 mg čtyřikrát denně. Psychiatrická symptomatologie se dále zhoršovala a tak byly dávky risperidonu zdvojnásobeny. Pacient tak užíval tři léky, které byly substráty CYP2D6, přičemž

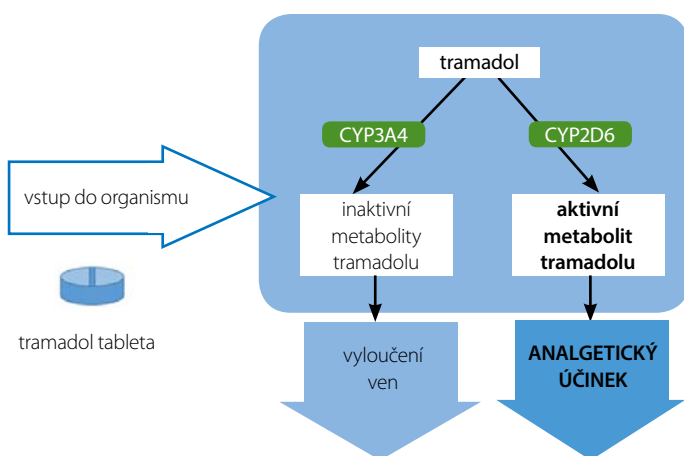
dva z nich byly současně inhibitory CYP2D6. Následně došlo k rozvoji „akutní psychózy“ provázené výrazným pocením, byla zjištěna tachykardie, svalová rigidita, zmatenost a později letargie, po pěti dnech pacient zemřel. Druhá kazuistika popisuje ženu ve věku 78 let, která užívala risperidon v dávkách 0,25 mg dvakrát denně a venlafaxin v dávkách 37,5 mg dvakrát denně. Poté byl venlafaxin nahrazen paroxetinem v dávkách 20 mg denně a dávky risperidonu byly zdvojnásobeny. Pacientka začala být agitovaná, zmatená, stěžovala si na závratě, poté došlo k rozvoji letargie, silně se potila. Byla zjištěna tachykardie a svalová rigidita, proto byl paroxetin vysazen a stav se během několika dní upravil. Pacientka následně užívala olanzapin v dávkách 2,5 mg denně a paroxetin v dávkách 20 mg denně bez nežádoucích příznaků. Ve studii Saito, et al., 2005 (26) byl při kombinaci paroxetinu s risperidonom zjištěn nárůst nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků vyvolaných vysokými plazmatickými koncentracemi risperidonu.

Paroxetin může samozřejmě zvyšovat plazmatické koncentrace i jiných substrátů CYP2D6, jako je metoprolol a většina ostatních β -blokátorů. Ve studii Stout, et al., 2011 (27) potvrdili, že po podání paroxetinu je nárůst plazmatických koncentrací substrátů CYP2D6 klinicky významný, což je patrné na grafu 5, kde jsou znázorněny nárůsty plochy pod křivkou plazmatických koncentrací metoprololu v neretardovaných lékových formách (IR) a ve formách retardovaných, respektive s prodlouženým uvolňováním (ER). Je tedy nezbytné, aby byl takový pacient pečlivě sledován a aby v případě potřeby byla dávka metoprololu upravena. Na grafu 5 vidíme, že k větším nárůstům dochází u R-metoprololu, který je méně kardioselektivní, takže se předávkování metoprololu může u citlivých osob (např. s CHOPN) projevit i bronchokonstrikcí.

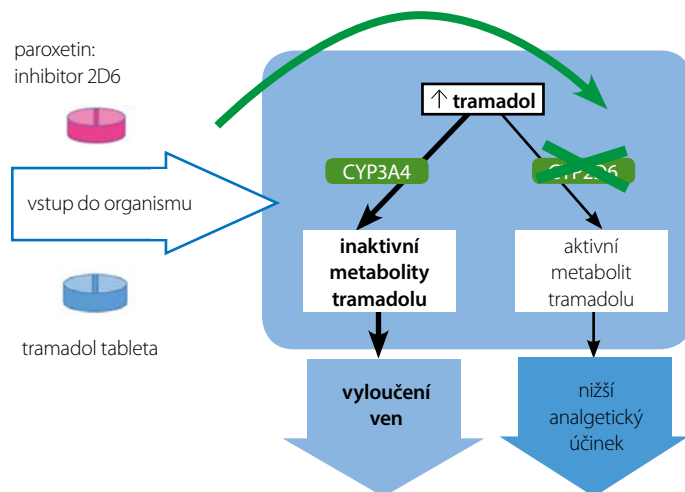
Interakce paroxetinu nebo fluoxetinu s tramadolem

Za analgetické působení tramadolu je zodpovědný především jeho aktivní metabolit O-demethyltramadol, který je hlavním nositelem účinku tramadolu (je agonistou MOR, tedy opioidních μ -receptorů), a který je vytvářen z tramadolu cestou CYP2D6. Paroxetin, respektive fluoxetin, inhibují zmíněnou metabolickou

Obr. 3. Metabolizace tramadolu u běžného pacienta: očekávaný účinek



Obr. 4. Metabolizace tramadolu při inhibici CYP2D6 paroxetinem: více NÚ a nižší účinek



cestu a snižují tak analgetický účinek tramadolu. Obrázek 3 znázorňuje metabolizaci tramadolu u běžného pacienta, kterému není podáván žádný inhibitor CYP2D6. Obrázek 4 popisuje metabolizaci tramadolu u téhož pacienta, jemuž byl nasazen paroxetin.

Klinický význam této interakce dokládá studie autorů Laugesen, et al., 2005 (28), ve které byl 16 zdravým dobrovolníkům perorálně podáván paroxetin v dávkách 20 mg denně po dobu 3 dnů, přičemž třetí den byla podána jednorázová perorální dávka tramadolu ve výši 150 mg. Paroxetin zvýšil plazmatické koncentrace tramadolu zhruba o třetinu a snížil plazmatické koncentrace aktivního metabolitu O-demethyltramadolu zhruba na polovinu. Zároveň bylo prokázáno snížení analgetického účinku tramadolu. Lantz, et al. (29) popsal případy dvou pacientek ve věku 78 a 88 let, které byly léčeny paroxetinem v denních dávkách 10 mg, respektive 20 mg, u kterých byl nasazen tramadol v dávkách 50 mg třikrát, respektive čtyřikrát denně. Již během tří dnů se objevily příznaky serotoninového syndromu, a to zejména pocení, zvracení, závratě, zmatenost, agitovanost a nespavost. V obou případech bylo třeba tramadol i paroxetin vysadit, během následujících několika dní došlo k vymizení uvedených příznaků a obě pacientky dále bez problémů snášely paroxetin podávaný v původních dávkách. Serotoninový syndrom vznikl jednak zvýšením plazmatických koncentrací tramadolu a jednak proto, že jak paroxetin, tak i tramadol působí serotonergně a tyto nežádoucí účinky se vzájemně sčítají. Tak jako u jiných interakcí i zde může řada pacientů takovou rizikovou kombinaci snášet bez jakýchkoli potíží, neboť po inhibici jednoho enzymu je lék

dostatečně metabolizován enzymem druhým, v tomto případě je to CYP3A4. Pokud však je zahájena terapie dalším lékem, který CYP3A4 inhibuje (např. klarithromycin, verapamil, nebo některé z azolových antimikotik), interakce se může neočekávaně projevit a pacienta výrazně poškodit.

Kombinace paroxetinu nebo fluoxetinu s kodeinem může vést ke snížení jeho analgetického účinku. Při podávání takových kombinací je třeba s takovou reakcí počítat, což se týká nejen samotného kodeinu, ale i složených analgetik, která kodein obsahují, jako jsou Korylan, Talvosilen, Ultracod, Spasmopan a Panadol Ultra.

Lékové interakce fluvoxaminu

Fluvoxamin je méně předepisovaný SSRI, který je nejen středně silným inhibitorem CYP2D6 (a tedy působí podobné interakce jako paroxetin nebo fluoxetin, i když menší závažnosti), ale je též silným inhibitorem CYP1A2 a CYP2C19. Cestou CYP1A2 se metabolizují kofein, teofylin, duloxetin, tizanidin, klozapin a olanzapin. Autoři de Jong, et al., 2001 (30) popsal kazuistiku ženy ve věku 21 let se schizofrenií a sekundární depresí, které byl podáván olanzapin v dávkách 20 mg a fluvoxamin v dávkách 150 mg denně, což způsobilo třes rukou a svalovou rigiditu a byla zjištěna mydriáza. Po nahrazení fluvoxaminu paroxetinem (který není inhibitorem CYP1A2) klesly plazmatické koncentrace olanzapinu ze 70 µg/l na 22 µg/l, přičemž třes a další NÚ olanzapinu vymizely (terapeutické rozmezí 9,3–20,4 µg/l). Několik klinických studií následně potvrdilo klinický význam této interak-

ce, např. Weigmann, et al., 2001 (31). Sperber v roce 1991 (32) popsal kazuistiku chlapce ve věku 11 let s astmatem, který byl dlouhodobě léčen teofylinem v lékových formách s prodlouženým uvolňováním. Léčba byla po dobu řady let dobře tolerována do té doby, než byl nasazen fluvoxamin 50 mg denně. Chlapce začaly trápit kruté bolesti hlavy, dostavila se únava a začal zvracet. Bylo vysloveno podezření na předávkování teofylinem, vyšetření potvrdilo zvýšení plazmatických koncentrací teofylinu téměř na dvojnásobek původních hodnot. Fluvoxamin má farmakodynamické interakce podobné jako jiná antidepresiva, např. potenciaci účinků antikoagulancií (viz výše), což je u warfarinu zřejmě zvýrazněno tím, že fluvoxamin inhibuje jeho metabolizaci na CYP2C9.

Závěr

Antidepresiva zmírňují utrpení pacientů, ale při současném podávání s interagujícími léky mohou zdraví pacientů také ohrozit. Kontraindikovaným kombinacím je třeba se vyhýbat, je-li to možné, u ostatních je třeba zvážit pro a proti a pacienty pečlivě sledovat. Nejvíce nebezpečné jsou ty interakce, o nichž předepisující lékař neví nebo jejichž příznaky nezná. V neposlední řadě bezpečí pacienta závisí i na správné komunikaci mezi praktickým lékařem, psychiatrem a lékárníkem.

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

LITERATURA

1. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár O. Spotřeba antidepressiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia* 2016; 26(6): 560–566.
2. Raboch J, Červený R. Deprese, novelizace 2018. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, dostupné z: www.svl.cz
3. Slanař O, Drazd'áková M, Babiárová K, Pechandová K, Buzková H, Perlík F, Zima T. Genotyping of CYP2D6 and CYP2C19. *Cas Lek Cesk* 2007; 146: 708–711.
4. Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN, dostupné z: <https://ulbld.lf1.cuni.cz/seznam-lab-vysetreni?vysetreni=1374>
5. SÚKL: Farmakoterapeutické informace 2015, 1: dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/2015>
6. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med. praxi* 2014; 11(5): 226–230.
7. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015; 18: 395–400.
8. Maniscalco I, Toffol E, Giupponi G, Conca A. The interaction of *Rhodiola rosea* and antidepressants. A case report. *Neuropsychiatr* 2015; 29: 36–38.
9. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: A retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 180–187.
10. Attar-Herzberg D, Apel A, Gang N, et al. The serotonin syndrome: Initial misdiagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 367–370.
11. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003; 96: 635–642.
12. Prokeš M, Suchopár J. Proloužení intervalu QT způsobené léky. *Med. praxi* 2014; 11(1): 34–39.
13. Digby G, MacHaalany J, Malik P, et al. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiology Journal* 2010; 17: 184–188.
14. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [1. 3. 2018], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA, <https://www.crediblemeds.org/>
15. Helin-Salmivaara A, Huttunen T, Grönroos JM, et al. Risk of serious upper gastrointestinal events with concurrent use of NSAIDs and SSRI: a case-control study in the general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 403–408.
16. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxin therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 65(7): 795–803.
17. Gray SL, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern med* 2015; 175(3): 401–407.
18. Topinková E. Nežádoucí účinky antimuskarinik na centrální nervový systém. *Urol List* 2012; 10: 69–74.
19. Sheikh-Taha M, Dimassi H. Potentially inappropriate home medications among older patients with cardiovascular disease admitted to a cardiology service in USA. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17: 198.
20. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(1): 77–87.
21. Wang D, Lai J, Lu S, Huang M, et al. Rapid-onset hyponatremia and delirium following duloxetine treatment for postherpetic neuralgia: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97(46): e13178.
22. Yoon HJ, Lee KY, Sun IO. Clinical severity of drug-induced hyponatremia: thiazides vs. psychotropics. *Clin Nephrol*. 2016 Jun; 85(6): 321–325.
23. Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019, Elektronická publikace. Dostupné z: <http://lekoveinterakce.cz>
24. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, et al. Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče IV. 2014. [cit. 2019–01–16]. Dostupné z: https://psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf
25. Karki SD, Masood GR. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2003; 37(3): 388–391.
26. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol* 2005; 25(6): 527–532.
27. Stout SM, Nielsen J, Welage LS, et al. The influence of metoprolol dosage release formulation on the pharmacokinetic drug interactions with paroxetine. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 389–396.
28. Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS, et al. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the setereoselective O-demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(4): 312–323.
29. Lantz MS, Buchalter EN, Giambanco V. Serotonin syndrome following the administration of tramadol with paroxetine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 343–345.
30. de Jong J, Hoogenboom B, van Troostwijk LD, de Haan L. Interaction of olanzapine with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 2001; 155(2): 219–220.
31. Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*. 2001 Aug; 23(4): 410–413.
32. Sperber AD. Toxic interaction between fluvoxamine and sustained release theophylline in an 11-year-old boy. *Drug Saf* 1991; 6(6): 460–462.

NexoBrid™: nový preparát pro enzymatickou nekrolýzu u pacienta s termickým traumatem

Břetislav Lipový^{1,2}, Jakub Holoubek^{1,2}, Nikola Ševčíková¹, Filip Raška¹, Ivan Suchánek¹

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Odstranění nekrotické tkáně u pacientů s hlubokými popáleninami představuje jeden ze základních úkonů, které usnadňují následující fázový postup v hojení rány. Perzistující nekrotická tkáň v lůžku rány představuje excelentní růstové médium pro celou řadu potenciálně patogenních mikroorganismů. Dnes existuje několik možností odstranění této nekrózy. V kazuistice představujeme nejnovější metodu, jejímž mechanismem účinku je enzymatická nekrolýza, při které dojde k selektivnímu rozpuštění nekrotické tkáně s ponecháním viabilní spodiny.

Klíčová slova: popáleniny, enzymatická nekrolýza, NexoBrid™.

NexoBrid™: a novel agent for enzymatic necrolysis in a patient with thermal injury

Removal of necrotic tissue in patients with deep burns is one of the fundamental steps that facilitate the subsequent multi-phased process in wound healing. Persisting necrotic tissue in the wound bed represents an excellent growth medium for a number of potentially pathogenic microorganisms. Currently, there are several ways of removing this necrosis. The case report presents the latest method whose mechanism of action is enzymatic necrolysis, wherein selective dissolution of necrosis with preservation of viable underlying tissue occurs.

Key words: burns, enzymatic necrolysis, NexoBrid™.

Úvod

Popálení představuje z epidemiologického pohledu jeden z nejčastějších typů úrazu nejen v rozvojových, ale také v rozvinutých zemích. Mnozí popálení pacienti si nesou stigma v podobě jizev po celý život. Když v průběhu 60. let minulého století byla díky Zoře Janžekovičové zavedena do lokální terapie tzv. tangenciální nekrektomie s promptním uzávěrem vzniklého defektu dermo-epidermálním štěpem, došlo k dramatickému zvýšení šance na přežití zejména u pacientů, u kterých byla díky popálení prezentována nekrotická tkáň (1).

Odstranění devitalizované tkáně je důležité ze dvou základních důvodů. Tím prvním je usnadnění fázového postupu v hojení rány a tím druhým je poté redukce rizika rozvoje in-

fekční komplikace v oblasti popálené plochy („burn-wound infection/sepsis“) (2). Nekróza představuje excelentní růstové médium pro množení celé řady potenciálně patogenních mikroorganismů, které dále negativně ovlivňují správný postup v hojení rány, a navíc mohou při rozšíření lokálního procesu vést k rozvoji systémové infekce neboli sepse (3). Požadavky na samotnou nekrektomii se za poslední desetiletí nijak zásadně nezměnily. Mezi zásadní atributy úspěšného přístupu k nekrektomii patří selektivnost (tedy odlišení mezi nekrotickou a viabilní tkání), rychlost a efektivita.

Debridement je původně frankofonní název, který nemá jednoznačný ekvivalent v českém jazyce. Jedná se o postup, kterým se odstraňují z povrchu rány zbytky odumřelých tkání (debris

= zbytek) (4, 5). Ideální preparát pro debridement by měl splňovat následující podmínky a tedy být:

- **Bezpečný:** tj. bez lokálních i systémových vedlejších reakcí a pokud je to možné také bez doprovodného krvácení
- **Selektivní:** tedy odstranění pouze devitalizované tkáně, bez poškození okolní viabilní tkáně
- **Efektivní:** odstranění devitalizované tkáně, optimálně v rámci jedné aplikace
- **Rychlý:** časová náročnost na odstranění nekrózy se jeví jako zásadní parametr z pohledu minimalizace rizika rozvoje lokální i systémové infekce
- **Jednoduchý** v manipulaci, skladování, transferu a aplikaci
- **Levný**

NexoBrid™ je preparát, který způsobuje enzymatickou nekrolýzu nebo také debridement podle toho v jaké indikaci je u konkrétního pacienta použit. V kazuistice prezentujeme případ použití NexoBridu™ u mladého muže s hlubokými popáleninami dominantně se prezentujícími v oblasti obou horních končetin. Lokální stav byl komplikován cirkularitou popálenin v oblasti předloktí na obou končetinách. Za normálních okolností by si tento stav mohl vyžádat escharotomii (uvolňující nářez) v prevenci rozvoje tzv. „Burn-induced compartment syndrome (BICS)“ (6). Díky včasnému použití NexoBridu™ jsme escharotomii nemuseli provádět a plochy se nakonec zhojily spontánně.

Kazuistika

Anamnéza

Pacient se s ničím neléčí, dispenzarizace jen na spádovém pracovišti infekčního lékařství z důvodu splenektomie, kterou pacient podstoupil v roce 2012. Důvodem splenektomie byla auto-nehoda s následným krvácením do dutiny břišní a dále také frakturou žeber a pneumothoraxem.

Pacient je kuřák, udává asi 15 cigaret denně, alkohol dle vlastních slov neužívá.

Nynější onemocnění

K popálení došlo z důvodu vzplanutí a následnému výbuchu montážní pěny v uzavřené místnosti. Primárně nebyl nikde ošetřen, pouze doma popálené plochy chladil. Následující den pro progresi stavu ošetřen na spádové chirurgické ambulanci a z důvodu lokalizace a rozsahu popálení doporučena další terapie v popáleninovém centru.

Lokální obraz

Dominantní lokalizací popálení byly obě horní končetiny. Popáleniny byly cirkulární a jejich hloubka byla vstupně hodnocena jako gr. IIa–b. Dále byla popálenina lokalizovaná v oblasti obličeje, kde charakteru pouze zarudnutí. V oblasti horních dýchacích cest bez jednoznačných známek svědčících pro inhalační trauma. Celkový rozsah popálené plochy byl 11 % TBSA (Total Body Surface Area).

Terapie za hospitalizace

Vzhledem k cirkularitě popálených ploch jsme iniciálně zvažovali provedení escharotomie (uvolňujících nářezů) v prevenci kompromita-

ce perfuze krve směrem do periferie. Nicméně, i vzhledem k dobré spolupráci pacienta, jsme zvolili novou metodiku promptního a časného odstranění devitalizované tkáně pomocí enzymatického debridementu a nekrolýzy. Jako nejoptimálnější preparát, který je v současné době na českém trhu k dispozici, byl zvolen NexoBrid™.

Pro zajištění jeho maximální efektivity je zapotřebí několik více či méně specifických úkonů. Před samotnou aplikací preparátu je nutno minimálně po dobu 60 minut plochu navlhčit sterilním roztokem (fyziologický roztok, antiseptikum ev. jiné). Následně byl u pacienta aplikován samotný NexoBrid™. Ten je dodáván v balení ve dvou hmotnostech (2 g a 5 g). V každém balení je obsažen lyofilizovaný prášek spolu s gelem o hmotnosti 20 g, ev. 50 g v návaznosti na balení. Pro potřeby samotné aplikace se musí nejdříve obě komponenty promístit tak, aby vznikla homogenní struktura gelu, který se následně v tenké vrstvě aplikuje na samotnou nekrozu (obr. č. 1, 2).

Na okolí kožního defektu je aplikována např. vazelína z důvodu mechanické bariéry. Ošetřená plocha se poté uzavře v okluzivním krytí po dobu 4 hodin. Pouze takto je zajištěna požadovaná efektivita tohoto preparátu.

Po 4 hodinách došlo k odstranění okluzivního krytí spolu s gelem obsahující rozpuštěnou nekrozu (obr. č. 3).

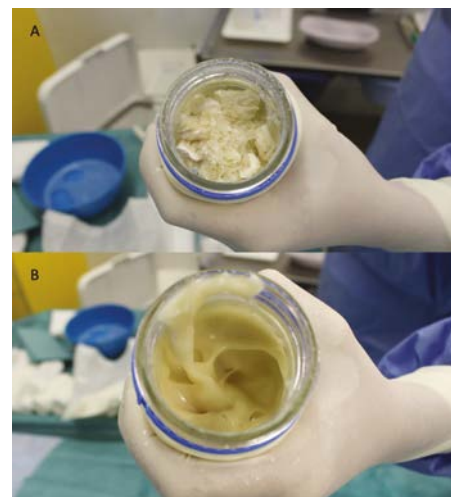
Zbývající detritus v lůžku rány byl šetrně mechanicky ošetřen a dále následovala fáze, která je dle výrobce důležitá z pohledu stabilizace obnažené dermis, kdy se do defektu opět aplikuje navlhčený mul se sterilním roztokem – tzv. „moisturizing

period“ po dobu dvou hodin. Po této době se na defekt dále nanese krytí dle zvyklosti jednotlivých pracovišť v rámci podpory diferenciací a proliferace keratinocytů (konzervativní uzávěr rány).

Je nutno poznamenat, že klíčovým faktorem nejen v rámci aplikace NexoBridu™ je dostatečná analgetizace. Zejména při samotné manipulaci, tedy aplikaci a následnému odstranění, se jedná o proces bolestivý. V rámci enzymatické nekrolýzy je na naší klinice zaveden analgetický protokol, který byl aplikován také u pacienta. Půl hodiny před aplikací NexoBridu™ byl pacientovi podán pyritramid v dávce 15 mg i.m., doplněn o 2,5 g metamizolu i.v. a po 4 hodinách byl podán paracetamol v dávce 1 g.

V indikaci po enzymatické nekrolýze se v rámci našeho pracoviště osvědčily biologické kryty (alogenní či xenogenní) v rámci systema-

Obr. 1. Proces smíchání lyofilizovaného prášku a gelu (A), homogenizovaný gel připravený k aplikaci do kožního defektu (B)



Obr. 2. NexoBrid™ aplikovaný do oblasti kožního defektu s nekrozu. Okolí je kryto bílou vazelínou. Příprava okluzivního krytí



tické lokální péče. Tyto kryty usnadňují další pokrok ve fázovém postupu v hojení rány. U pacienta byla aplikována Xe-Derma® (xenogenní acelulární dermální matrix z bovinního kolagenu). Její aplikace byla jednorázová a postupně byla odstraněna až v případě kompletního podepitelizování defektů. Průběh celého hojení je znázorněn na obrázku č. 4.

Všechny defekty se u pacienta zhojily per primam bez infekčních komplikací během 14 dní (obr. č. 5).

Celková doba hospitalizace pacienta byla 17 dní, dále byl pacient propuštěn do domácí péče. Při propuštění zhojené plochy klidné, hybnost horních končetin v normě, neurocirkulačně do periferie bez kompromitace.

Pacient obdržel elastické návleky zhotovené na míru z důvodu mechanické ochrany před poraněním a lepšímu vyzrávání ploch (maturace jizev).

Diskuze

Proteázy, také známé jako peptidázy nebo proteinázy, jsou skupinou enzymů schopných provést proteolýzu (7). Tato skupina enzymů je dále dělena do sedmi podskupin (kategorií). Některé z těchto enzymů jsou izolovány také z rostlin. Do skupiny nejlépe prozkoumaných rostlinných proteáz patří papain z papayi (*Carica papaya*), ficin z fíku (*Ficus spp.*) a bromelain z ananasu (*Ananas comosus*) (8).

Obecně se dá říci, že obsah proteáz v rostlinách kolísá v souvislosti s jejich zralostí. Ve většině případů platí, že nezralé ovoce obsahuje vyšší koncentraci proteáz. U ananasu je to ovšem naopak, nejvyšší koncentraci proteáz obsahuje zralé ovoce. Bylo zjištěno, že v ananasu jsou obsaženy minimálně čtyři cysteinové endopeptidázy (bromelain společně s anainem a comosainem jsou nejdůležitější zástupci) (9). V samotné rostlinné fyziologii hraje bromelain klíčovou a specifickou roli jako protein chránící ananas po celou dobu růstu a zrání.

Bromelain prokázal velmi široké účinky na lidský organismus, např. reverzibilní inhibice agregace trombocytů, posílení absorpce jiných léků, zejména antibiotik, léčba bronchitidy, sinusitidy a také hlubokého popálení (10).

V rámci ananasu, ale existují různé typy bromelainu. V ovoci obsažený bromelain je odlišný ve své struktuře a v některých imunologických aspektech.

Dodnes stále chybí přesné zobrazení trojrozměrné struktury jednotlivých typů bromelainu (11).

NexoBrid™ obsahuje lyofylozované, purifikované proteolytické proteiny s potencionovanou specifickou enzymatickou aktivitou.

Nejdůležitější zástupce z těchto proteolytických enzymů je bromelain, který se získává z kmene ananasu. Tato skutečnost se jeví jako klíčová. Kmen ananasu představuje levný substrát, protože se jedná o odpad.

Obr. 3. Čtyři hodiny po aplikaci NexoBridu™, kompletně provedená nekrolýza s obnaženou dermis z dorsální strany (A) a volárně (B)



Obr. 4. Průběh hojení popálené plochy. (A) Iničiální snímek s nekrózou, (B) spodina po provedení nekrolýzy s obnaženou dermis po 4 hodinách po aplikaci NexoBridu™ a 2 hodinách tzv. „moisturizing period“, (C) plocha 6 dní po provedení nekrolýzy a aplikaci Xe-Derma®, (D) plocha 9 dní po provedení nekrolýzy a aplikaci Xe-Derma®



Obr. 5. Zhojené defekty 14 dní po provedení nekrolýzy, zbývající části biologického krytu se postupně odloučily. Spodina s kompletní reepitelizací (A) dorsální, (B) volární část



Tab. 1. Porovnání výhod a nevýhod hlavních současných metod v odstranění devitalizovaných tkání u popálených pacientů

	Chirurgická nekrektomie	Chemická nekrektomie	Enzymatická nekrolýza
+	Proveditelná časně po úrazu Menší poškození kontury těla (tangenciální nekrektomie) Po hematologické přípravě možnost odstranění většího rozsahu (i přes 20 % TBSA) Celosvětově standardizovaná metoda	Selektivita Efektivita Jednoduchost aplikace Cena Respektuje konturu těla Šetrná k dětem i starším pacientům Antimikrobiální efekt	Proveditelná časně po úrazu Selektivní Respektuje konturu těla Šetrná k dětem i starším pacientům (u dětí probíhá nyní klinické hodnocení) Aplikace pouze 4 hodiny Možno provést bez nutnosti celkové anestezie
-	Velké krevní ztráty (hemokoagulační rozvrat) Dekonfigurace těla (fasciální nekrektomie) Nutné provedení v celkové anestezii (bolestivost / pouze menší rozsahy je možno provádět v lokální anestezii)	Nedostatek neutrofilů Maximální rozsah jedné aplikace je 10 % TBSA Bolestivost Výrazná zánětlivá reakce Alergické reakce Nižší efektivita (zejména při nekroze tukové tkáně) Nutnost dvoudenní aplikace Efektivní až cca po týdnů po popálení	Bolestivost Alergické reakce Nutná opakovaná aplikace u hlubších nekroz Cena

Efektivita enzymatického debridementu pomocí bromelainu je známá již od roku 1964, kdy Klein a spol. poprvé referovali o tomto pre-

parátu, nicméně jejich výsledky byly sice slibné, ale ne konzistentní (12). Další bádání v této oblasti přineslo úspěch až v případě vyvinutí

nové metody v extrakci a purifikaci proteinu a vytvoření vysoce efektivního preparátu s názvem „Debridasa“, 1983 Houck et al. (13).

Od roku 2000 je publikováno několik prací, které poukazují na vysokou efektivitu (animální modely i klinické hodnocení) preparátu obsahujícího bromelain (Debridasa, Debrasa, NexoBrid™) v rámci topické aplikace u hlubokých popálenin (14, 15).

Bromelain ovšem není jediný proteolytický enzym, který se zkoušel v minulosti v rámci lokální péče u pacientů s termickým traumatem. První pokusy s proteolytickými enzymy ve wound-managementu byly učiněny již ve 40. letech minulého století, kdy byl poprvé použit papain. Zajímavostí je, že se papain spolu s ureou a chlorofylem používá v některých zemích dodnes pod obchodním názvem (Panafil®). Jeho zásadní nevýhodou je rychlost nekrolýzy, která mnohdy přesahuje i 3 týdny (16).

Proteolytické enzymy se získávaly také z bakterií (hemolytický streptokok – streptokinasa, preparát s názvem Varidase® je stále registrován v Jižní Korei a Taiwanu) (17). Dalším typickým reprezentantem této skupiny je proteáza získaná z *Bacillus subtilis* (Travase®). Nicméně i u této proteázy byly publikovány závěry, že efektivita nenaplnila původní očekávání (18).

Jinou roli hraje kolagenáza získaná z *Clostridium histolyticum* (Santyl®, Iruxol Mono®). Jedná se o preparát, který je znám již od 50. let minulého století a používá se dodnes. Spektrum jeho indikací je velmi široké a zahrnuje nejen rány akutní, ale také chronické. Zásadní nevýhodou je opět v rychlosti nekrolýzy, která je reportována na více než 2 týdny a nutnost relativně častých re aplikací 1–2 dny (19).

Do výčtu testovaných proteáz, ovšem bez kýženého efektu, lze také zařadit trypsin, chymotrypsin, fibrolysin-deocyribonukleáza, vibrilysin a ficin (20).

Paradoxně k rozvoji semichirurgických či nechirurgických forem v odstranění nekroz vedou nevýhody, které jsou asociované s klasickou chirurgickou nekrektomií (tangenciální či fasciální). Mezi základní nevýhody chirurgického přístupu v odstranění devitalizované tkáně patří neselektivnost. Během samotného výkonu nejsme schopni jednoznačně odlišit viabilní a nekrotickou tkáň. Máme tedy v případě chirurgické nekrektomie možnost zvolit

ze dvou základních přístupů. První z nich je defenzivní, kdy se snažíme odstraňovat pouze jednoznačně nekrotické útvary, nicméně tento přístup je zatížen ponecháním zbytkových nektróz v lůžku rány a vyžaduje další nekrektomii nebo debridement. Tedy tato technika je časově velmi náročná. V druhém přístupu naopak preferujeme agresivní nekrektomii s uzávěrem lůžka rány, optimálně v rámci tzv. single step procedury, tedy během jednoho výkonu v celkové anestezii. Pochopitelně tento postup je jednoznačně časově benefiční pro pacienta i ošetřující personál, nicméně základní problém tkví ve skutečnosti, že se spolu s nekrotickou tkání odstraní také velké množství tkáně viabilní, která může zlepšit funkční a estetický výsledek celé lokální terapie. U tohoto přístupu je také nejvíce akcentována proble-

matika dekonfigurace tělesného schématu, a s tím spojené riziko zásadní změny v kvalitě života (21). Nicméně přesto zůstává chirurgická nekrektomie celosvětovým standardem v odstranění hlubokých nektróz u popálených pacientů. Metoda enzymatické nekrektomie se jeví spíše jako doplnění metody chirurgické nekrektomie u defektů, u kterých je nutno zajistit efektivní debridement.

V rámci dostupného výčtu současných možností je nutno doplnit seznam o chemickou nekrektomii, která má na našem pracovišti dlouholetou tradici. Používají se zejména dvě koncentrace kyseliny benzoové (20% a 40%) s tím, že 40% koncentrace je jednoznačně preferována. I tato metoda je ovšem zatížena celou řadou nevýhod. Výhody a nevýhody jednotlivých metod jsou shrnuty v tabulce č. 1.

Závěr

Obecně platí, že použití NexoBridu™ představuje bezpečnou a efektivní alternativu k zavedenému standardu přístupu k popálené ploše.

Nicméně v současné době jsou stále omezené zkušenosti v rámci použití u pacientů nad 65 let. Zatím tento preparát není indikován pro použití u pacientů do 18 let (probíhající klinické hodnocení). Evropská léková agentura (EMA) v současné době schválila použití NexoBridu™ u dospělých pacientů v rozsahu do 15 % TBSA.

Potenciální konflikt zájmu

Autor je hlavním zkoušejícím ve dvou klinických hodnoceních týkajících se aplikace NexoBridu™ u dospělé populace (MW2010-03-02 – DETECT Study) a u dětí (MW2012-01-01 – CIDS Study).

LITERATURA

1. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970 Dec; 10(12): 1103–1108.
2. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr; 19(2): 403–434.
3. Belba MK, Petrela EY, Belba AG. Epidemiology and outcome analysis of sepsis and organ dysfunction/failure after burns. *Burns*. 2017 Sep; 43(6): 1335–1347. doi: 10.1016/j.burns.2017.02.017.
4. Steed DL. Debridement. *Am J Surg*. 2004 May; 187(5 A): 715–745.
5. Herndon DN. Total burn care. *Enzymatic debridement of burn wounds*. Elsevier Health Sciences, 2017.
6. Krieger Y, Rosenberg L, Lapid O, Glesinger R, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, Sagi A, Judkins K. Escharotomy using an enzymatic debridement agent for treating experimental burn-induced compartment syndrome in an animal model. *J Trauma*. 2005 Jun; 58(6): 1259–1264.
7. Ramli ANM, Manas NHA, Hamid AAA, Hamid HA, Illias RM. Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from *Ananas comosus*. *Food Chem*. 2018 Nov 15; 266: 183–191. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.05.125.

8. Brömme D. Papain-like cysteine proteases. *Curr Protoc Protein Sci*. 2001 May; Chapter 21: Unit 21. 2.
9. Hale LP, Greer PK, Trinh CT, James CL. Proteinase activity and stability of natural bromelain preparations. *Int Immunopharmacol*. 2005 Apr; 5(4): 783–793.
10. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int*. 2012; 2012: 976203.
11. Ritonja A, Rowan AD, Buttle DJ, Rawlings ND, Turk V, Barrett AJ. Stem bromelain: amino acid sequence and implications for weak binding of cystatin. *FEBS Lett*. 1989 Apr 24; 247(2): 419–424.
12. Klein GK. Enzymatic debridement of third degree burns in animals with bromelains. A preliminary report. *J Maine Med Assoc*. 1964 Sep; 55: 169–171.
13. Houck JC, Chang CM, Klein G. Isolation of an effective debridement agent from the stems of pineapple plants. *Int J Tissue React*. 1983; 5(2): 125–134.
14. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, Sagi A, Judkins K, Singer AJ. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic

- burn debridement: a preliminary report. *Burns*. 2004 Dec; 30(8): 843–850.
15. Rigueros Springford L, Creasy H, Cubison T, Dheans, B.A. novel technique of NexoBrid™ application to burns on the hands. *Burns*. 2017 Aug; 43(5): 1132–1133. doi: 10.1016/j.burns.2017.02.013.
16. Miller JM, Godfrey GC, Ginsberg M, Papastrat CJ. Clinical experience with panafil. *Postgrad Med*. 1957 Dec; 22(6): 609–613.
17. Rutter PM, Carpenter B, Hill SS, Locke IC. Varidase: the science behind the medicament. *J Wound Care*. 2000 May; 9(5): 223–226.
18. Dimick AR. Experience with the use of proteolytic enzyme (Travase) in burn patients. *J Trauma*. 1977 Dec; 17(12): 948–955.
19. Shi L, Carson D. Collagenase Santyl ointment: a selective agent for wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2009 Nov-Dec; 36(6 Suppl): S12–S16.
20. Smith F, Dryburgh N, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11; (5): CD006214.
21. Oh H, Boo S. Quality of life and mediating role of patient scar assessment in burn patients. *Burns*. 2017 Sep; 43(6): 1212–1217.

Oborové kongresy pomáhají v regionu střední Evropy zvyšovat povědomí o klinické farmacii

Lucie Čapková

Ambassador Program Prague Convention Bureau

Klinická farmacie je oborem, který sleduje rizika a rizikové faktory pro vznik nežádoucích účinků léčiv a v reálném životě pomáhá těmto účinkům předcházet. Se šířením nejnovějších poznatků a sdílením informací pomáhají i oborové kongresy, které se v tomto odvětví pravidelně pořádají. Především v regionu střední Evropy, kde je obecně menší povědomí o klinické farmacii a farmakoepidemiologickém výzkumu, mají kongresy nezastupitelnou roli. V Praze kupříkladu v nedávné době proběhlo několik oborových kongresů a konferencí: 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE 2018), 15th Annual Meeting of International Society of Pharmacovigilance (ISOP 2015) či European Symposium on Clinical Pharmacy (ESCP 2013). Všechny tyto akce spojuje osoba profesora RNDr. Jiřího Vlčka, CSc., vedoucího Katedry sociální a klinické farmacie na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové a také bývalého prezidenta Evropské společnosti klinické farmacie, kterou vedl dva roky.

Profesor Vlček, který letos obdržel v rámci Ambassador Awards Evening ocenění za dlouhodobý přínos kongresovému průmyslu organizace Prague Convention Bureau, je toho názoru, že kongresy zvyšují sounáležitost, podporují mezinárodní kontakty, diskuzi a také sblíží kultury. Organizaci kongresů se profesor Vlček věnuje téměř 25 let. Jeho první akcí, na které se podílel, bylo 24. výroční symposium Evropské společnosti klinické farmacie pro 800 účastníků v Praze v roce 1995: „Byl jsem rád, že jsem dostal příležitost pozvat do České republiky mezinárodní odborníky a na druhé straně dát příležitost domácí farmaceutické veřejnosti, akademikům a dalším zdravotníkům zúčastnit se diskuzí a workshopů. Vzpomínám si, že jsem tenkrát nabídnul spolupráci i nemocničním lékárníkům, kteří ještě neměli zahraniční kontakty, a domníval jsem se, že v nemocnicích budou nej-

lepší podmínky pro implementaci klinické farmacie do zdravotní péče. Myslím, že tento kongres a jarní workshop v Hradci Králové v roce 1993, který kongresu předcházely, byly dalším stimulem rozvoje klinické

farmacie v České republice a přispěl k tomu, že se v nemocnicích začala více rozvíjet klinicko-farmaceutická péče, i když zatím jen v amatérských podmínkách. O úspěchu kongresu pak svědčí i to, že Evropská spo-

Obř. 1. Desátý ročník slavnostního předávání ocenění v oboru kongresového průmyslu Ambassador Awards Evening



Obř. 2. prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., získal v letošním roce ocenění za dlouhodobý přínos kongresovému průmyslu



lečnost klinické farmacie pak ještě třikrát požádala Prahu o organizaci výročního symposia.“

První kongresy uskutečněné v České republice pomohly inspirovat mnohé účastníky k výuce problematik souvisejících s tímto oborem. Kromě toho také zvýšily povědomí o klinické farmacii, která se díky tomu postupem času dostala i do legislativy. Zde ale právě vidí profesor Vlček další výzvu do budoucna: „V České republice není dostatečně doceněn význam činnosti související s klinickou farmacií. Výsledky farmakoepidemiologie by kupříkladu měly být součástí rozhodování regulátorů, tedy příslušných státních a dozorových orgánů. V jiných zemích je běžnou praxí, že se regulátoři pravidelně kongresů o farmakoepidemiologii a bezpečnosti léčiv účastní. To se zatím u nás nedaří. O tématech diskutovaných na kongresech informují často i média a skrze ně se pak obor dostává i do povědomí široké veřejnosti. Kongresy tak mohou následně ovlivnit i názory politiků a ministerských úředníků. A samozřejmě jsou kromě toho i dobrou příležitostí pro studenty najít si

zahraniční vzory a mít možnost problematiku komunikovat a vytvářet vědecké týmy. I pro mě to byl hlavní cíl při organizaci kongresů – přivést mým studentům odborníky domů.“

Dalším velkým tématem je integrace farmaceutických pracovníků do zdravotní péče a přístup k informacím. „Naší laboratoří je reálný svět. Výzkum v něm je na jednu stranu fascinující, ale na druhou nám chybí přístup k informacím o všech faktorech ovlivňujících výsledky léčby a informace o chování zdravotníků při volbě, podávání a dávkování léčiv. Na posledním farmakoepidemiologickém kongresu se ukázalo, jak daleko je v tomto bádání rozvinutý svět, kde umožňují akademickým institucím přístup k velkým datům (big data) a ty mají poté možnost hledat v nich různé vztahy. U nás je poptávka po takovémto výzkumu a takto orientovaných odbornících menší,“ dodává profesor Vlček a pokračuje: „zároveň mě překvapilo, jak je farmaceutická komunita v mnoha zemích Evropy tradiční a konzervativní. Nevadí jim, že klinická farmacie není

považována za zdravotnický obor, či těžko chápou, že se nedá dělat jako appendix jakékoli činnosti a je nutné se mu plně věnovat a využívat i výzkumných metod a zvyšovat si kvalifikaci. Výjimku tvořili především farmaceuti z Nizozemí, USA, Kanady, Velké Británie a Austrálie.“

„Aktuálně mám vizi diskutovat možnosti minimalizace rizik farmakoterapie a implementace znalostí o lékové adherenci a rizicích léčiv a hledám jen formát, který by mohl být vhodný i pro střední Evropu. Domnívám se, že Praha by si zasloužila hostit například největší farmaceutický kongres FIP, ale zatím zde pro něho bohužel nejsou vhodné podmínky,“ dodává profesor Vlček a uzavírá: „Praha má jinak velký potenciál. Je to nádherné město, brána do střední Evropy, nabízející služby na vysoké úrovni. Když se navíc citlivě podaří spojit odborný a společenský program, tak to na 98 % zaujme účastníky a zvýší to prestiž i těch oborů, které nejsou moc společensky známy nebo uznávány.“



Česká společnost klinické farmakologie ČLS JEP, z.s.
Slovenská spoločnosť klinickej farmakológie o. z. SLS
Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity
Oddělení klinické farmakologie ÚLD Fakultní nemocnice Ostrava
si Vás dovolují pozvat na

8. Česko-slovenskou konferenci klinické farmakologie
20. Českou konferenci klinické farmakologie
24. Českou konferenci TDM
22. Českou konferenci DURG

19. - 21. září 2019

Beskydský hotel Relax, Rožnov pod Radhoštěm, Česká republika



Akce má charakter postgraduálního vzdělávání a je garantována ČLS JEP, z.s. ve spolupráci s ČLK.
Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

