MUNI
ELPORTAL

Tiskový výstup

Vybrané kapitoly z klinické farmakologie

Jitka Rychlíčková,
Lenka Součková

MASARYKOVA UNIVERZITA

Jitka Rychlíčková et al.
Vybrané kapitoly z klinické farmakologie

Vyloučení odpovědnosti:

Autoři věnovali maximální pozornost správnosti uvedených informací. I když tyto informace byly pečlivě a opakovaně kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod.

Vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning na MU

Fakulta informatiky Masarykovy univerzity, Brno 2022

Tiskový výstup publikace vydané na Elportále MU (http://elportal.cz/)

© 2022 Masarykova univerzita

Hlavní autoři:

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

Spoluautoři:

doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

Mgr. Kristýna Nosková, Ph.D.
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

PharmDr. Adriana Papiež, Ph.D.
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

PharmDr. Milan Juhás, Ph.D.
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00
Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, Brno, 656 91

MUDr. Martin Baláž
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00

MUDr. Filip Šiška
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Kamenice 753/5, Brno, 625 00
Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice
B. Němcové 585/54, České Budějovice, 370 01

Editorka:

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

Recenzenti:

Obsah

Úvod 7
1 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti 8
1.1 Opioidní anagetika 9
1.2 Racionální kombinace analgetik 17
1.3 Úpravy dávek analgetik při renální a hepatální insuficienci 18
1.4 Důležité pojmy, aplikace poznatků 20
1.5 Aktuálně registrovaná opioidní analgetika v ČR (stav k 25.1.2021) 21
2 Úprava dávkování léčiv při renální insuficienci, nefrotoxicita léčiv 22
2.1 Úvod 22
2.2 Postup při úpravě dávek léčiv při poškození ledvin 23
2.3 Nefrotoxicita léčiv 30
3 Léková politika, účelná farmakoterapie 33
3.1 Léková politika 33
3.2 Účelná farmakoterapie 34
3.3 Bezpečnost léčiv 42
3.4 Použití léčiv v režimu off-label 51
4 Aplikovaná farmakologie antibiotik 54
4.1 Obecné principy u antibiotik 54
4.2 Změny ve farmakokinetice u kriticky nemocných pacientů 55
4.3 Optimalizace dávkování ATB na základě jejich PK/PD parametrů 59
4.4 Nejčastější nežádoucí účinky antibiotik 68
4.5 Praktické aspekty antibiotické terapie 71
5 Klinická farmakologie antitrombotik 75
5.1 Antiagregace 75
5.2 Antikoagulancia 80
6 Principy dávkování léčiv u pacientů s jaterní insuficiencí 90
6.1 Kvantifikace hepatální funkce ve vztahu k dávkování léčiv, skórovací systémy 90
6.2 Změny farmakokinetiky při selhávání jater 94
6.3 Změny farmakodynamiky léčiv při selhávání jater 103
7 Lékové interakce 105
7.1 Lékové interakce – definice, rozdělení, význam 105
7.2 Farmakokinetické lékové interakce – příklady 112
7.3 Farmakodynamické lékové interakce – příklady 117
7.4 Farmaceutické inkompatibility – příklady 118

7.5 Lékové interakce v souvislosti se stravou 120
7.6 Informační zdroje lékových interakcí 121
8 Klinická farmakologie antipsychotik 122
8.1 Úvod 122
8.2 Nežádoucí účinky antipsychotik 125
8.3 Lékové formy AP 128
8.4 Farmakokinetika 128
8.5 TDM antipsychotik 130
9 Klinická farmakologie diuretik, terapie minerálových dysbalancí 132
9.1 Klasifikace diuretik, farmakologický profil a dopady do praxe 132
9.2 Vybrané nežádoucí účinky diuretik 138
9.3 Indikace diuretik obecně, specifické indikace 139
10 Klinická farmakologie cílených léčiv používaných v onkologii 142
10.1 Úvod 143
10.2 Biologická a cílená léčba, monoklonální protilátky a „small drugs“ 143
10.3 Precizní onkologie, tumor-agnostická terapie a „molecular tumor boards“ 144
10.4 Principy klasifikace cílených léčiv 145
10.5 Nežádoucí účinky cílených léčiv 149
11 Terapie symptomů doprovázejících onkologickou léčbu 153
11.1 Antiemetická terapie 153
11.2 Febrilní neutropenie 158
11.3 Hyperkalcémie při maligním procesu 161
12 Klinická farmakologie antihypertenziv, lékově indukovaná hypertenze, souvislost hemodynamiky a farmakokinetiky 163
12.1 Přehled farmakologických vlastností antihypertenziv, racionální a neracionální kombinace 163
12.2 Farmakokinetika antihypertenziv a implikace do klinické praxe 168
12.3 Lékově indukovaná hypertenze a možnosti jejího řešení 169
12.4 Dopady změn hemodynamiky na kinetiku léčiv 171
13 Klinická farmakologie antiepileptik 172
13.1 Úvod 172
13.2 Doporučený postup farmakoterapie u *status epilepticus* 178
13.3 Nežádoucí účinky antiepileptik 180
14 Interpretace klinických studií, EBM a kritické myšlení 181
14.1 Klinické hodnocení léčiv 181
14.2 Statistika aplikovaná v klinických studiích 183

14.3 EBM 189
14.4 Doporučení 191
15 Perioperační management léčiv 192
15.1 Chronická medikace a její periprocedurální management 192

Úvod

Vážení studenti, milí čtenáři,

předložená publikace je koncipována jako studijní pomůcka a tzv. pre-class reading nejen pro studenty klinické farmakologie, ale i jako praktický průvodce pro začínající lékaře a farmaceuty. Jeho cílem je ve stručnosti zopakovat farmakologii vybraných léčiv a na příkladech pak ihned ukázat praktickou aplikaci získaných znalostí. Každá kapitola navíc nabízí odkazy na užitečné databáze, kalkulátory a zdroje doplňujících informací, farmakologické přehledy.

Obsah je členěn do 15 kapitol pokrývajících obecná témata jako úpravy dávek při poruchách eliminačních orgánů, lékové interakce, zásady a nástroje účelné farmakoterapie a kritické čtení klinických studií, ale součástí jsou i kapitoly věnované konkrétní lékové skupině. Cílem publikace je posílit znalosti a dovednosti studentů v oblasti farmakoterapie, zvýšit jejich povědomí o rizicích léčiv a přispět tak ke zlepšení bezpečnosti léčby obecně.

Věříme, že se publikace stane užitečnou a praktickou pomůckou, ale i inspirací k dalšímu studiu farmakologie a farmakoterapie.

Za autorský kolektiv

Jitka Rychlíčková

1 Klinická farmakologie analgetik, terapie bolesti

Jitka Rychlíčková

Terapie bolesti je součástí každodenní práce lékaře ve většině medicínských oborů, a to ve smyslu step-down strategie, kdy se postupuje od silnějších analgetik ke slabším (využívané hlavně v řešení akutní bolesti), ale i ve smyslu step-up strategie (obvykle používané v řešení chronické bolesti; strategie eskalace analgetik od slabších, méně účinných k silnějším, účinnějším). A právě to, jak je léčba bolesti častým tématem, nás vedlo k zařazení této kapitoly.

Předpokládané znalosti:

- Fyziologie bolesti, vedení bolestivého signálu, neurotransmitery účastnící se přenosu signálu.
- Základní druhy dělení bolesti.
- Určení intenzity bolesti (vč. dětských pacientů, pacientů s demencí).
- WHO žebříček bolesti.
- Základní farmakologie analgetik – mechanismus účinku, nežádoucí účinky, kontraindikace, základní lékové interakce.

Zkuste si zodpovědět následující otázky nebo odpověď vyhledejte:

1. Jaké skupiny analgetik znáte?
2. Znáte zástupce jednotlivých léčiv z každé skupiny?
3. Jaké nežádoucí účinky byste očekávali při dlouhodobém podání maximálních denních dávek ibuprofenu?
4. Jaká je farmakokinetika paracetamolu? (biodostupnost po p.o. podání, metabolismus, exkrece)
5. Jaký enzym rodiny CYP se podílí na metabolismu fentanylu?

Primárním cílem této kapitoly je naučit se pracovat s tabulkou ekvianalgetických dávek opioidů. Tabulka je užitečným nástrojem, který umožňuje rychlou orientaci při převodu pacienta z jednoho opioidního analgetika na jiné ať už v rámci nedostatečné účinnosti opioidní léčby, nucené změny lékové formy opioidu či určení rescue dávky. Dále si zopakujete nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení v klinické praxi a upevníte znalosti týkající se o racionálních kombinací analgetik. V neposlední řadě se text věnuje úpravám dávkování analgetik při renální či hepatální insuficienci.

V rámci přednášky pak budou podrobněji rozebrány limity práce s tabulkou ekvianalgetických dávek na kazuistikách a antidota opioidů s benefity a riziky jejich použití. Dále nežádoucí účinky NSAID a neopioidních analgetik a jejich neracionální kombinace. A také problematika dávkování analgetik u extrémně obézních pacientů.

1.1 Opioidní anagetika

Opioidní analgetika představují jedny z rizikových léčiv (tzv. high risk medication). Za **riziková léčiva** jsou obecně považována taková léčiva, u nichž riziko pochybení **není častější**, ale důsledky případného pochybení jsou **závažnější**. Zkuste si představit následující situaci: 2letému dítěti je omylem podána dvojnásobná dávka morfinu s.c. Jak nejlépe a nejhůře může situace dopadnout? Nejlépe asi tak, že chyba bude ihned odhalena. I přesto, že pochybení bylo dokonáno a nejde vrátit, dítěti nebude aplikována další dávka (nebo bude prodloužen interval) a bude pečlivě monitorováno. V případě potřeby mu bude podáno antidotum. Nejhorší možný scénář? Dítě respiračně selhává v důsledku kumulativního efektu s dalšími léčivy tlumícími dechové centrum v medikaci.

1.1.1 Tabulka ekvianalgetických dávek

Tabulka ekvianalgetických dávek (Tabulka 1.1) je grafickým zpracováním konverzních faktorů pro jednotlivé opioidy (Tabulka 1.2). Smyslem tabulky je říci kolik mg jednoho opioidu podaného určitou cestou odpovídá jinému opioidu podanému stejnou či jinou cestou tak, aby byla zachována přibližně stejná analgetická účinnost. Umožňuje tedy srovnání sil různých opioidů a má pomoci při zajištění bezpečnosti léčby opioidy, může pomoci v prevenci předávkování. Tabulka má však pouze orientační charakter, nelze ji brát jako absolutně platné vodítko, je třeba znát její limity – tabulka například nepracuje s lékovými interakcemi, interindividuální a intraindividuální variabilitou a senzitivitou k opioidům, konverzní faktory jsou mnohdy v širokém rozmezí. Zároveň ji ale považujeme za užitečnější nástroj než samotné konverzní faktory.

Tabulka 1.1: Příklad tabulky ekvianalgetických dávek opioidů

morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg]	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p.o. [mg]	20–30	40–60	90	120	150	180	240	300	600
fentanyl TTS [µg/h]	12	25		50		75	100	125	250
oxykodon p.o. [mg]	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (100)	160 (120)	200 (160)	400 (300)
buprenorfin TTS [µg/h]	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorfon p.o. [mg]	4	8	12	16	20	24	32	40	80
tapentadol p.o. [mg]	100	200 (150)	300	400					
pethidin i.m. [mg]	100 (75)								
pyritramid i.m. [mg]	15	30	45						
tramadol p.o. [mg]	150	300	450	600					
tramadol i.m., i.v. [mg]	100	200	300	400					
dihydrokodein p.o. [mg]	120	240	320						

Tabulka 1.2: Přehled konverzních faktorů jednotlivých opioidů (konverzní faktory opioidů ve vztahu k perorálnímu morfinu) (převzato z Stone AB, et al. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(7):46.)

Typ opioidu (jednotky síly)	Konverzní faktory
buprenorfin film/tableta (mg)	30
buprenorfin náplast (µg/hour)	12,6
buprenorfin film (µg)	0,03
butorphanol (mg)	7
kodein (mg)	0,15
dihydrokodein (mg)	0,25
fentanyl bukální/s.l. tablety, pastilky (µg)	0,13
fentanyl film nebo orální sprej (µg)	0,18
fentanyl nasální sprej (µg)	0,16
fentanyl náplast (µg)	7,2
hydrokodon (mg)	1
hydromorfon (mg)	4
levorfanol tartrát (mg)	11
meperidin hydrochlorid (mg)	0,1
methadon (mg)	3
0, ≤20	4
>20, ≤40	8
>40, ≤60	10
>60	12
morfin (mg)	1
opium (mg)	1
oxykodon (mg)	1,5
oxymorfon (mg)	3
pentazocin (mg)	0,37
tapentadol (mg)	0,4
tramadol (mg)	0,1

1.1.1.1 Určení správné dávky při rotaci opioidů

Tabulka ekvianalgetických dávek může sloužit jako vodítko pro odhad adekvátní dávky při rotaci opioidů. Rotací opioidů rozumíme záměnu jednoho opioidu za jiný například při nemožnosti dosáhnout adekvátního analgetického efektu ***navzdory vysoké dávce***, při řešení ***rozvíjející se tolerance*** k určitému typu opioidu, nebo s cílem ***snížení nežádoucích účinků*** léčby přetrvávajících i přes jejich maximální léčbu. To je typičtější pro pacienty na dlouhodobé terapii a cílem je vždy lepší outcome. Důvodem k rotaci opioidů může být i ***změna eliminačních funkcí*** pacienta (renální insuficience, cholestáza apod.) a riziko kumulace, ***potenciál k lékové interakci***, nebo ***nutná záměna lékových forem*** (pacient není schopen přijímat p.o., má horečku apod.). Důvody mohou být i ***ekonomické*** – změna úhrady léčby zdravotní pojišťovnou. Toto jsou důvody akutnějšího charakteru.

S ohledem na výše uvedené cíle rotace opioidů je zřejmé, že při záměně je možné očekávat rozdílný efekt nového opioidu, proto se v rámci bezpečnosti léčby přistupuje k redukci dávky opioidu o 20–30 %, a to především u vyšších dávek opioidů a u křehkých a geriatrických

pacientů. Při kombinaci výše uvedených faktorů může být na místě i vyšší redukce (např. až 50 %). Pokud je ale redukce příliš velká, je třeba mít na paměti riziko projevu syndromu z vysazení.

Zkuste si odpovědět na otázku, jak takový syndrom z náhlého vysazení opioidů vypadá?

Jak tedy rotaci provést? Prvním krokem je výpočet celkové denní dávky aktuálně užívaného opioidu. Následně nalezení ekvivalentní dávky nového opioidu, redukce této dávky o 20–30 % a rozdělení této redukované denní dávky do jednotlivých denních dávek užívaných v odpovídající frekvenci – rozhodujeme podle toho, zda jde o lékovou formu s prodlouženým nebo okamžitým uvolňováním a podle eliminačního poločasu léčiva. Při rotaci opioidů je důležité přistoupit k časné a častější kontrole účinnosti analgetické terapie. Důležitá je zároveň preskripce záchranné medikace.

Příklad

Pacient byl hospitalizován pro bolesti zad při metastatickém postižení páteře. Během hospitalizace jsou bolesti dobře kontrolované s.c. aplikovaným morfinem 10 mg každých 6 hodin (v kombinaci s ketoprofenem 25 mg p.o. 1–1–1 a paracetamolem 1 g i.v. na 20 minut při bolesti). Pacient má být převeden na hydromorfon v retardované formě užívaný každých 12 hodin p.o.:

morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg]	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p.o. [mg]	20-30	40-60	90	120	150	180	240	300	600
fentanyl TTS [µg/h]	12	25		50		75	100	125	250
oxykodon p.o. [mg]	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (100)	160 (120)	200 (160)	400 (300)
buprenorfin TTS [µg/h]	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorfon p.o. [mg]	4	8	12	16	20	24	32	40	80

1. celková denní dávka s.c. morfinu: 4 × 10 mg = 40 mg;
2. ekvivalentní dávka hydromorfonu: 40 mg/den s.c. morfinu = 16 mg/den p.o. hydromorfonu;
3. redukce o 20–30 %: 11,2–12,8 mg/den, po zaokrouhlení 12 mg/den;
4. určení jednotlivé dávky a frekvence: hydromorfon je dostupný v tobolkách s prodlouženým uvolňováním, standardně užívány každých 12 hodin, na trhu jsou síly 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 16 mg a 24 mg. Denní dávka 12 mg bude rozdělena do dvou 6 mg jednotlivých dávek po 12 hodinách tzv. 1 × 4 mg + 1 × 2 mg každých 12 hodin p.o. Pacient bude samozřejmě pokračovat v nastavené dávce paracetamolu a ketoprofenu.
5. Časná kontrola účinnosti a tolerance analgezie.

Aplikační cvičení:

A nyní si můžete zkusit rotaci stejného pacienta na buprenorfin ve formě náplasti.

Řešení

1. celková denní dávka s.c. morfinu: 4 × 10 mg = 40 mg
2. ekvivalentní dávka buprenorfinu TTS: 70 µg/h
3. redukce o 20–30 %: 52,5 µg/h
4. určení jednotlivé dávky a frekvence: dávka je v µg/h, tato dávka je konstantně z náplasti uvolňována po dobu 4 dnů – náplast je měněna například v pondělí ráno a ve čtvrtek večer (interval 3,5 dne zajišťuje pravidelnost aplikace a podílí se na prevenci pochybení – příliš brzké, či pozdní výměny). Pacient bude samozřejmě pokračovat v nastavené dávce paracetamolu a ketoprofenu.
5. Časná kontrola účinnosti a tolerance analgezie.

1.1.1.2 Určení správné dávky rescue (záchranné) medikace

Tabulka ekvianalgetických dávek může být použita také k odhadu rescue (záchranné) dávky opioidu. Pro rescue terapii **nelze** využít formy s prodlouženým či zpožděným uvolňováním – nehodí se tedy náplasti, retardované tablety,…

Rescue dávka se obvykle pohybuje mezi 5–15 % denní dávky (někdy ⅙) resp. v případě rotace opioidu je vypočítávána z redukované dávky (po 20–30% redukci).

Příklad

Pacient je chronicky léčen oxykodonem p.o. v dávce 80 mg á 12 h. Nyní je přijat k hospitalizaci a z důvodu neschopnosti polykat musí být převeden na s.c. morfin aplikovaný v pravidelných intervalech (tzv. podle hodin) s dopichy v případě bolesti max. 3× denně, v případě potřeby dalších dopichů je třeba kontaktovat lékaře.

morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg]	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p.o. [mg]	20/30	40-60	90	120	150	180	240	300	600
fentanyl TTS [µg/h]	12	25		50		75	100	125	250
oxykodon p.o. [mg]	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (100)	160 (120)	200 (160)	400 (300)
buprenorfin TTS [µg/h]	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorfon p.o. [mg]	4	8	12	16	20	24	32	40	80

A. rotace (červeně):

1. celková denní dávka oxykodonu: 2 × 80 mg = 160 mg;
2. ekvivalentní dávka s.c. morfinu: 80 mg;
3. redukce o 20–30 %: 56–64 mg, zaokrouhleně 60 mg;

4. určení jednotlivé dávky a frekvence: poločas morfinu je 2–4 hodiny tj. 60 mg rozdělených do 6 dávek = 10 mg á 4 hodiny s.c. v 6:00–10:00–14:00–18:00–22:00–2:00.

B. výpočet rescue (modře):

1. redukovaná ekvianalgetická dávka morfinu: 56–64 mg, zaokrouhleně 60 mg;
2. 5–15 % (⅙) z redukované ekvianalgetické dávky: 3–9 mg (10 mg), zaokrouhleně 10 mg (ampule jsou dostupné po 10 mg – nevyžaduje tedy likvidaci opioidu, která musí být dokumentována v opiátové knize oddělení). Výsledná ordinace by tedy mohla znít následovně: morfin 10 mg s.c. v případě bolesti dle VAS>6 max. 3× denně s min. odstupem 2 hodin po aplikaci pravidelné dávky.

1.1.1.3 Titrace opioidů

O titraci opioidů uvažujeme ve chvíli, kdy bolest není dostatečně kontrolovaná ani po dosažení ustálených plazmatických koncentrací. Při titraci tedy nedochází k záměně jednoho opioidu za jiný (titrace není rotace), ale dávka stávajícího opioidu je zvýšena o 30–50 %. K odhadu nové dávky opět můžeme využít tabulku ekvianalgetických dávek opioidů. Případně je dávka bazálního opioidu zvýšena o spotřebovanou dávku rescue medikace (opět v ekvianalgetickém poměru) a pomoci opět může tabulka ekvianalgetických dávek.

Příklad

Pacient užívá oxykodon 40 mg p.o. každých 12 hodin, pro kontrolu průlomové bolesti má k dispozici morfin IR 20 mg, který užívá 4× denně tzn. užívá všechny čtyři dostupné rescue dávky. Bolest přesto není dostatečně kontrolovaná.

morfin s.c. (i.m., i.v.) [mg]	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p.o. [mg]	20-30	40-60	90	120	150	180	240	300	600
fentanyl TTS [µg/h]	12	25		5		75	100	125	250
oxykodon p.o. [mg]	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (100)	160 (120)	200 (160)	400 (300)
buprenorfin TTS [µg/h]	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorfon p.o. [mg]	4	8	12	16	20	24	32	40	80

A. postup s využitím 30–50% navýšení bazální dávky opioidu (modrá šipka):

1. celková denní dávka oxykodonu: 2 × 40 = 80 mg;
2. navýšení o 30–50 %: 104–120 mg/den tzn. oxykodon 60 mg á 12 h (ev. oxykodon 40 mg ráno a 60 mg večer, nebo opačně dle charakteru bolesti pacienta) + stejná rescue medikace jako při původním dávkování tj. morfin IR 20 mg p.o. při silné bolesti až 4× denně

B. postup s navýšením bazální analgezie o rescue terapii (červené šipky):

1. celková denní dávka oxykodonu: 2 × 40 mg = 80 mg;
2. celková denní dávka rescue morfinu p.o.: 4 × 20 mg = 80 mg (v tabulce znázorňujeme jako 90 mg pro ilustrační účely);
3. ekvianalgetická dávka oxykodonu k morfinu p.o.: 90 mg p.o. morfinu odpovídá přibližně 60 (45) mg p.o. oxykodonu (nadále budeme pracovat s nižší 45 mg dávkou díky nadhodnocení dávky morfinu v předchozím bodě);
4. výpočet nové denní dávky oxykodonu: 80 mg (původní bazální) + 45 mg = 125 mg tzn. oxykodon 60 mg á 12 hod. + stejná rescue medikace jako při původním dávkování tj. morfin IR 20 mg p.o. při silné bolesti až 4× denně.

1.1.2 Srovnání silných opioidů

To, co umožňuje efektivitu rotace opioidů, jsou **rozdíly ve farmakodynamice**, **rozdíly ve farmakokinetice a v dostupných lékových formách** jednotlivých opioidů. Většina opioidů jsou μ agonisté s variabilním efektem na κ receptorech. Plní agonisté se těsně váží na opioidní receptory a vedou ke konformačním změnám: morfin, fentanyl, oxykodon, metadon. Parciální agonisté vykazují nižší aktivaci receptoru v porovnání s plnými agonisty – což se nemusí projevit v nižších dávkách (poskytují podobný efekt jako plní agonisté), nicméně se stoupající dávkou jejich efekt může dosahovat plató fáze a další zvýšení dávky již nepovede ke zvýšení efektu, zároveň mohou ale narůstat nežádoucí účinky. Parciálními agonisty jsou buprenorfin a tramadol. Dalším faktorem ovlivňujícím výsledný dynamický efekt je afinita léčiv k receptorům – buprenorfin má vysokou afinitu k μ receptorům, díky čemuž může docházet ke kompetici a vytěsnění jiných opioidů z vazby na receptor. Nižší afinitu má např. naloxon.

V Tabulce 1.3 jsou shrnuty nejdůležitější kinetické parametry jednotlivých opioidů (mohou se mírně lišit dle použitého literárního zdroje).

Tabulka 1.3: Farmakokinetické parametry vybraných opioidů

	V_d [l/kg]	$T_{1/2}$ [h]	hlavní metabolická cesta	aktivní metabolit	% vylučované renálně (v nezměněné formě)
morfin	1–5	2–4	UGT2B7	M3G [1], M6G[2]	90 (10)
hydromorfon	1,22	2–3	UGT2B7 a 1A3	-	75
oxykodon	1,9–4,2 l	2–6	CYP3A4, 2D6	oxymorfon	19–64
fentanyl	4–6	20–27	CYP3A4	-	75 (<7)
buprenorfin emp.	188–335 l	22–36	okrajově CYP3A4, UGT[3]	-	minimálně

[1] M3G – morfin-3-glukuronid (neuroexcitační efekty).
[2] M6G – morfin-6-glukuronid (analgetický efekt).
[3] Buprenorfin vylučován ze ⅔ v nezměněné formě biliárně.

Z tabulky je zřejmé, že některé opioidy jsou metabolizované cestou CYP a některé cestou glukuronyl-transferáz. Je tedy zřejmé, který opioid je rizikový u pacienta se závažnou renální insuficiencí nebo akutním renálním selháním (morfin, hydromorfon). Naopak při dlouhodobější cholestáze může docházet ke kumulaci a projevu nežádoucích účinků buprenorfinu. Oxykodon a fentanyl zase budou velmi citlivé k lékovým interakcím, protože jsou metabolizované CYP3A4. Informace o biologickém poločasu je důležitá z hlediska nástupu účinku – například k dosažení steady state u buprenorfinu dojde až po několika dnech. To má několik praktických konsekvencí:

- potřeba dodatečné analgezie v počátku léčby před dosažením steady state (např. v prvních 24 hodinách) k prevenci průlomové bolesti (toto se týká i rotace),
- hodnocení terapeutického efektu s odstupem (např. až po 3–5 dnech u náplastí, po 2 dnech u tablet s prodlouženým uvolňováním),
- přetrvávající efekt i po vysazení a riziko předávkování při nasazení opioidu s krátkým poločasem.

Aplikační cvičení:

Doporučujeme na webových stránkách SÚKL (či v AISLP) vyhledat aktuálně dostupné léčivé přípravky uvedených opioidů a lékové formy a na základě tohoto přehledu zkusit zodpovědět následující otázky – správné řešení bude diskutováno na přednášce.

- Které opioidy je možné použít pro řešení průlomové bolesti?
- Které opioidy je možné použít pro řešení časově asymetrické bolesti – bolesti jsou horší přes noc, kdy pacient leží v posteli?
- Které opioidy je možné použít při dysfagii jako bazální analgezii?

1.1.3 Nežádoucí účinky opioidů a možnosti jejich řešení

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů zahrnují obstipaci a endokrinní poruchy (snížení gonadotropin-releasing hormonu), nevolnost a zvracení, pruritus, sedaci a útlum dechového centra, delirium, závrať, retenci moči a mohli bychom sem zařadit i rozvoj závislosti (fyzické a psychické). Pozornost si jistě zaslouží i opioidy indukovaná adrenální nedostatečnost. Ze základní farmakologie si jistě pamatujete, které z uvedených nežádoucích účinků jsou pouze dočasné a které perzistující.

Symptomatická léčba je nejčastěji aplikována v řešení nauzey a zvracení, pruritu a obstipace a slouží k přemostění období od nasazení léčby/zvýšení dávky do rozvoje tolerance. V tomto smyslu je třeba s ní také nakládat – vysadit ve chvíli, kdy již není třeba, nebo její nežádoucí účinky převažují nad benefity.

- Nauzea a zvracení (OINV, opioid-induced nausea and vomiting) patří mezi přechodné nežádoucí účinky pozorované hlavně při zahájení terapie, nebo při zvýšení dávky opioidů (nejsou nutně vázané na dávku opioidů). Mechanismus je jednak centrální – stimulace opioidních receptorů v area postrema chemorecepční spouštěcí zóny, dále senzitizace vestibulárního aparátu a zpomalené vyprazdňování žaludku. Přispívat může i zácpa a distenze střevní stěny. Možností řešení jsou antiemetika – prokinetika (metoklopramid; především u pacientů s nevolností po jídle, obecně ale představuje

první volbu léčby OINV), další možností jsou setrony (např. ondansetron), případně H_1-antihistaminika (difenhydramin, moxastin). Obvykle se jedná pouze o několikadenní terapii díky přechodnému charakteru OINV a rozvoji tolerance.

- Pruritus představuje další dočasný nežádoucí účinek, jenž je spojován s histaminoliberací, ev. agonismem μ receptorů, nicméně přesný mechanismus není známý. Terapeutickým přístupem v první linii jsou H_1-antihistaminika. Opět se obvykle jedná o několikadenní léčbu, i přesto je vhodné mít na paměti anticholinergní účinky I. generace.
- Obstipace není narozdíl od výše uvedených spojena s rozvojem tolerance, symptomatická léčba tedy není pouze přemosťující, několikadenní, ale může se stát dlouhodobou. Obstipace je nejčastější nežádoucí efekt opioidů vyplývající z jejich mechanismu účinku s velkým vlivem na kvalitu života a kontrolu bolesti; pravděpodobně není závislá na dávce. Farmakologickým přístupem jsou laxativa – osmotická (laktulóza), kontaktní (pikosulfát, bisakodyl, senna). Při nedostatečném efektu laxativ volíme podání antidot opioidů – téma antidot nejen v léčbě indukované obstipace bude předmětem přednášky.

To byly příklady symptomatické léčby. Existují ale i jiné přístupy ke zvládání opioidy indukovaných nežádoucích účinků – **redukce dávky u dávkově závislých nežádoucích účinků** (redukce o 25–50 % s vyhodnocením efektu v odstupu dle biologického poločasu; patří sem i úprava dávky v kontextu renální či hepatální insuficience nebo lékové interakce, kdy jsou nežádoucí účinky projevem předávkování; patří sem i nasazení tzv. opioid-sparing léčiva, které umožní redukci dávky opioidu při zachovalé kontrole bolesti). Dalším přístupem k redukci nežádoucích účinků je **rotace opioidů** a **alternativní cesta podání** opioidů (epidurální, intratekální), která vyžaduje násobně nižší dávky opioidů.

Aplikační cvičení:

62leté pacientce léčené pro hypertenzi a dyslipidémii (perindopril/amlodipin/indapamid 5/5/1,25 mg 1–0–0, atorvastatin 10 mg 1–0–0) byla nasazena terapie hydromorfonem 4 mg p.o. á 12 h pro bolesti kyčlí při osteoartróze. Pacientka byla doposud léčena různými kombinacemi paracetamolu, ibuprofenu, ketoprofenu, topického diklofenaku a metamizolu. Jaké nežádoucí účinky byste očekávali a jaká konkrétní léčiva a v jaké dávce byste nasadili v rámci prevence nežádoucích účinků?

Řešení

Očekávané nežádoucí účinky spojené s počátkem léčby – nauzea, pruritus, možný rozvoj zácpy. Symptomatická léčba by mohla být např. metoklopramid 10 mg p.o. 1–1–1 po dobu 4–5 dnů, bisulepin 2 mg p.o. 0–0–1 po dobu 4–5 dnů, laktulóza sirup v případě potřeby 15 ml (1 polévková lžíce) 1× denně a zvyšovat dle potřeby.

Rizika spojená s léčbou opioidy jsou zřejmá. Jaké jsou ale výhody opioidů oproti jiným analgetikům? Minimální vliv na koagulaci (vs. NSAIDs), minimální nefrotoxicita (vs. NSAIDs), minimální hepatotoxicita (vs. paracetamol), nižší interakční potenciál.