

# Střípky z XVI. Symposia klinické farmacie René Macha

Veronika Krnáčová<sup>1</sup>, Ondřej Machotka<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Sekce klinické farmacie, Česká farmaceutická společnost ČLS JEP

<sup>2</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

<sup>3</sup>Nemocniční lékárna, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Prakt. lékař. 2015; 11(1): 37–39

Během podzimních dnů 21. a 22. listopadu 2014 hostil mikulovský zámek tradiční dvoudenní Symposium klinické farmacie René Macha. Již šestnácté pokračování této odborné akce pořádala opět Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s Katedrou sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Do Mikulova zavítalo více než čtyři sta klinických farmaceutů a jiných farmaceutických odborníků z České republiky (ČR) a Slovenska, aby společně vyslechli a diskutovali problematiku psychiatrické, antiagregační a anti-koagulační farmakoterapie.

Symposium otevřely bloky e-DRBY I., II., ve kterých přednášející prezentují lékové problémy a ve spolupráci s auditoriem hledají interaktivním způsobem jejich řešení. V prvním příspěvku Mgr. Jana Gallusová představila nová orální anti-koagulantia (NOAC) z pohledu léčby hluboké žilní trombózy u pacientky s epilepsií užívající chronicky karbamazepin a fenytoin. Klinický farmaceut řešil výběr vhodného antikoagulantia k léčbě hluboké žilní trombózy při chronickém užívání významných induktorů metabolismu léčiv. Po srovnání všech možností si obhájil použití warfarinu, u kterého jediného jsou stanoveny terapeutické meze (pomocí INR) a je možno jej spolehlivě monitorovat. Mgr. Jana Gregorová upozornila na některé možnosti použití ketaminu, tedy léčiva používaného především k rychlému úvodu do celkové anestezie. V poslední době se využívá i jako analgetikum, zejména v případech hyperalgie způsobené dlouhodobým podáváním vysokých dávek silných opioidů. Dávky ketaminu užívané v analgetické indikaci jsou výrazně subanestetické (10–20% anestetické dávky) a analgetický efekt přetrvává až 10–12 týdnů po jeho vysazení. V druhé části bloků se PharmDr. Josef Malý, Ph.D., věnoval lékovým problémům při léčbě bolesti, zejména u starších polymorbidních pacientů. Mimo jiné zmínil i významnou interakci fluoxetinu a tramadolu, kdy antidepresivum může být výrazným inhibitorem analgetického efektu tohoto slabého opioidu, navíc je nutné pamatovat i na riziko serotoninového syndromu. Fluoxetin je rovněž považován za léčivo potenciálně nevhodné ve stáří. Možným řešením

je záměna fluoxetinu za citalopram nebo escitalopram. V daném případě se s ohledem na neuropatickou bolest v anamnéze jeví jako racionální podání antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI).

Po oficiálním zahájení symposia prof. RNDr. Jiřím Vlčkem, CSc., a zdravotní účastníků, které se ujali prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D., a PharmDr. Pavel Grodza, se první přednášky na výbornou zhostil prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych. Tématem jeho vystoupení bylo placebo, zejména jeho používání v klinických studiích. Poukázal na několik rovin užití placeba a vyzdvihl zejména etickou otázku, tedy konflikt s Helsinskou deklarací. Podle té je nutné zajistit pacientovi v klinické studii léčbu nejlepší prokázanou léčebnou metodou. Podmínka však není splněna ani ve skupině užívající zkoušenou látku, ani ve skupině s placebem. Dochází tedy ke střetu veřejného zájmu (vývoj nových léčivých látek) a zájmu individuálního (být léčen nejlepší možnou metodou). Prof. Höschl se věnoval i problému stoupající účinnosti placeba v klinických studiích pozorované v posledních letech a s tím spojené klesající relativní účinnosti nových zkoušených látek vůči placebu. Tento fenomén má mnoho příčin, od designu studie, přes použité stupnice hodnocení proměnných až po typ onemocnění a kvalifikaci posuzovatelů klinického hodnocení.

O hyperkinetické poruše (ADHD) u dospělých pacientů pohovořil prof. MUDr. Ivo Paclt, CSc. Ve své přednášce porovnal příznaky ADHD u dětských i dospělých pacientů a vyslovil tezi, že téměř není dospělých pacientů s ADHD, u kterých by se toto onemocnění nevyskytovalo i v dětství. Kombinovaná nebo hyperaktivně-impulzivní forma ADHD přechází v 70–80% do adolescence a později do dospělosti nebo se objevuje i jako bipolární porucha. Onemocnění přináší kromě typických příznaků u adolescentů a dospělých i další doprovodné sociální jevy, jako sklony k alkoholismu, opakující se trestná činnost a abúzus drog. ADHD v dětství je tedy přímým rizikovým faktorem pro vznik drogové závislosti v pozdějším věku a účinná léčba této poruchy

**Obrázek 1.** Pohled do sálu



je prevencí vzniku drogové závislosti. V léčbě dospělých je důležitý komplexní přístup stejně jako u dětských pacientů, tedy psychoterapie v kombinaci s psychostimulancii (atomoxetin a methylfenidát). Methylfenidát má velmi malé riziko vzniku závislosti, na rozdíl od jiných stimulantů (např. kokainu). V navazující diskuzi byl dotazován rozdíl mezi použitím atomoxetinu a methylfenidátu. Prof. Paclt vysvětlil, že atomoxetin se používá častěji u pacientů s převažující úzkostnou složkou onemocnění, ale ani kombinace těchto dvou přípravků se nevyklučuje a v praxi se používá.

Před pokračováním dalšího bloku přednášek vystoupila PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. a představila nové Univerzitní vzdělávací centrum klinické farmacie, které zahájilo svou činnost na podzim roku 2014 na Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové. Všichni zájemci o kvalitní specializační a kontinuální vzdělávání v klinické farmácii jsou srdečně zváni na vzdělávací akce, které se konají jednou měsíčně v prostorách Farmaceutické fakulty.

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc., krátce pohovořila o historii léčby bipolární poruchy (BP) a o současných možnostech léčby, které se v posledních letech příliš nemění. Léky první volby zůstávají v manické fázi onemocnění lithium a valproát, případně novější atypická antipsychotika. U depresivní fáze se využívá v monoterapii lithium, lamotrigin nebo quetiapin. V kombinované terapii se indikuje nejčastěji olanzapin s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo kombinace lithia s lamotriginem. Další alternativu bude představovat nové antipsychotikum lurasidon, který byl nedávno zaregistrován. Zmíněna byla i nová léčiva pro terapii BP, především její farmakorezistentní de-

presivní fáze, kterými jsou stimulantia atomoxetin, modafinil a armodafinil. Rovněž moderní depotní injekční forma risperidonu se dostává do popředí zájmu kvůli efektivnímu řešení non-compliance pacienta, která se u této diagnózy může vyskytovat častěji. Větší pozornost byla věnována lithiu a jeho jedinečnosti v léčbě BP, která se ukazuje v posledních letech. Kromě efektu antimaniického a efektu stabilizující náladu byl zjištěn i antisuicidální a neuroprotektivní efekt (zvyšuje objem šedé hmoty mozkové a hladinu N-acetylaspartátu). Kromě farmakoterapie byl zdokumentován i velmi pozitivní efekt tělesné aktivity na příznaky BP. Podle nejnovější meta-analýzy tělesná aktivita snižuje depresivní příznaky i celkové příznaky BP.

Páteční odborný program zakončila MUDr. Tereza Szymanská příspěvkem o úzkostných a neurotických poruchách. Patologický úzkostný stav může být nežádoucím účinkem standardní farmakoterapie a farmaceut by na tento výskyt měl pamatovat. Jedná se o psychofarmaka – např. methylfenidát, antidepresiva a antipsychotika, ale i jiné lékové skupiny – sympatomimetika, xantinové deriváty, anticholinergika, kortikosteroidy a další. Základem léčby úzkostných poruch je edukace pacienta a psychoterapie, u těžších poruch je doplněna o farmakoterapii. Pro léčbu akutních stavů jsou vyhrazena anxiolytika, především benzodiazepiny, pro chronické stavy jsou léky první volby antidepresiva (SSRI, SNRI). Při neúčinnosti dlouhodobé léčby lze antidepresiva doplnit antipsychotiky nebo beta-blokátory. Při léčbě specifických podtypů úzkostných poruch používáme pregabalin, agomelatin, bupropion (generalizovaná úzkostná porucha), klomipramin, bupropion nebo lithium (obsedantně-kompulzivní porucha).

Již tradiční součástí odborného programu byla posterová sekce. Letos ji tvořilo 17 posterových sdělení, která prezentovala výsledky z výzkumu v klinické farmacii i zkušenosti z praxe. Odborná hodnotící komise zvolila nejlepší poster, jeho autorkou byla PharmDr. Jana Šolínová, gratulujeme!

Druhý den sympozia otevřela dvě volná sdělení. První sdělení, zaměřené na preskripci promethazinu u dětí, přednesla PharmDr. Iva Kučerová. Poukázala na to, že užívání tohoto antihistaminika u dětí může být spojeno s výskytem závažných nežádoucích účinků (NÚL). Hlášeno bylo dokonce i náhlé úmrtí kojence, proto je od roku 2004 promethazin u dětí mladších 2 let kontraindikován a u dětí do 10 let by měl být promethazin podáván s opatrností. Zároveň však bylo zjištěno, že i přes zmíněnou kontraindikaci byl ve sledované nemocnici u akutní laryngitidy promethazin podán 57 % pacientům mladším 2 let. Během sledo-

vané doby navíc došlo, v rámci pohotovostního režimu, k téměř dvojnásobnému nárůstu preskripce promethazinu a naopak k poklesu preskripce dimetindenu. Přednášející uzavřela volné sdělení slovy, že je třeba zvýšit informovanost lékařů a lékárníků o možných rizicích spojených s užíváním promethazinu u dětí a snažit se, pokud je to možné, nahrazovat jej bezpečnějším dimetindenem.

V rámci druhého sdělení nás PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D., seznámila s projektem zaměřeným na výuku klinické farmacie u duševních poruch, kterým byla doplněna výuka klinické farmacie na FaF VFU v Brně. Nad rámec povinné výuky proběhly edukativní přednášky. Studentům byly ukázány kazuistiky s cílem individualizovat farmakoterapii a identifikovat nežádoucí účinky a lékové interakce. Studenti se dále mohli zúčastnit tří interaktivních seminářů zaměřených na farmakoterapii jak deprese a úzkosti, tak i psychotických onemocnění a poruch spánku. Studenti rovněž absolvovali na oddělení Psychiatrické kliniky FN Brno – Bohunice třídní stáže. Zde se zúčastnili vizity, absolvovali rozhovor s pacienty a řešili kazuistiky.

V bloku vyzvaných přednášek zaměřených na antiagregační léčbu vystoupil jako první prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., a představil novinky v protidestičkové léčbě z pohledu farmakologa. Zmínil různé úrovně, na kterých je farmakologicky zasahováno do destičkové aktivity: 1. inhibice aktivace tromboxanu A<sub>2</sub> (kyselina acetylsalicylová (ASA)); 2. blokáda ADP přes receptory P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (klopidogrel, prasugrel a tikagrelor); 3. aktivace adenosinových receptorů A<sub>2</sub> (dipyridamol); 4. blokáda glykoproteinových receptorů IIb/IIIa (abciximab, tirofiban a eptifibatid); 5. snížení degradace ATP inhibicí PDE-3 (cilostazol). Ve farmakoequivalentních dávkách mají protidestičková léčiva srovnatelný efekt a rovněž podobné riziko krvácivých komplikací. Zdůraznil významnou interindividuální variabilitu antitrombotického efektu, a to zejména u ADP blokátorů. U 20–30 % pacientů léčených klopidogrelem byla totiž zaznamenána rezistence. Problém rezistence je u 3. generace ADP blokátorů (prasugrel a tikagrelor) však již vyřešen. S rezistencí se setkáváme i při používání ASA, což je dáno variabilní citlivostí COX-1 a systémovou dostupností. Upozornil na to, že snížená dostupnost ASA může souviset se současným podáváním inhibitorů protonové pumpy. Zapomíná se na to, že ASA se vstřebává v kyselém prostředí (při pH < 3,5). Nejsou však dostatečné klinické důkazy, které by tuto interakci potvrdily. Cílem do budoucna je omezit interindividuální a intraindividuální variabilitu účinku. Takovou perspektivu jsou např. inhibitory adheze destiček ke kolagenu.

**Obrázek 2.** prof. MUDr. Höschl, DrSc., FRCPsych.



**Obrázek 3.** PharmDr. Milana Halačová, Ph.D., prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.



Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, poté prezentoval pohled kardiologa. Poukázal na to, že antiagregační léčiva snižují výskyt infarktu myokardu, náhlé cévní příhody mozkové či úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Tento účinek je výraznější při použití kombinace ASA s ADP blokátory v porovnání se samotnou ASA, avšak použití kombinace je také spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Uvedl použití kombinace ASA s ADP blokátory v porovnání se samotnou ASA, avšak použití kombinace je také spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Uvedl použití jednotlivých antiagregačních léčiv a jejich dávkovací schémata u různých kardiovaskulárních indikací. U akutního koronárního syndromu s elevací ST úseků i bez elevace ST úseků je lékem volby ASA, není-li kontraindikována. Odlišná je jen iniciační dávka. ADP blokátory jsou užívány v kombinaci s ASA po dobu 12 měsíců. ASA se podává i před elektivní implantací stentu. Před elektivní angioplastikou je podáván i klopidogrel. Po angioplastice je doporučováno užití duální antiagregační terapie. Doba užívání závisí na typu stentu. U kovových stentů je tato terapie nasazena na 1 měsíc, u lékového (potahovaného) stentu je užívána 6 měsíců, není-li u pacienta riziko krvácení. Naopak u pacientů s vysokým ischemickým rizikem a nízkým rizikem krvácení by měla být duální terapie užívána i déle než 6 měsíců. Pacient by měl být poučen, aby nevysazoval antiagregační léčbu. U některých pacientů je po angioplastice nasazena kombinace antiagregační a antikoagulační léčby. Jedná se o pacienty, kteří mají mechanické chlopně náhrady, trombus v levé komoře, fibrilaci síní, plicní embolii nebo rekurentní tromboembolickou nemoc (TEN). Na výsledcích studie WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting), která sledovala hlavně výskyt krvácení, ukázal, že u pacientů podstupujících angioplastiku

stačí pouze terapie klopido-grelem s antikoagulační léčbou (warfarinem). Užití klopido-grelu bez ASA bylo spojeno s výrazným poklesem krvácivých komplikací bez současného zvýšení trombotických událostí. Přednášku prof. Vítovce uzavřel slovy, že je třeba vždy zvážit přínos léčby a riziko krvácení.

Pohled neurologa představil doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D. Zaměřil se na možnosti protidestičkové léčby v sekundární prevenci mozkového infarktu. Poukázal na to, že podání tiklopidinu nebo klopido-grelu je pouze o málo účinnější než samotné podání ASA. Na výsledcích studie MATCH (Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke) a CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) ukázal, že ani podání duální terapie (klopido-grel + ASA) není spojeno se signifikantně vyšší účinností (výskyt infarktu myokardu nebo smrti z kardiovaskulárních příčin) oproti podání samotného klopido-grelu či ASA. Naopak tyto studie potvrdily vyšší riziko krvácení při použití duální terapie, proto u neurologických pacientů v dlouhodobé prevenci kombinovaná léčba klopido-grel + ASA nefunguje. Jako jinou možnost duální terapie uvedl kombinaci dipyridamol a ASA, která je podle studií ESPS 2 (The European Stroke Prevention Study) a ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) účinnější než samotné podání ASA či dipyridamolu. Tato duální terapie byla spojena s častějšími bolestmi hlavy, ale riziko krvácení či kardiálních příhod zvýšeno nebylo. Na závěr bylo na výsledcích studie CHANCE (The Clopidogrel in High-risk patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) ukázáno, že v akutní a subakutní fázi mozkového infarktu je nejvhodnější podat duální antiagregaci (ASA + klopido-grel) a po třech týdnech je vhodné léčbu změnit na ASA + dipyridamol nebo klopido-grel (platí pouze pro pacienty, kteří mají lehký nebo žádný neurologický deficit). Významně se tak snižuje výskyt opakované cévní mozkové příhody oproti ASA samotné. Nicméně správnost tohoto postupu není konečná, musí být ještě potvrzena dalšími studiemi. Na dotaz, jak dlouho je třeba užívat duální terapii po cévní mozkové příhodě, doc. Mikulík odpověděl, že největší riziko je první tři měsíce. Proto by léčba měla být podávána podle klinického stavu pacienta až tři měsíce, ale u některých pacientů to může být i jeden rok.

Tento blok byl uzavřen přednáškou prof. RNDr. Jiřího Vlčka, CSc., který se zaměřil na rizika vybraných antitrombotik a jejich minimalizaci pomocí algoritmu tří pilířů (ATP), využitelného ve farmaceutické péči. ATP doplňuje

algoritmus SAZE, který se věnoval komplexnímu řešení lékových problémů. ATP se zaměřuje více na všechny typy jak manifestovaných, tak i potenciálních NÚL. Cílem přednášky bylo ukázat, jak používat ATP u NÚL antikoagulační a antiagregancií s důrazem na jejich nejčastější riziko, a to je krvácení. První pilíř spočívá v analýze rizikových faktorů, které ovlivňují vznik NÚL. Nezbytné je znát dobře etiopatogenezi jednotlivých chorob, způsoby chování zdravotníků a pacientů při předepisování a užívání léčiv. V rámci druhého pilíře se monitoruje výskyt rizikových faktorů, změny chování apod. Při tom si je nutno uvědomit, kdy a jak dlouho může efekt trvat, a dobře se seznámit s tím, co mohou klinicky znamenat symptomy související s NÚL. Třetí pilíř je rozvahou nad řešením NÚL: možnosti prevence (zabránění vlivu rizikových faktorů), monitorování účinku, změna dávek, výměna léčiva či jiná úprava farmakoterapie. ATP snad také omezí, aby farmaceuti používali neadekvátní způsoby řešení zejména potenciálních NÚL.

Poslední přednáškový blok zahájil prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., bilancí aktivit Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti ČLS JEP za období 2010–2014 a zároveň poděkoval PharmDr. Aleně Linhartové a PharmDr. Aleši Marečkoví za jejich činnost ve výboru této sekce.

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc., potom představil novinky v antikoagulační léčbě. Zmínil velkou variabilitu efektu klasických antikoagulačních, jako jsou warfarin a heparin, která způsobuje, že v praxi je např. až 50 % pacientů užívajících warfarin mimo terapeutické rozmezí. Proto byla vyvinuta jiná léčiva mající spolehlivější účinek. Jedná se o nízkomolekulární hepariny a tzv. NOAC. Mezi NOAC patří xabany (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), což jsou přímé inhibitory faktoru Xa a gatran (dabigatran), což jsou přímé inhibitory trombinu. Uvedl, že gatran a xabany jsou charakterizovány rychlým nástupem účinku (desítky minut), který trvá nejméně 12 hodin. Naopak u warfarinu je nástup účinku pomalý a účinek je významně delší. Zdůraznil, že klinicky nejvýznamnějším rozdílem je variabilita efektu, která, jak už bylo zmíněno výše, je vysoká zejména u warfarinu, naopak u NOAC je relativně nízká, což zajišťuje jejich vyšší bezpečnost, která je klíčová.

Prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc., brněnský ambulanti kardiolog, diskutoval význam antikoagulační léčby u nevalvulární fibrilace síní. Cílem léčby je zamezit komplikacím (ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) a systémové embolizaci) a minimalizovat vznik mozkového krvácení. V ČR je stále antikoagulačním lékem první volby warfarin. Pokud selže léčba warfarinem, jsou

nasazována NOAC. Na základě výsledků studií poukázal na to, že dabigatran, rivaroxaban a apixaban významně snižují riziko hemoragické CMP a intrakraniálního krvácení. U dabigatranu jsou také k dispozici data ukazující na snížení rizika ischemické CMP v porovnání s warfarinem.

Přednáškový blok zakončila doc. MUDr. Debora Karetová, CSc., která se zaměřila na antikoagulační léčbu jako angiolog. Uvedla, že antikoagulační léčba představuje hlavní způsob léčby hluboké žilní trombózy a hemodynamicky stabilní plicní embolie. Základními léčivy jsou nízkomolekulární hepariny, které se od prvního dne kombinují s warfarinem. Léčba hepariny se ukončuje nejdříve po 5 dnech, resp. až je hladina warfarinu dostatečná. Od roku 2012 jsou v ČR registrována pro léčbu TEN již výše zmíněná NOAC (rivaroxaban, apixaban a dabigatran). V budoucnu lze očekávat registraci edoxabanu. Doc. Karetová zmínila dvě strategie používané v léčbě akutní žilní trombózy a plicní embolie. Rivaroxaban a apixaban jsou nasazovány od prvního dne terapie, u dabigatranu je nutná iniciální léčba nízkomolekulárními hepariny (5–10 dní). Na závěr přednášky uvedla, že doba antikoagulační terapie opět závisí na poměru benefit/risk. Minimálně 3 měsíce je užívána u sekundárních trombóz a u distálních-bércových trombóz. Léčba trvající 6–12 měsíců je doporučována u idiopatických flebotrombóz, u recidiv TEN, při přetrvávání vyvolávajícího rizikového faktoru, u komplikovaného průběhu a u trombofilních stavů s menším rizikem rekurence. Léčba přesahující 12 měsíců je indikována při výskytu opakovaných recidiv TEN, u vážných hereditárních nebo získaných trombofilních stavů a také v případech, že se objeví plicní hypertenze jako následek plicní embolie. O délce léčby rozhoduje také míra reziduální trombózy a případně výše D-dimerů po vysazení terapie.

Jako předcházející roky i tento rok bylo sympozium uzavřeno workshopy a nám nezbyvá než se těšit již na XVII. ročník Symposia klinické farmacie René Macha, který se bude tentokrát věnovat farmakoterapii onemocnění urogenitálního traktu.



SYMPOZIUM  
KLINICKÉ FARMACIE  
RENÉ MACHA

**PharmDr. Veronika Krnáčová, Ph.D.**

*Sekce klinické farmacie*

*Česká farmaceutická společnost ČLS JEP*

*Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové*

*vlckova\_veronika@centrum.cz*