Klinická farmacie v pediatrické paliativní péči

Iva Kučerová, Stanislav Krysta

Uherskohradištská nemocnice, a. s.

Kazuistika 6leté pacientky s geneticky podmíněnou formou farmakorezistentní epilepsie, kategorizovanou do paliativní péče vzhledem k infaustní prognóze.

Cílem paliativního režimu a mezioborové spolupráce v zázemí okresní spádové nemocnice, kde pacientku hospitalizovali z důvodu respirační infekce a kumulace myoklonických záchvatů, bylo propuštění děvčátka do domácího prostředí za asistence mobilního hospice, minimalizace invazivních vstupů a v neposlední řadě omezení stresu dítěte z pobytu na dětské jednotce intenzivní péče.

Klíčová slova: pediatrická paliativní péče, farmakorezistentní epilepsie, léková forma, rezistence k midazolamu, transdermální opioid, klinická farmacie.

Clinical pharmacy in pediatric palliative care

The case report of genetically determined pharmacoresistant epilepsy in a 6 – year – old patient with infaust prognosis and palliative care. In the background of district general hospital was the child hospitalised due to respiratory infection and myoclonic seizures. The aim of palliative care and interdisciplinary cooperation were to discharge the girl from hospital to the care of mobile hospice, minimalisation of invasive inputs and the reduction of child's stress during the stay in the intensive care unit.

Key words: pediatric palliative care, pharmacoresistant epilepsy, drug dosage form, midazolam resistance, transdermal opioid, clinical pharmacy.

Úvod

Paliativní péče je poskytována nevyléčitelně nemocným v pokročilém nebo konečném stádiu choroby, vždy s nutností multidisciplinárního přístupu. Neřeší příčinu onemocnění, ale především subjektivní potíže, které pacienta obtěžují – bolest, neklid, delirium, nauzea, dušnost, nespavost, snaží se tím o nejlepší možnou kvalitu života, reaguje na potřeby nemocného a jeho rodiny. Pediatrická paliativní péče není příliš rozšířena, věnuje se například dětem s onkologickým onemocněním, selháním životně důležitých orgánů, poškozením mozku nebo míchy, metabolickou nebo neurologickou diagnózou, mezi které patří také farmakorezistentní epilepsie.

Základem symptomatické léčby epilepsie je farmakoterapie potlačující vznik nebo šíření

epileptické aktivity v mozku. I přes správně vedenou terapii dvoj nebo trojkombinací látek se u 25 % pacientů nepodaří dosáhnout uspokojivé kompenzace záchvatů, tehdy se hovoří o farmakorezistentní nebo refrakterní epilepsii. Za velmi nezbytné nebo významné je farmakorezistentní formy včas konzultovat ve specializovaném epileptologickém centru, protože část z nich může být úspěšně léčena neurochirurgicky za účelem odstranění vyvolávající příčiny onemocnění.

Kazuistika

U děvčátka narozeného v roce 2012 proběhl první status epilepticus v červenci 2017, který byl došetřen na vyšším pracovišti jako geneticky podmíněná mitochondriální vada spadající do POLG – related disorders, zahrnující různá neurologická onemocnění, myoklonická epile-

psie je jedním z nich. Následující vyšetření u tří sourozenců dívky stejnou diagnózu vyloučilo, ale významný anamnestický údaj představovalo úmrtí nejstaršího bratra narozeného v roce 2007. Chlapec trpěl epilepsií od narození společně s encefalopatií a retardací psychomotorického vývoje, byl sledován v dětské fakultní nemocnici, avšak stav se nepodařilo došetřit pro úmrtí pacienta při febrilních křečích v sedmém měsíci života.

V říjnu 2018 došlo u dívky k nakupení parciálních epileptických záchvatů, forma onemocnění byla kategorizována jako farmakorezistentní s infaustní prognózou a doporučením paliativní péče se zavedenou medikací: lamotrigin, levetiracetam, rufinamid, zonisamid, piracetam. Následující měsíc dítě hospitalizovali na dětské jednotce intenzivní péče (JIP) ve spádové nemocnici pro respi-

rační infekci spojenou s kumulací myoklonických záchvatů. V té době pacientka vážila 12,5 kg, po přeléčení infekce antibiotiky však progredovaly záchvaty a neklid dítěte, proto na oddělení zahájili kontinuální intravenózní analgosedaci sufentanylem a midazolamem (tabulka 1). Konzilium klinické farmacie bylo vyžádáno za účelem přehodnocení medikace a lékových forem vzhledem k jejich podávání zavedenou nasogastrickou sondou (NGS). Cílem ošetřujícího personálu dětského oddělení i konziliáře anesteziologa byla dimise pacientky do domácího prostředí se zajištěním péče mobilního hospice, minimalizace invazivních vstupů a omezení stresu dítěte z pobytu na jednotce intenzivní péče. Rodina dívky s navrhovaným postupem souhlasila, disponovala veškerými informacemi a mohla využívat konzultací nemocniční psycholožky.

Diskuze

V případě dimise děvčátka do domácí péče byla stěžejním úkolem pro klinického farmaceuta volba vhodných lékových forem s důrazným omezením invazivních metod, protože je to jeden z pilířů paliativního přístupu, který umožňuje i péči matce, tedy laikovi.

Sufentanyln lze ekvianalgeticky převést na morfin, který je standardem v paliaci, v úvahu přicházela varianta individuálně připravovaného roztoku morfinu podaného do nasogastrické sondy, nebo varianta hromadně vyráběné ampule s obsahem morfinu aplikované rovněž cestou nasogastrické sondy, což však naráželo na finanční diskomfort. Druhou alternativu představoval převod sufentanylu na fentanyl, který je dostupný ve formě transdermálních náplastí, jednalo by se však o off-label cestu podání. Dle dostupné literatury je transdermální opioidní náplast používána v režimu off-label ke tlumení chronických bolestí u dětí, důležité je však respektování kinetických parametrů. Po nalepení náplasti se účinná látka kumuluje v kůži, kde vzniká její depo, odtud se uvolňuje do krevního oběhu, a tím postupně narůstá systémová koncentrace opioidu během 6 hodin s maximem za 12 až 24 hodin (obr. 1).

Midazolam lze aplikovat perorálně, nasálně, rektálně, velkým limitem však byla vysoká podávaná dávka 75 mg/den. Proto jsme se zaměřili právě na dávku midazolamu, uvažovali jsme možnost rozvoje rezistence nebo tachyfyaxe, případně lékové interakce, navíc v dokumentaci

se nám podařilo dohledat zprávu z dětské fakultní nemocnice, kde teorie rezistence již zazněla.

Ohledně rezistence k midazolamu existuje velmi málo dostupných literárních údajů, byla popsána u pacientů v terminální fázi onemocnění, předpokladem je destrukce GABA – receptorů, jako cílového místa působení midazolamu, nebo jejich down regulace. Midazolam se svým mechanismem účinku navazuje na typ receptoru GABA_A, GABA_B – receptor zůstává volný a teoreticky ovlivnitelný farmaky. Na rezistenci k midazolamu bychom měli pomyslet u dávek zavedeného midazolamu okolo 60 až 100 mg/den, při podezření je možnost změny účinné látky – levomepromazin, klonazepam, phenobarbital, propofol.

Zamýšleli jsme se nad duplicitou benzodiazepinů – poměrně vysoká dávka kontinuálního midazolamu intravenózně a současně poměrně zanedbatelná dávka klonazepamu do nasogastrické sondy, přesto však přetrvávaly záškuby v obličejí. Mezi farmaky nebyla indentifikována léková interakce, která by negativně ovlivňovala efekt benzodiazepinů, proto jsme klonazepam považovali za zbytnou medikaci a doporučili jeho vysazení.

Poslední otázkou bylo rozšíření nevyhovující analgosedace dítěte. Kromě opioidních a GABA – receptorů se nabízelo ovlivnění dopaminových receptorů a sedativní efekt antipsychotik. Proti tomu však vystupovala provokace křečí skupinou antipsychotik, což však není absolutní kontraindikací, prokonvulzivní efekt se zvýšením křečové aktivity vykazuje především chlorpromazin a atypická antipsychotika, lékem volby u epilepsie je haloperidol.

Naším plánem byla redukce, ideálně vysazení parenterálního midazolamu, z nedostatku zkušeností s dětskou paliativní péčí jsme především

diskutovali rychlost redukce, a následně převod pacientky na roztok klonazepamu v kombinaci s transdermální formou fentanylu, případně potenciace efektu haloperidolem nebo tiapridalem opět formou roztoku.

Pod dohledem anesteziologa byl navýšen sufentanyln na 4 µg/hod v kombinaci s haloperidolem v režimu 3x denně 0,2 mg přímo na jazyk s možnou titrací dávky při výrazném neklidu. Současně byla zastavena aplikace midazolamu, v případě zhoršení epileptické aktivity jsme se domluvili na podání klonazepamu intravenózně 0,5–1 mg s titrací dávky. Uvedený postup byl provázen výborným klinickým efektem – dítě objektivně klidnější, bez nežádoucích účinků ve smyslu progresu křečové aktivity, aplikován „pouze“ 1 mg klonazepamu intravenózně za 24 hodin. Proto jsme mohli přistoupit k nalepení transdermálního fentanylu 50 µg/hod na základě ekvianalgetického

Tab. 1. Medikace na dětské JIP

midazolam	75 mg/den			i.v.
sufentanyln	72 µg/den			i.v.
lamotrigin	37,5 mg	0	50 mg	NGS
levetiracetam	250 mg	0	500 mg	NGS
zonisamid	0	0	125 mg	NGS
rufinamid	200 mg	0	400 mg	NGS
klonazepam	2 gtt	0	1 gtt	NGS
omeprazol	10 mg	0	0	NGS
+ probiotika				

Tab. 2. Medikace před dimisí

fentanyl	25 µg/hod			TTS
klonazepam	3 gtt	3 gtt	3 gtt	na jazyk
haloperidol	3 gtt	3 gtt	3 gtt	na jazyk
lamotrigin	37,5 mg	0	50 mg	NGS
levetiracetam	250 mg	0	500 mg	NGS
zonisamid	0	0	125 mg	NGS
rufinamid	200 mg	0	400 mg	NGS
omeprazol	10 mg	0	0	NGS

Obr. 1. Schéma farmakokinetiky fentanylu ve formě TTS (5)

Tab. 3. Ekvivalenční dávky opioidů (1)

Morfin s. c. (i. m.)	mg	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o. 1 mg	mg	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl	mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
TTS fentanyl	µg/hod		25		50		75	100	125	250
Oxykodon p.o.	mg	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
Buprenorfin i. m.	mg	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s. l.	mg/24 hod	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin	mg/24 hod		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS buprenorfin	µg/hod		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon p. o.	mg	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Piritramid i.m./s.c./i.v.	mg	15	30	45						
Petidin – meperidin i.m.	mg	100 (75)								
Tramadol p.o.	mg	150	300	450	600					
Tramadol i.m./i.v.	mg	100	200	300	400					
Dihydrokodein p.o.	mg	120	240							
Fentanyl i.v./s.c.	mg	0,1								
Alfentanil i.v./s.c.	mg	0,75								
Sufentanil i.v./s.c.	mg	0,015								

převodu s počáteční redukcí dávky v rámci rotace opioidů (tab. 3). Z pozice klinického farmaceuta zazněl časový odhad efektu, včetně možnosti aplikace morfinu subkutánně (s.c.) do nástupu účinku náplasti. Klonazepam byl převeden na formu perorálního roztoku v dávce 3x denně 0,3 mg přímo na jazyk díky jeho lipofilitě, režim haloperidolu jsme ponechali bez úpravy.

Doplňování morfinu s.c. nebylo třeba, avšak asi za 18 hodin po nalepení náplasti následoval výrazný útlum dítěte s nutností napojení na kyslík. Proběhla redukce dávky náplasti fentanylu na 25 µg/hod sloužícím lékařem, námi bylo následně navrženo přechodné vysazení benzodiazepinu, ale ponechání zavedeného režimu haloperidolu, který netlumí dechové centrum. Nepředpokládali

jsme další vzestup koncentrace opioidu a prohloubení sedace, aplikace naloxonu byla doporučena v případě hypoventilace a desaturace, efekt redukované dávky opioidu jsme očekávali s odstupem asi 24 hodin po změně dávky, což se potvrdilo. Následující den pacientka klidně sledovala okolí bez nutnosti napojení na kyslík, situace se obešla bez použití naloxonu.

Domů byla dívka propuštěna s nalepenou fentanylovou náplastí 25 µg/hod, roztokem haloperidolu 0,9 mg/den a roztokem klonazepamu 0,9 mg/den „na jazyk“ a výhledem zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) (tab. 2).

Postupem času byla nezbytná titrace dávek všech farmak, pacientka zemřela v domácím prostředí za dalších 6 měsíců od dimise.

Závěr

Na uvedené kazuistice bychom rádi prezentovali mezioborovou spolupráci, limitovala nás však nezkušenost v dětské paliativní péči a farmakorezistentní epileptologii. Jedná se o oblast, ve které do budoucna cítíme možnost rozvoje a nezbytnost na úrovni všech zdravotnických zařízení, což úzce souvisí se vzděláváním v této problematice. Farmakologickou novinkou pro nás bylo téma rezistence midazolamu a také rychlý a mohutný nástup efektu transdermálního fentanylu, který naznačuje rozpor s dostupnou literaturou – je popisován spíše pomalejší efekt opioidů ve formě transdermálních náplastí u kachektických pacientů v úvodu terapie.

LITERATURA

1. Kabelka L, Sláma O. Paliativní medicína pro lékárníky. Praktické lékařství. 2009; 5(5): 270–273.
2. Kraus J. Paliativní péče v dětské neurologii. Neurologie pro praxi. 2010; 11(1): 32–35.
3. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2010; 73/106(4): 351–373.
4. Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T. Současná farmakoterapie epilepsie. Časopis lékařů českých. 2011; 150(4–5): 278–282.
5. Nelson L, Sschwaner R. Transdermal Fentanyl: Pharmacology and Toxicology. Journal of medical toxicology. 2009; 5(4): 230–241.
6. Cheng Ch, Roemer C – Pereira B, J. When midazolam fails. Journal of Pain and Symptom Management. 2002; 23(3): 256–265.

7. Palmer E. „Midazolam resistant“ terminal agitation and restlessness [online]. 2009 [cit. 2020–03–01]. Dostupné z: https://www.palliativedrugs.com/download/100526_Midazolam_resistance.pdf
8. Haloperidol. Lexi – Drugs. Lexicomp® [mobile application]. Hudson, Ohio. Wolters Kluwer [cit. 2020–03–01].