

Aktuální otázky bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Úvod

Lékařská péče primárně směřuje k účinné léčbě. Současně musí zohledňovat bezpečnost pacienta. Kromě rizik spojených s nesprávnou indikací léčby a s lékovými interakcemi jsou pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) v riziku, které plyne z potenciální či skutečné nefrotoxicity léčiv, a v riziku vyplývajícím z akumulace léčiva při snížené či chybějící renální eliminaci.

Pacienti s CKD mají obligatorně určité laboratorní odchylky i klinické komplikace. K nim patří anémie, hypervolémie, resp. poruchy hydratace, změny elektrolytů a mnohé další. Často mají diabetes mellitus a hypertenzi. To samo o sobě již znamená výrazné zvýšení množství podávaných léčiv, a tím i potenciál k lékovým interakcím a dalším problémům spojeným s velkým počtem podávaných léčiv.

U pacientů s CKD se často vyskytují i aterosklerotické komplikace, včetně ischemické choroby srdeční a zejména ischemické choroby dolních končetin. Často trpí hypertenzí. Jejich kardiovaskulární systém je poškozen i působením dalších faktorů. Jejich imunitní systém je dysfunkční, a to nejen v důsledku setrvalé chronické zánětlivé stimulace, ale i funkčních změn buněčné i humorální imunitní složky. Jsou dobře popsány i změny tělesného složení při CKD, plynoucí nejen z poruch hydratace, ale i z poruch nutričního stavu. Všechny zmíněné skutečnosti přispívají k tomu, že riziko nežádoucích účinků léčiv a obecně léčebných postupů je u CKD velké.

V edici *Core Curriculum* byl nedávno uveřejněn přehledný a aktuální text, který se cíleně věnuje jednotlivým aspektům bezpečnosti farmakologické léčby při CKD. Celkem zahrnuje 10 okruhů: dávkování léčiv při CKD, léčbu anémie, úpravu sérových koncentrací draslíku, kontrolu glykémie, léčbu bolesti při CKD, problematiku neurotoxických léčiv, antimikrobiální léčbu, antiagregační a antikoagulační léčbu, jódové kontrastní látky a gadoliniové kontrastní látky (Wagner et al, 2015). *Core Curriculum* vychází jako občasná rubrika časopisu *American Journal of Kidney Diseases*. Tuto edici lze považovat za nejaktuálnější a nejvíce odborný text na dané téma, který je vždy současně zaměřen klinicky a prakticky. Cílem přehledu je podat základní informace z tohoto textu.

Nomenklatura

Nomenklatura rozlišuje nežádoucí účinky, bezpečnostní rizika a „near-miss“.

Jako nežádoucí účinek definujeme nebezpečí, které vyplynulo z léčebné péče. Lze rozlišit tyto typy:

- projevy u daného pacienta („patient-reported safety incidents“) – pád, krvácení, hypoglykémie apod.;
- odchylky v bezpečnostních testech („safety findings“) – hypoglykémie, hyperkalémie, ortostatický pokles krevního tlaku apod.;
- nežádoucí účinky se vztahem k určitým okolnostem („condition-dependent safety events“) – akutní selhání ledvin po chirurgickém výkonu, městnavé srdeční selhání po intravenózní tekutinové náloži.

Bezpečnostní riziko je definováno jako klinická praxe s potenciálem způsobit pacientovi (nechtěné) poškození. Rozlišuje se několik typů bezpečnostních rizik, k nimž patří nebezpečí plynoucí z uskutečněné aktivity („errors of commission“) nebo podání léčby vyžadující monitorování, které není uskutečněno. Jako tzv. „near-miss“ je označována situace, kdy pacient sice nebyl ohrožen, avšak k ohrožení nedošlo pouze díky náhodě.

Dávkování léčiv

Pokud je léčivo vylučováno ledvinami, je při funkční renální poruše třeba dávkování léčiv upravit (snížit jednotlivé dávky, prodloužit dávkovací interval nebo kombinovat obě tyto možnosti). Avšak při CKD se často setkáváme i s komplikacemi, které nejsou závislé na poruše renálního vylučování léčiv. Patří k nim akutní poškození ledvin (AKI), ale i důsledky porušené nonrenální eliminace léčiv, která je při CKD a zejména při selhání ledvin přítomna. Náchylní jsou zejména senioři. U nich navíc sérová koncentrace kreatininu nevypovídá o skutečné hodnotě renální eliminační funkce.

Použití různých metod zjišťování odhadované glomerulární filtrace (eGF) nevede k omezení chyb v dávkování, avšak samotné zavedení hlášení eGF společně s naměřenou sérovou koncentrací kreatininu výskyt těchto chyb snižuje, a z hlediska bezpečnosti farmakoterapie jde tedy o užitečný prvek.

Při selhání ledvin není změněna jen renální eliminace, ale prakticky i všechny ostatní farmakokinetické ukazatele, včetně absorpce, distribuce a metabolismu. Příkladem je zvýšená plocha nad křivkou pro sildenafil, jiným příkladem je snížená biologická dostupnost řady léčiv, pokud se podávají současně s vazačí fosfáty v trávicím ústrojí.

Dalším aspektem jsou odchylky v cytochromových systémech při selhání ledvin. Dokonce léčiva s plně nonrenální eliminací tak mohou mít změněný metabolismus (příkladem je warfarin). Tyto a mnohé další okolnosti upozorňují na to, že bezpečnosti farmakoterapie při poškozené funkci ledvin je třeba věnovat mnohem větší pozornost než při pouhé změně renální eliminace (Verbeeck a Musumbe, 2009).

Léčba anémie

Léčbě anémie bylo v zahraničním i našem písemnictví věnováno mnoho pozornosti. Je dobře dokumentováno, že rekombinantní erythropoetin (resp. látky stimulující erythropoezu [ESA]) dobře upravuje (zvyšuje) koncentraci hemoglobinu v krvi pacientů s anémií v důsledku chybějící tvorby erythropoetinu v selhávajících či selhaných ledvinách. Souběžná potřebná opatření, jako úprava deficitu železa, jsou rovněž dobře definována.

Důležitým aspektem je však bezpečnost léčby. V současné době jsou to právě bezpečnostní důvody, které nás vedou k tomu, že anémii upravujeme jen částečně. Podklady pro tuto praxi přinesly dřívější studie, které při plné úpravě anémie doložily až dvojnásobný výskyt mozkových příhod a dalších tromboembolických komplikací. Tato konkrétní zkušenost ukazuje, že při onemocnění a zejména selhání ledvin nelze jednoduše postupovat jako u běžné

populace; na druhé straně léčba anémie je jednou z mála situací, kdy máme k dispozici informace z kontrolovaných studií i u pacientů s CKD a pacientů dialyzovaných.

V současnosti se mnohdy pohybujeme v mezioborových oblastech. Jednou z nich je i účinnost a bezpečnost léčby pomocí ESA u pacientů s CKD a u dialyzovaných pacientů s malignitami (Hazzan et al., 2014).

Úprava koncentrace draslíku

K důvodům, proč jsou pacienti s CKD a zejména dialyzovaní pacienti často vystaveni riziku hyperkalémie, patří snížené renální vylučování draslíku a užívání léčiv blokujících systém RAAS. Nízká renální eliminace je částečně posílena jinými cestami exkrece, zejména gastrointestinálními ztrátami draslíku a zvýšenou tubulární sekrecí (pokud ještě lze). Tyto adaptivní mechanismy však mohou selhat.

Hyperkalémie se vyskytuje přibližně u 10 % pacientů s CKD léčených inhibitory RAAS. Podle údajů z poslední doby není duální inhibice při CKD výhodná, naopak je riziková. Záleží však i na dávkování, stravovacích faktorech, doprovodné medikaci apod. U pacientů s CKD je proto nezbytné monitorovat sérové koncentrace; hodnoty naměřené při jednotlivých kontrolách nejsou z časového hlediska spolehlivé. Fluktuace je podmíněna nejen zevními příčinami, ale i například přesuny kalia při změnách acidobazické rovnováhy. Zajištění bezpečné hodnoty draslíku u pacientů s CKD pokročilého stadia a současně užívajících léčiva ovlivňující kontrolu draslíku vyžaduje nejen velké znalosti, ale i bohaté klinické zkušenosti (Fink, 2010).

Kontrola glykémie

Dobrá kompenzace diabetu oddaluje progresi renálního poškození. Současně však CKD jako takové komplikuje postupy v léčbě diabetes mellitus. Přitom inzulin sám o sobě byl zařazen mezi pět nejrizikovějších léčiv pro hospitalizované pacienty.

Při CKD je biodegradace inzulinu zpomalená, neboť inzulin se rozkládá v ledvinách; jeho poločas je tedy prodloužený. Tento jev dobře známe ze situací, kdy při progredujícím poklesu funkce ledvin je třeba snižovat dávky inzulinu (což však v žádném případě neznamená, že diabetes mellitus se zmírňuje, jak si někdy mylně vysvětlují sami pacienti). K prodlouženému poločasů inzulinu však přistupuje i protichůdný mechanismus, a sice určitá inzulinová rezistence, která poruchu funkce ledvin provází. Navíc eliminační léčba ji (přechodně) zlepšuje.

Kompenzace glykémie při selhání ledvin je tedy velice náročná a stabilního stavu se dosahuje jen obtížně. Při jakékoli přidružené komplikaci je třeba počítat s rozkolísáním glykemií. Dále CKD mění farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti řady perorálních antidiabetik. Je třeba také připomenout, že při progresi CKD je nutné přerušit podávání metforminu. Clearance metforminu klesá paralelně s poklesem GF. Metformin je obzvláště rizikový při souběžných komplikacích, které podmiňují laktátovou acidózu či zvyšují její riziko, a je nevhodný při onemocnění jater či při poruchách perfuze.

Z derivátů sulfonylurey druhé generace je při CKD vhodný glipizid. Postupně se získávají zkušenosti s novými slibnými léčivy zavedenými v posledních letech do léčby diabetu; při jejich preskripci pacientům s CKD je nutná úzká spolupráce s diabetologem (Armouts et al., 2014).

Léčba bolesti

Léčba bolesti u pacientů s CKD není snadná. Velká část analgetik je vylučována renálně a při CKD má změněné farmakokinetické vlast-

nosti. Postup eskalace léčby, aplikovaný u osob s fyziologickou funkcí ledvin, však v principu lze použít, ovšem je třeba upravit dávky. V první linii jde o paracetamol v kombinaci s adjuvancií, v druhé o tramadol v kombinaci s adjuvancií a ve třetí pak o léčiva na bázi opioidů. Nesteroidním antirevmatikům je třeba se teoreticky co nejvíce vyhýbat, ale v běžné praxi to není možné. Tramadol je přijatelnou možností, avšak jeho eliminace je přece jen snižena a předávkování může vést k dechovému útlumu, k sníženému prahu pro pohotovost ke křečím i k možnému riziku serotoninového syndromu.

Většina opioidních analgetik je metabolizována hepatálně, avšak zde vzniklé aktivní metabolity jsou vylučovány renálně. Příliš velké dávky pak vedou k dechovému útlumu, sedaci, hypotenzii a křečím. K poměrně bezpečným léčivům patří například fentanyl.

V léčbě bolesti se využívají i tzv. adjuvantně působící látky, které umožňují podávat nižší dávku vlastního analgetika. Patří k nim například antidepresiva či gabapentin (pozor: dávkování tohoto léčiva se při CKD významně snižuje).

Nefrotoxická léčiva

Až 20 % případů AKI je způsobeno léčivem, resp. jejich nefrotoxickým účinkem. Tito hospitalizovaní pacienti pak mají prodlouženou hospitalizaci, ale i vyšší mortalitu. I když většina AKI je (částečně) reverzibilní, ukazuje se, že epizoda AKI je do budoucna riziková pro rozvoj CKD.

Vyšší riziko polékového poškození ledvin je spojeno s vyšším věkem a přidruženými nemocemi (diabetes mellitus). Samotné snížení funkce ledvin je dalším rizikovým faktorem pro polékové poškození. Může k němu přispět rovněž dehydratace a další poruchy vnitřního prostředí.

Potenciál poškození ledvin má velké množství léčiv. Patří k nim mimo jiné analgetika (zejména NSA), protiinfekční léčiva (aminoglykosidy, ale i beta-laktamy a mnohé další), chemoterapeutika a imunosupresiva (včetně cyklofosfamidů, cyklosporinu, tacrolimu, sirolimu aj.), z ostatních léčiv pak například diuretika, bisfosfonáty, inhibitory protonové pumpy (!), statiny, blokátory RAAS a mnohá další.

Antimikrobiální léčiva

Infekční komplikace představují druhou nejčastější příčinu úmrtí a nejčastější příčinu hospitalizací dialyzovaných pacientů. Jsou rizikové i pro pacienty s CKD v časnějších stadiích. Dávky řady antibiotik musejí být modifikovány a důležité je i zohlednění délky léčby (rekurence a relapsy infekčních komplikací). Z fluorochinolonů nevyžaduje snížení dávkování pouze moxifloxacin. Aminoglykosidy a vancomycin vyžadují velké snížení dávek a jednoznačně se u nich doporučuje monitorování terapeutických koncentrací. Dávky je nutné snížit též u většiny antivirotik i antitumorkotik. Při změnách renálních funkcí, k nimž dochází při akutních infekčních komplikacích často, se dávky antibiotik musejí okamžitě přehodnotit a upravit.

Antiagregancia a antikoagulancia

Při selhání ledvin je posunuto balancování mezi prokoagulačním rizikem a rizikem krvácení. Zdá se, že běžná antikoagulace je sice důležitá pro prevenci trombotických komplikací, avšak její účinek není tak výrazně pozitivní. Současně se zdá, že rizika antikoagulační léčby jsou při selhání ledvin vyšší. Existují velké rozdíly v praxi mezi jednotlivými pracovišti.

Při podrobnějším vyšetření koagulačního stavu při CKD obvykle nacházíme zvýšenou koncentraci fibrinogenu i zvýšené koncentrace D-dimerů a fragmentů protrombinu. Prokoagulační aktivita

některých faktorů je vyšší (faktorů XII, XI, IX, VIII, VII, X a II). Na druhé straně antikoagulační aktivita proteinu C, proteinu S, antitrombinu III, plasminogenu a aktivátoru tkáňového plasminogenu je snížena. Je přítomna i komplexní porucha destičkových funkcí (všechny tyto poruchy mohou být u jednotlivých nemocných vyjádřeny různě). Přesto se zdá, že kyselina acetylsalicylová v malé dávce (100 mg) je při CKD přínosná (jako součást komplexní léčby při ischemických onemocněních tepen).

Situace spojené s rizikem trombózy jsou u pacientů s CKD častější: častěji se vyskytuje jak žilní tromboembolismus, tak zejména fibrilace síní (až u 25 % pacientů). Warfarin je třeba podávat s opatrností a jeho farmakodynamický účinek monitorovat častěji než v běžné populaci; cílové hodnoty INR mohou být (mírně) nižší.

Jódové kontrastní látky

Tomuto tématu bylo věnováno velmi mnoho klinických prací a publikací a stále zůstává aktuální. Akceptovaná je následující definice poškození ledvin po podání jódové kontrastní látky: vzestup sérové koncentrace kreatininu o 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl) nebo relativní vzestup koncentrace sérového kreatininu o 25 % a více, a to v intervalu 48 hodin po podání látky. Ukazuje se, že epizody poškození funkce ledvin po podání jódové kontrastní látky se mohou podílet i na pozdější progresi CKD.

K rizikovým faktorům poškození ledvin po podání jódové kontrastní látky patří vyšší věk, souběžné podávání neurotoxických léčiv, diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, hypovolémie, akutní závažná hypotenze, akutní koronární příhoda a další stavy (hyperurikémie). Pokud je souběžně přítomno více rizikových faktorů, je ohrožení vyšší. Výběr kontrastní látky je zásadní stejně jako celkové podané množství. Uvádí se, avšak není to pevně doloženo, že intraarteriální podání je více rizikové.

Z preventivních postupů je velmi důležitá hydratace. Z konkrétních „ochranných“ látek se uvádí příznivý vliv antioxidantů N-acetylcysteinu. Další možností je alkalizace podáním hydrogenuhličitanu sodného.

Gadoliniové kontrastní látky

Je dobře popsáno, že podání gadoliniových kontrastních látek může vyvolat tzv. nefrogenní systémovou fibrózu. Její riziko stoupá s mírou poklesu renální funkce a je podmíněno i chemickými vlastnostmi léčiva. V největším riziku jsou dialyzovaní pacienti, avšak v kasuistikách byla nefrogenní systémová fibróza popsána i při AKI a u dosud nedialyzovaných pacientů. Více riziková jsou léčiva s menší termodynamickou stabilitou. Důležitá je i podaná dávka (při vyšší dávce je vyšší riziko). Od roku 2007, kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydal varování, se výskyt nefrogenní systémové fibrózy snížil. U pacientů v riziku je vždy třeba upřednostnit jiné vyšetřovací postupy.

Závěr

Předložený text uvádí pouze základní body týkající se bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s CKD. Je však patrné, že zahrnuje velmi širokou oblast, od léčby bolesti po léčbu antibiotiky přes obecné okruhy lékové nefrotoxicity (například lékovými skupinami). Nefrolog musí být v zacházení s léčivem co nejpečlivěji erudován, a to jak z hlediska znalostí vlastností jednotlivých léčiv, tak z hlediska lékových interakcí a celkových dopadů farmakoterapie na zdraví i nemoc pacientů.

Literatura

- Armouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1284–1300.
- Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial* 2014;27:188–204.
- Fink JC. Chronic kidney disease: the effect of CKD therapies on serum potassium levels. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:633–634.
- Hazzan AD, Shah HH, Hong S, et al. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. *Kidney Int* 2014;86:34–39.
- Solomon RJ, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;122:2451–2455.
- Verbeeck RK, Musumba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757–773.
- Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66:159–169.