

Klinická farmakologie a farmacie

2022

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 36 | 2022

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Stanovení plazmatických koncentrací ampicilinu při jednorázovém podání v kardiochirurgické profylaxi

Zásady podávání vybraných léčivých přípravků z pohledu znalostí studentů

HLAVNÍ TÉMA – CHIRURGIE

Léčba pooperační bolesti

Pooperační nauzea a zvracení

Antifibrinolytika a jejich použití v kardiochirurgii

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4** Vendula Kubíčková, Petr Šantavý, Karel Urbánek
Stanovení plazmatických koncentrací ampicilinu při jednorázovém podání v kardiochirurgické profylaxi
- 8** Magdalena Bělová, Martin Krause
Zásady podávání vybraných léčivých přípravků z pohledu znalostí studentů

HLAVNÍ TÉMA – CHIRURGIE

- 13** Jiří Málek
Léčba pooperační bolesti
- 19** Michal Frelich, O. Jor, V. Vodička, F. Burša, P. Sklienka
Pooperační nauzea a zvracení
- 24** Roman Hájek
Antifibrinolytika a jejich použití v kardiochirurgii

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 29** Jitka Rychlíčková, Vendula Kubíčková
Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 36, 2022, číslo 1, vychází 4x ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Května, 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, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
 tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
 dokoupilova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz
 Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (on-line)

Časopis je indexován v:

Embbase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

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

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

Vážení čtenáři,

protože se články hlavního tématu tohoto čísla týkají chirurgických oborů, požádali jsme o úvodník jednoho z našich nejvýznamnějších chirurgů, prof. MUDr. Pavla Pafka, DrSc. Za redakci jsme mu položili několik otázek, týkajících se vztahu chirurga a farmakologie:

Pane profesore, vzpomenete si někdy na svoje studium farmakologie na lékařské fakultě? Připadal Vám tento obor zajímavý?

Farmakologie byla jednou z disciplin stojících na začátku klinické části studia na lékařské fakultě. Na rozdíl od teoretických disciplín, jakými byly například anatomie, fyziologie, chemie atd., jsme se připravovali na styk s pacienty. Mohli jsme tak přistoupit k lůžku nemocného s jistými informacemi a mluvit o jeho léčbě. Zkouška byla náročná na paměť. Léků z ciziny bylo málo, ale my měli „Spofák“, kde byly uvedeny všechny léky, které národní podnik Spofa vyráběl. . . Z vlastní výuky farmakologie si pamatuji praktikum, kdy nám utekly myši a běhaly po podlaze. Asistentka, která výuku vedla, vyskočila na stůl a na nás studenty křičela, „chyťte je“ . . .

Co pro Vás z profesního hlediska znamenají léky? Vidíte jejich přínos na svých pacientech? Nebo naopak úskalí?

Chirurgové se vlastně dívají na léky z jistého nadhledu. Vlastní lék, kterému vládnou, vidí ve skalpelu. Rozumní však jejich význam ocení, když skalpel selže. Jejich význam ocení hlavně v případě komplikací nebo potřebují-li je sami. Pooperační komplikace se bez léků neobejdou. O významu analgetik, antibiotik, hypnotik, abych jmenoval některé, je přece každý chirurg přesvědčen. Ranhojiči byli pacienti hodnoceni výše než lékaři. Asi pro promptní efekt jejich zákroku, ale asi také proto, že léčiva nebyla. . . Sám jsem v roce 1946 přežil meningitidu díky Penicilinu aplikovaného po třech hodinách řádovou sestrou intramuskulárně. Na to dítě zapomenout nemůže.

A vnímáte u svých pacientů nežádoucí účinky léků? Nebo je to pro Vás spíše záležitost internistů a jiných specialistů?

Vnímám, není to na chirurgii ale časté. Při této příležitosti bych rád upozornil na to, že před zahájením léčby kterýmkoliv léčivem by měl být v rámci informovaného souhlasu pacient informován o vedlejších účincích podávaného léku. Prakticky by to znamenalo ovládat příbalový leták a na nic nezapomenout. Dojde-li ke komplikaci, o které pacient nebyl informován (například při kombinaci různých léků), může to mít i právní důsledky. Kdo viděl vizitu například na interním oddělení i to, jak sestra následně rozdává léky, si udělá představu o tom, jak to v praxi „běží“, a srovná to s tím, jak by to běžet mělo. . .

Jak vnímáte jako operatér vývoj v oblasti anesteziologie a anesteziologické farmakoterapie? Je to pro chirurga důležité, nebo spíše okrajová záležitost?

Patřím do generace chirurgů, kteří v mládí „uspávali“, za to jim starší občas svěřili jednoduchou operaci. Narkóza byla jednoduchá, inhalační, éterová. Myorelaxancií bylo málo. Dnes je anestezie samostatný atestační obor. Dobrá anestezie je základním kamenem úspěšného operačního výkonu. Doba, kdy se během operace pacient „budil“, je dávno pryč. Anesteziolog svým počínáním ovlivňuje i bezprostřední pooperační průběh. Stačí epidurální anestezie, která zejména u hrudních operací zlepšuje komfort operovaného, jeho dýchání, odkašlávání atd. Hrudní chirurgie je něco jiného, než byla před 30–40 lety. . .

Domníváte se, že chirurgovi může být při jeho práci užitečný klinický farmakolog nebo klinický farmaceut?

To se nedomnívám, o tom jsem přesvědčen. Obecně přece v medicíně dochází ke specializaci, přibývá informací a nikdo již není schopen znát problematiku v celé šíři jako před mnoha léty. Pamatuji jmenování prvního klinického farmakologa v naší nemocnici. Dnes dochází i k jejich specializaci, a tak máme ty, kteří se zabývají farmakoterapií operačních oborů, a jiní interních. Ostatně neumím si představit někoho, kdo ovládá farmakoterapii geriatrických pacientů a současně dětských. Podle mého názoru by každá akreditovaná nemocnice měla mít i tyto specialisty. Vždyť všichni si platíme stejné procento ze své mzdy na zdravotní pojištění, tedy ti, kteří bydlí na Václavském náměstí v Praze, i ti, kteří bydlí v malém městě v Pošumaví. . . Jaterní či ledvinné selhání při nevhodné interakci podaných léků může ohrozit každého.

Co považujete za největší změnu ve vašem oboru za dobu Vaší profesní kariéry?

V chirurgii se největší změna týká diagnostiky. Moderní zobrazovací metody dovolí „nahlédnout“ chirurgovi do tělních dutin. Pokud jde o moderní operační metody, jako jsou endoskopické operování, operování pod mikroskopem nebo robotické, jsou závislé také na rozvoji techniky. Ostatně kde by byla infektologie, kdyby nebylo mikroskopu?

Děkujeme za rozhovor
redakce

Stanovení plazmatických koncentrací ampicilinu při jednorázovém podání v kardiologické profylaxi

Vendula Kubíčková¹, Petr Šantavý², Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Kardiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Cílem práce bylo stanovit koncentraci ampicilinu v plazmě kardiologických pacientů podstupujících revaskularizaci myokardu bez použití extrakorporálního oběhu a výpočet jeho základních farmakokinetických parametrů. Ke stanovení koncentrace ampicilinu byla zavedena a validována HPLC metoda s UV detekcí a využitím kolony Luna® Omega Polar C18 Column (250 × 4 mm; 5 μm). Individuální farmakokinetické parametry byly vypočteny v programu MW Pharm 3.30 za použití jednodílného modelu. Plazmatické koncentrace ampicilinu byly měřeny u 20 pacientů 15, 30, 45, 60, 120 a 180 min po podání a při ukončení operace. Byla zjištěna průměrná C_{max} 127 ± 49 mg/l, poločas eliminace 77 ± 29 min, celková clearance 191 ± 73 ml/min a distribuční objem 19 ± 4 l. Vypočtený průměrný čas, ve kterém plazmatická koncentrace ampicilinu klesla k předpokládané prahové hodnotě účinnosti (1 mg/l), byl 8,5 ± 3,5 h.

Klíčová slova: ampicilin, profylaxe, kardiologie, plazmatické koncentrace.

Determination of ampicillin plasma concentrations in single-dose administration for cardiac surgery prophylaxis

The aim of this study was to determine the plasma concentration of ampicillin in plasma of patients undergoing myocardial revascularization without extracorporeal circulation and to calculate its basic pharmacokinetic parameters. An HPLC method with UV detection and Luna® Omega Polar C18 Column (250 × 4 mm; 5 μm) utilization was introduced and validated to determine ampicillin concentration. Individual pharmacokinetic parameters were calculated in MW Pharm 3.30 using a one-compartment model. Plasma concentrations of ampicillin were measured in 20 patients at 15, 30, 45, 60, 120, and 180 min after administration and at the end of surgery. Mean C_{max} was found to be 127 ± 49 mg/l, elimination half-life 77 ± 29 min, total clearance 191 ± 73 ml/min, and distribution volume 19 ± 4 l. The calculated mean time for the plasma concentration of ampicillin to decrease to the predicted threshold of efficacy (mg/l) was 8.5 ± 3.5 h.

Key words: ampicillin, prophylaxis, cardiac surgery, plasma concentrations.

Úvod

Ampicilin (AMP) je semisyntetické β-laktamové antibiotikum ze skupiny aminopenicilinů. Jeho antibakteriální spektrum zahrnuje řadu gram pozitivních i gram negativních bakterií. Používá se běžně k léčbě infekcí dýchacích a močových cest, infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů. Široké spektrum a výhodné farmakokinetické vlastnosti umožňují i jeho vy-

užití k peroperační profylaxi při chirurgických výkonech. Vzhledem k tomu, že je významně hydrolyzován β-laktamázi, je často používán v kombinaci s inhibítorem β-laktamázy sulbaktamem (SUL) (1, 2, 3).

Ampicilin/sulbaktam je obvykle dávován intravenózně nebo intramuskulárně v dílčích dávkách 1,5–12 g denně s intervaly po 6–8 hodinách. Při profylaxi u chirurgic-

kých výkonů je při úvodu do anestezie podáváno 1,5–3 g. Dávku lze pak opakovat po 6–8 hodinách. Maximální plazmatické koncentrace po intravenózní dávce 1 g AMP a 0,5 g sulbaktamu u dospělých jsou 21–15 mg/l pro AMP a 39–28 mg/l pro sulbaktam. Při stejné dávce je, pro intramuskulární podání, koncentrace AMP 11–12 mg/l a 16–17 mg/l pro sulbaktam (3, 4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORŮ: Mgr. Vendula Kubíčková, vendula.kubickova01@upol.cz
Ústav farmakologie LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(1):4-7
Článek přijat redakcí: 14. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2022

V kardiologii je ampicilin používán v kombinaci se sulbaktamem jako profylaktické antibiotikum jak při běžných výkonech, tak při výkonech s použitím mimotělního oběhu. Všechny kardiologické operace jsou vzhledem ke své technické náročnosti velkým zásahem do lidského organismu. Otevřený hrudník, kontakt krve s umělým povrchem hadicových setů přístroje pro mimotělní oběh, časté použití umělých materiálů (chlopně, cévní protězy apod.), vedená hypotermie, hemodiluce, srdeční zástava a časová náročnost operace přispívají ke zvýšenému riziku infekčních komplikací, které mohou být pro nemocného extrémně rizikové. Účinná antibiotická profylaxe je u nich nutností, přičemž volba použitých antibiotik je dána zvyklostmi pracoviště, vázanými většinou na lokální epidemiologickou situaci (5).

Některé kardiologické operace, při kterých není nutná srdeční zástava a otevření srdečních dutin, lze provést i bez použití mimotělního oběhu. Jedná se zejména o tzv. revaskularizace myokardu, při kterých je koronární anastomóza provedena na bijícím srdci s pomocí speciálního stabilizátoru. Eliminace přístroje pro mimotělní oběh může vést ke snížení zánětové odpovědi organismu, obvykle ale bývá technicky náročnější a lze provést pouze u pacientů s vhodným koronarografickým nálezem.

Při aortokoronární revaskularizaci myokardu se používá autologní štěp (vlastní žíla nemocného) k přemostění stenotických koronárních tepen. Tento štěp se obvykle odebírá z dolních končetin (bérec, stehno) a poté je našit na srdce a aortu. Vzhledem k další operační ráně a dalšímu kožnímu řezu zde existuje vyšší riziko bakteriální kontaminace, přenesené do oblasti mediastinu. Na kůži běžně se vyskytující stafylokoky jsou jedny z nejčastějších patogenů způsobujících peroperační infekční komplikace. Ampicilin v kombinaci se sulbaktamem je u těchto operací s výhodou používán pro svůj baktericidní účinek, široké antibakteriální spektrum a výhodné farmakokinetické vlastnosti.

Cílem práce bylo stanovit koncentraci ampicilinu v plazmě kardiologických pacientů podstupujících revaskularizaci myokardu bez použití extrakorporálního oběhu a výpočet jeho základních farmakokinetických parametrů. Ke stanovení koncentrace AMP byla využita vysokouúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s UV VIS detekcí. Naše metoda vychází z již pu-

blikované literatury zabývající se stanovením koncentrací ampicilinu (2, 6), avšak byla provedena její optimalizace. K věcnému ověření správnosti naměřených dat byly provedeny výpočty základních individuálních farmakokinetických parametrů. Tato práce je první částí studie, která má za cíl popsat populační farmakokinetiku ampicilinu jako profylaktického antibiotika u pacientů podstupujících kardiologický operační výkon s použitím mimotělního oběhu.

Materiál a metody

Materiál

Sodná sůl ampicilinu byla zakoupena od firmy Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, USA). Jako interní standard byl použit cefalexin monohydrát (CEX) zakoupený od firmy Merck (Darmstadt, Německo). Acetonitril (ACN), methanol (MeOH) a voda (vše pro kapalinovou chromatografii) byly dodány od firmy VWR (Stříbrná Skalice, Česká republika). Dihydrogenfosforečnan draselný a 85% kyselina fosforečná byly zakoupeny od firmy Penta (Praha, Česká republika). Pro extrakci na pevné fázi (SPE) byly využity kolony Discovery DSC-18 od firmy Merck (Darmstadt, Německo). Pro odběr krve byly použity zkumavky VACUETTE 3 ml LH (Praha, Česká republika).

Pacienti a odběry vzorků

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů (19 mužů a 1 žena) podstupujících kardiologický operační výkon – revaskularizaci myokardu bez použití mimotělního oběhu na bijícím srdci s použitím speciálního stabilizátoru. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Pacienti zařazení do studie vyjádřili svůj souhlas se zařazením a zpracováním dat v informovaném souhlasu, který byl součástí protokolu studie. Protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc 16. června 2016, č.j. 17-315-40A.

Před operačním výkonem byla zjištěna aktuální váha a výška pacientů a základní laboratorní parametry. Pro účely této práce byla použita aktuální hodnota plazmatické koncentrace kreatininu stanovená Oddělením klinické biochemie FN Olomouc a vypočtená hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) pomocí vzorce CKD-EPI. Zařazeným pacientům byla 60–30 minut před zahájením operačního výkonu aplikována i.v. bolusová dávka 3 g přípravku Unasyn (2 g AMP a 1 g SUL). V předem stanovených intervalech (15, 30, 45, 60, 120, 180 min po podání léčiva a v době ukončení operace) byly pacientovi odebrány 3 ml plné krve do vakuové zkumavky s lithium heparinem a odstaveny na led. Ihned po skončení operace byly vzorky přeneseny do laboratoře Ústavu farmakologie, kde byla odstředěním plné krve získána plazma.

Příprava roztoků

Zásobní roztoky AMP a CEX byly připraveny v koncentraci 1 000 mg/l, ze které byly následně ředěny do finálních koncentrací. Roztok CEX byl zředěn do finální koncentrace 30 mg/l a 240 mg/l. Přidáním příslušného objemu zásobního roztoku AMP ke kontrolní plazmě byly získány kalibrační vzorky. Kalibrační křivka pro AMP byla sestavena v rozsahu 2–18 mg/l a 10–300 mg/l.

Příprava vzorků

Ke 100 µl vzorku plazmy bylo přidáno 20 µl interního standardu o koncentraci 0,24 mg/ml, 50 µl 1 M kyseliny fosforečné a 50 µl vody. Po promíchání bylo 100 µl ze vzorku použito pro SPE extrakci. Nejprve byly kolony kondicionovány 1 ml 100% acetonitrilu a následně ekvilibrovány 1 ml vody. Poté bylo na kolonu nanášeno 100 µl vzorku a následně byla kolona promyta 2 ml vody. Pro eluci AMP a CEX byl zvolen 1 ml 70% acetonitrilu, zahřátého na 37 °C. Výsledný 1 ml

Tab. 1. Demografické a laboratorní charakteristiky pacientů (n = 20)

Parametr	Průměrná hodnota	Směrodatná odchylka
Věk (roky)	65	11
Výška (cm)	174	7
Váha (kg)	84	11
Plazmatická koncentrace kreatininu (µmol/l)	87	36
Odhadovaná glomerulární filtrace (ml/s.1,75 m ²)	1,19	0,3
Doba trvání operačního výkonu (min)	124	37

vzorku byl odpařen v dusíkové atmosféře při 40 °C. Odparek byl rozpuštěn ve 100 µl směsi vody a methanolu (75 : 25, v/v) a následně analyzován pomocí HPLC.

Validace

Kalibrační křivka pro AMP byla sestavena v rozsahu 10–300 mg/l (10; 20; 40; 60; 80; 100; 150 a 300 mg/l.), kdy každý kalibrační bod křivky byl měřen alespoň šestkrát. Všechny body kalibrační řady byly použity pro stanovení přesnosti a preciznosti měření mezi dny (intraday). Pro měření přesnosti a preciznosti během jednoho dne (interday) byly připraveny vzorky v koncentracích 10, 60 a 300 mg/l.

Při měření patientských vzorků bylo zjištěno, že koncentrace AMP v některých vzorcích nedosahuje hodnot, pro které byl nastaven rozsah kalibrační křivky. Proto bylo nutno provést kalibraci i pro nízké koncentrace AMP, a to v rozsahu 2–18 mg/l (2; 2,5; 5; 10; 15 a 18 mg/l). Tento rozsah byl využit i pro měření přesnosti a preciznosti intraday. Pro měření přesnosti a preciznosti interday byly připraveny vzorky v koncentracích 2, 5 a 18 mg/l. Finální roztok CEX byl pro novou kalibraci zředěn na nižší koncentraci 30 mg/l.

Pro stanovení limitu kvantifikace (LOQ) a limitu detekce (LOD) byly připraveny vzorky plazmy s koncentrací AMP 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 10 a 20 mg/l. Tyto vzorky byly připraveny v šesti opakováních.

Postup pro validaci byl odvozen z doporučení agentury EMA (European Medicines Agency). Pro kalibraci a validaci byla využita kontrolní plazma od tří ženských a tří mužských dárců, získaná z Transfuzního oddělení FN Olomouc.

HPLC analýza

Analýza byla provedena s použitím HPLC systému Prominence LC-20A HPLC a detektorem UV-Vis SPD-20A (Shimadzu, Kyoto, Japonsko). Pro separaci vzorku byla použita kolona Luna® Omega Polar C18 Column (250 × 4 mm; 5 µm) vytemperovaná na 30 °C. Eluce probíhala v isokratickém módu, kdy jako mobilní fáze byl použit 15 mM roztok dihydrogenfosforečnanu draselného (pH 3,3) a methanol (75 : 25, v/v). Rychlost průtoku mobilní fáze byla 1,4 ml/min. Detekce obou látek probíhala spektrofotometricky při 210 nm.

Výpočet individuálních farmakokinetických parametrů

Základní individuální farmakokinetické parametry byly vypočteny z naměřených hodnot plazmatických koncentrací, údajů o časech podání a individuálních laboratorních parametrů pacientů pomocí farmakokinetického programu MW Pharm 3.30 za použití jednodokompartmentového modelu. Všechny naměřené a vypočtené hodnoty byly pro účely této práce vyjádřeny jako průměrná hodnota ± standardní chyba. Jako prahová hodnota plazmatické koncentrace antibiotika byla zvolena hodnota 1,0 mg/l. Tato hodnota byla stanovena na základě epidemiologické situace vyhodnocované Ústavem mikrobiologie LF UP a FN Olomouc jako prahovou hodnotu, od které lze předpokládat dostatečnou účinnost ampicilinu vůči patogenům, které mohou pravděpodobně infikovat operační pole při tomto typu výkonu.

Výsledky

Jak je znázorněno na obr. 1, retenční čas ampicilinu je 7,1 minut, cefalexinu 6,1 minut. Pro přesné stanovení koncentrace AMP v plazmě byla nejprve sestrojena kalibrační křivka v rozsahu 10–300 mg/l a 2–18 mg/l (obr. 2). Vynesením plochy píků v závislosti na koncentraci byly získány lineární kalibrační křivky s hodnotou spolehlivosti $R^2 = 0,9998447$ pro vyšší koncentrace a $R^2 = 0,9990546$ pro nižší koncentrace. Výsledky interday a intraday měření pro validaci metody jsou přesné a precizní, kdy chyba nepřesahuje hranici 15 %. Každý vzorek byl připraven a měřen v triplikátu. Z naměřených hodnot byl vypočten průměr a směrodatná odchylka. Relativní

směrodatná odchylka nepřesáhla hranici 15 %. Limity kvantifikace a detekce byly stanoveny jako 2 mg/l a 0,5 mg/l.

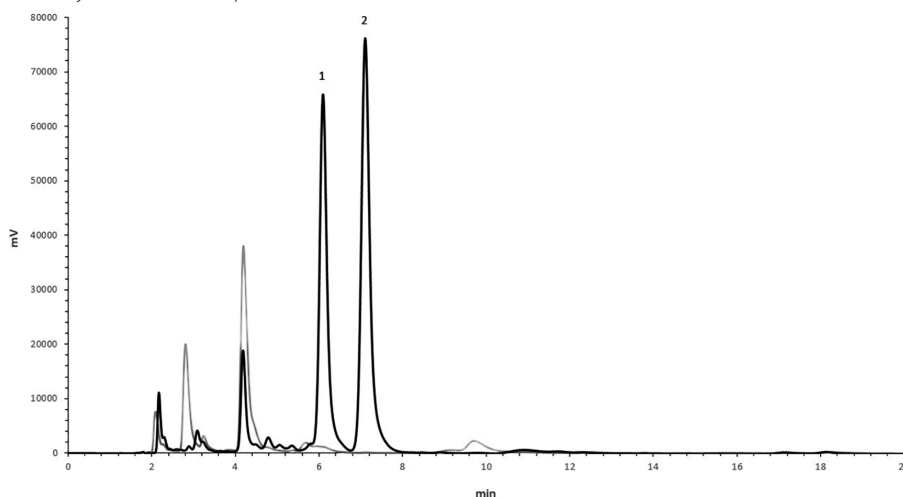
Zpracována byla naměřená data 20 pacientů. Průměrné základní demografické a laboratorní parametry změřené a vypočtené před zahájením operačního výkonu jsou uvedeny v tabulce 1, stejně jako průměrná délka trvání a rozmezí operačního výkonu.

Průměrné naměřené plazmatické koncentrace ampicilinu jsou uvedeny v tabulce 2, stejně jako základní vypočtené farmakokinetické parametry ampicilinu (celková clearance – Cl , distribuční objem – V_d a biologický poločas eliminace – $T_{1/2}$) a hodnota času, ve kterém koncentrace ampicilinu v plazmě dosáhne prahové hodnoty účinnosti 1 mg/l (T_{mic1}).

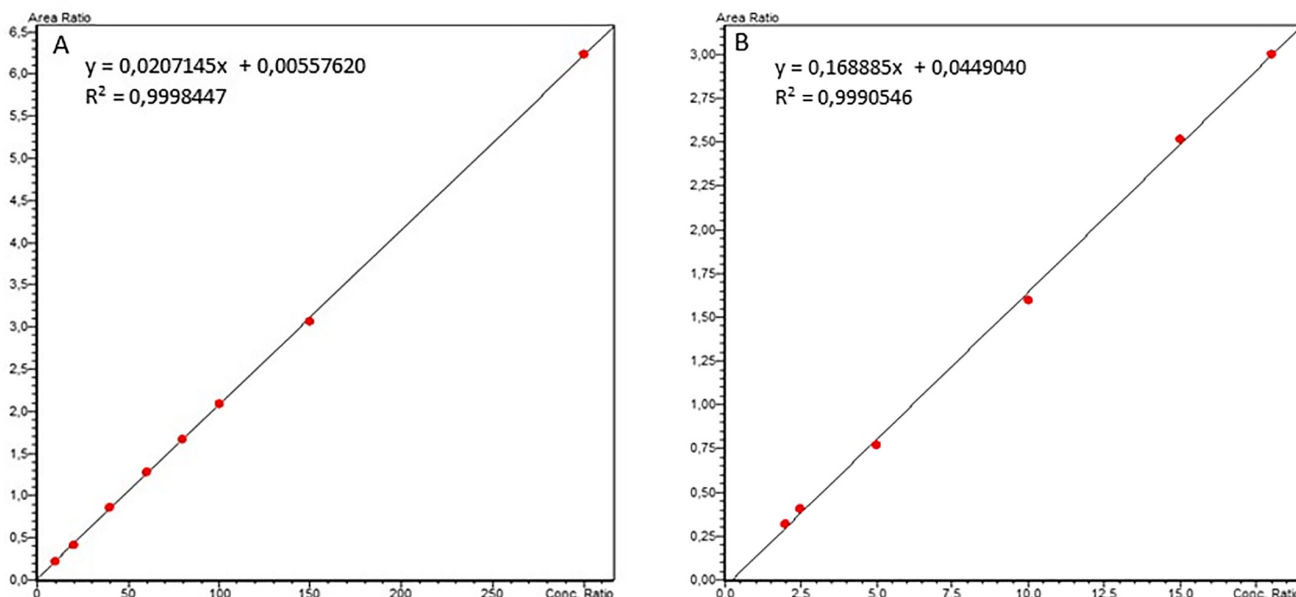
Diskuze

Cílem práce bylo stanovit koncentraci ampicilinu v plazmě kardiologických pacientů pro studium a výpočet jeho základních farmakokinetických parametrů. K tomuto účelu byla zavedena a validována metoda pro stanovení AMP v krevní plazmě. Jedná se o HPLC metodu s UV detekcí a využitím kolony Luna® Omega Polar C18 Column (250 × 4 mm; 5 µm). Výhodou této metody je poměrně nízká spotřeba vzorku (100 µl) a je možno ji použít při rutinním měření koncentrací AMP. Tato metoda je vhodná pro mnoho analytických laboratoří, kde detekce hmotnostní spektrometrií není dostupná nebo se již používá pro jiné bioanalytické metody, které vyžadují vyšší citlivost. Do metody nebylo zahrnuto měření sulbaktamu, jelikož se předpokládá, že neovlivňuje farmakokinetiku AMP (7).

Obr. 1. Chromatogram krevní plazmy (blank; šedá křivka); chromatogram krevní plazmy pacienta se standardy (cefalexin: 1, ampicilin: 2; černá křivka)



Obr. 2. Kalibrační křivka ampicilinu pro vysoké (A) a nízké (B) koncentrace



Zjistili jsme, že průměrné plazmatické koncentrace ampicilinu, podávaného intravenózně profylakticky před kardiologickým výkonem, jsou významně vyšší než uváděné v registrační dokumentaci použitého přípravku. Ty však byly získány od zdravých dobrovolníků, od kterých se populace kardiologických pacientů značně liší. Naše výsledky jsou naopak zcela v souladu s výsledky zjištěnými Wildfeuerem a kol. u podobné skupiny nemocných (8). Námí zjištěná průměrná C_{max} 128 mg/l koreluje s hodnotou 134 mg/l naměřenou v této práci, stejně jako zjištěný biologický poločas eliminace 77 min vs. 79 min. O něco vyšší byla námí vypočtená celková clearance 191 ml/min oproti 144 ml/min a distribuční objem 18,95 l oproti 15,6 l, což lze vysvětlit rozdílnými individuálními charakteristikami zařazených pacientů. Můžeme tedy konstatovat, že námí zavedená metoda je použitelná pro další studium farmakokinetických parametrů ampicilinu.

Pro praxi bezprostředně využitelným zjištěním je, že po aplikaci 2 g ampicilinu před kar-

Tab. 2. Plazmatické koncentrace ampicilinu a vypočtené farmakokinetické parametry v souboru pacientů

Parametr	Průměrná hodnota	Směrodatná odchylka
C_{15} (mg/l)	127,60	48,53
C_{30} (mg/l)	81,80	30,00
C_{45} (mg/l)	61,95	24,91
C_{60} (mg/l)	52,11	24,08
C_{120} (mg/l)	35,62	19,76
C_{180} (mg/l)	13,50	4,74
C_{end} (mg/l)	23,80	18,92
V_d (l)	18,95	4,44
Cl (ml/min)	191,00	72,83
$T_{1/2}$ (min)	76,80	28,80
T_{MIC1} (h)	8,55	3,46

(C_{15} – C_{180} – plazmatické koncentrace ampicilinu v časech 15–180 minut od podání; C_{end} – plazmatické koncentrace ampicilinu při ukončení operačního výkonu, V_d – zdánlivý distribuční objem; Cl – clearance ampicilinu; $T_{1/2}$ – biologický poločas eliminace; T_{MIC1} – čas dosažení plazmatické koncentrace 1 mg/l

diochirurgickým operačním výkonem klesne plazmatická koncentrace tohoto antibiotika na hodnotu 1 mg/l v průměru až za 8,5 hodiny. Nejkratší vypočtená doba dosažení této koncentrace byla 4,3 h, což dalece přesahuje i nejdelší dobu trvání operačního výkonu (181 minut). U pacientů se zhoršenou renální eliminací byl tento čas dokonce 12–13 hodin. Je tedy zřejmé, že jednorázové podání 2 g

ampicilinu je z hlediska farmakokinetiky zcela dostatečné pro všechny pacienty podstupující kardiologický operační výkon bez extrakorporální cirkulace a pro pacienty se sníženou eliminační schopností ledvin je možná i redukce této dávky. K přesnému výpočtu vhodného dávkování by měly vést další práce v naší studii.

Podpořeno programovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31540A.

LITERATURA

1. Onita T, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kobayashi I, Ishihara N, Tamaki H, Yano T, Naora K, Morikawa N. Prostatic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin-Sulbactam for Bacterial Prostatitis and Preoperative Prophylaxis. J Clin Pharmacol. 2021;61:820-831.
 2. Mai XL, Phamb TV, Han GH, Kum SJ, Woo SH, Kang JS, Woo MH, Na DH, Chun IK, Kim KH. Simultaneous determination of ampicillin sodium and sulbactam sodium in powder for injection by HPLC. Anal Sci Technol. 2019;32:147-154.
 3. SPC Unasyn, Summary of Product Characteristics: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod

=0016600(accessed on Oct. 05, 2021).
 4. Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781498747950.
 5. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. Ann Thorac Surg. 2007;83(4):1569-1576.
 6. do Nascimento TG, Aragao CFS, de Medeiros FD, Oliveira ED, Macedo RO. Validation of a method for determina-

tion of ampicillin in human plasma using LC-DAD. J Chrom Sci. 2009;47:749-755.
 7. Peng L, Wang X, Dang H. Simultaneous determination of meropenem and imipenem in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study. Biomed Chromatogr. 2021;35(11):e5185.
 8. Wildfeuer A, Müller V, Springsklee M, Sonntag HG. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in patients undergoing heart surgery. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(9):1772-1776.

Zásady podávání vybraných léčivých přípravků z pohledu znalostí studentů

Magdalena Bělová¹, Martin Krause^{2,3}

¹Technická univerzita v Liberci, Fakulta zdravotnických studií, Liberec

²Zdravotně sociální fakulta, Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

³Vysoká škola zdravotnická, Praha

Znalosti o léčivých přípravcích a zásadách jejich podání patří mezi klíčové vědomosti a dovednosti, kterými by měli studenti studijního oboru Zdravotnický záchranář, jakožto budoucí kvalifikovaní zdravotničtí záchranáři, disponovat. Úkony spojené s podáním léčivých přípravků jsou důležitou součástí pomyslného záchraného řetězce, a je to právě správně zvolená a efektivní farmakologická léčba, která z velké části určuje další osud pacienta. Pokud chceme pacientům zajistit kvalitní a komplexní péči, která je v souladu s holistickým přístupem, je potřeba, aby se právě studentům dostávalo toho nejlepšího vzdělání, a to i přes to, že problematika podávání léčivých přípravků je velice širokým tématem. Cílem výzkumného šetření bylo zjistit, zda mají studenti studijního oboru Zdravotnický záchranář znalosti o vybraných používaných léčivých přípravcích a zda mají znalosti o zásadách jejich podání v rámci poskytování akutní lůžkové péče intenzivní.

Klíčová slova: akutní lůžková péče intenzivní, podávání léčivých přípravků, farmakoterapie, léčivé přípravky, zdravotnický záchranář.

Principles of administration of selected medicinal products from the perspective of students' knowledge

Knowledge about the medicinal products and principals of administering medicinal products are key knowledge and skills, that paramedic students, as future qualified paramedics, should have. This problematics represents an important part of the imaginary chain of survival. It is also correctly chosen pharmacotherapy, which determines destiny of our patients. If we want to give our patients quality and complex care, which respects holistic philosophy, we also need our paramedic students to be educated at schools and universities in the best way. Despite the fact that problematics of administering medicinal products is a quite wide topic. The aim of the research survey was to find out, if paramedic students have knowledge about the medicinal products and if they know how to administrate them as part of the provision intensive care.

Key words: administering medication, intensive care unit, medicinal products, paramedic, pharmacotherapy.

Úvod

Zdravotničtí záchranáři se již jako studenti setkávají od začátku teoretické výuky i odborných praxí na klinických pracovištích s problematikou podávání nejrůznějších léčivých přípravků. Kompetence zdravotnických záchranářů v této oblasti stanovuje legislativa České republiky, konkrétně vyhláška č. 55/2011 Sb., ve znění pozdějších předpisů, kdy zdravotnický záchranář bez indikace lékaře

může přejímat, kontrolovat a ukládat léčivé přípravky. Na základě indikace lékaře může zdravotnický záchranář léčivé přípravky podávat pacientům (1).

V procesu přípravy podávání léčivých přípravků by měl zdravotnický záchranář dodržovat postupy dle Evidence Based Practice, včetně dodržování zásad stanovených v souhrnu údajů o přípravku (SPC, Summary of Product Characteristics). Z nejdůležitějších

zásad lze uvést např. přípravu veškerých léčivých přípravků bezprostředně před podáním pacientovi, a to na místě k tomu určeném, včetně dodržení hygienických zásad. Dále je kladen důraz na použití zdravotnické dokumentace pacienta při přípravě léčivých přípravků, kdy podání léčivého přípravku by mělo být řádně ordinováno lékařem. Nikdy by však příprava neměla probíhat na základě paměti či jiným způsobem, aby se pře-

dešlo možnému medikačnímu pochybení. Ministerstvo zdravotnictví České republiky k podávání a manipulaci s léčivými přípravky vydalo také Národní ošetřovatelský postup (NOP), kterým by se poskytovatelé zdravotních služeb a nelékařští zdravotničtí pracovníci měli řídit. NOP kromě jiného také uvádí, že osoby, které zachází s léčivem, jsou povinny zajistit maximální prospěšnost léčiv při jejich použití a minimalizovat možné nepříznivé důsledky jejich působení. Zároveň by měly také dodržovat zásady k zacházení s léčivým přípravkem, ujistit se, že je podáván správný léčivý přípravek, správnému pacientovi, v přesné dávce, správnou cestou a odpovídajícím způsobem ve správný čas. Dle UKCC Guidelines for Administration of Medicine by zdravotnický pracovník měl jednat na základě profesionálního úsudku a v dané situaci aplikovat znalosti a dovednosti (2).

V souvislosti s podáváním léčivých přípravků by měly vždy proběhnout postupy jako ověření názvu léčivého přípravku, dávky, aplikační cesty, času, frekvence podání podle ordinace a identifikace pacienta. Tyto aspekty také stanovují akreditační standardy pro nemocnice vydávané Spojenou akreditační komisí. Nutné je však upozornit, že podání, ať je uskutečněno jakoukoliv aplikační cestou, provádí zdravotnický záchranář v souladu s vnitřními předpisy poskytovatele zdravotních služeb (3). Vytejková et al. (4) dále upozorňuje na kontrolu skutečného užití přípravku, např. v případě podání per os. Podání i případné nepodání musí být vždy zaznamenáno do zdravotnické dokumentace (4).

Zásady podávání vybraných léčivých přípravků v prostředí akutní lůžkové péče intenzivní

Podle platné legislativy České republiky je pracoviště akutní lůžkové péče intenzivní primárně určeno pacientům v případě náhlého selhávání nebo náhlého ohrožení základních životních funkcí nebo v případech, kdy lze tyto stavy důvodně předpokládat (5). V rámci poskytování tohoto typu péče se používají nejrozličnější léčivé přípravky, jako jsou např. antiarytmika, myorelaxancia a koncentrovaný roztok chloridu draselného (6). Právě na léčivé přípravky z těchto skupin se výzkum zaměřoval.

Antiarytmika patří vedle ablačních technik a přístrojové léčby k základním způsobům léčby srdečních arytmií (7). Mezi intervence zdravotnického záchranáře u pacienta s arytmií patří podávání léčivých přípravků na základě ordinace lékaře, monitorace fyziologických funkcí, a to zejména krevního tlaku a srdeční frekvence. Dále také snímání elektrokardiografické křivky a její vyhodnocení (8). V procesu přípravy léčivých přípravků je důležité, aby zdravotnický záchranář dodržoval postupy, které vydává např. SÚKL, včetně souhrnu údajů o přípravku příslušného léčivého přípravku. Jedná se zejména o správné ředění přípravků tak, aby např. amiodaron byl ředěn v 5% glukóze (9).

Myorelaxancia jsou látky uvolňující kosterní svalstvo. Dnes mají zejména periferní myorelaxancia nezastupitelné místo nejen v intenzivní péči, kde se používají nejčastěji k zajištění optimálních podmínek pro endotracheální intubaci a následnou řízenou umělou plicní ventilaci (10). Během přípravy myorelaxancií se zdravotnický záchranář řídí ordinací lékaře (4). Zároveň také dbá na to, aby především ředění probíhalo dle vydaných doporučení, tzn. aby např. suxamethonium bylo ředěno ve fyziologickém roztoku či vodě pro injekce (11). V průběhu podávání periferních myorelaxancií by měl zdravotnický záchranář zároveň kontinuálně monitorovat fyziologické funkce pacienta, včetně ventilačních parametrů. Dále je nutné věnovat pozornost případným nežádoucím účinkům (12). Knor a Málek (13) zdůrazňují péči o dýchací cesty pacienta, a to až do doby, než účinek myorelaxancia odezní a dojde k obnově spontánní ventilace pacienta (13).

Kalium se používá k léčbě hypokalemie, kde účinnou látkou většiny substitučních léčiv je chlorid draselný. Roztok chloridu draselného o koncentraci 7,45% a více, určený k infuznímu

podání, patří v řadě zemí, včetně České republiky, mezi riziková léčiva. Riziko úmrtí na maligní poruchy srdečního rytmu je vysoké z důvodu nesprávného podání tohoto koncentrovaného elektrolytu (14). K podávání koncentrovaného roztoku KCl vydalo MZČR doporučené postupy, podle kterých by měl být roztok podáván naředěný ve vhodném nosném infuzním roztoku, ne však v roztoku glukózy. Po naředění je důležité, aby zdravotnický záchranář celý infuzní vak šetrně promíchal. Podání by mělo proběhnout formou infuze za použití infuzní pumpy (15). V souvislosti s rychlostí infuze je důležité, aby zdravotnický záchranář dodržoval ordinaci, přitom ale měl na mysli, že bezpečná rychlost infuze s koncentrovaným KCl je 10 mmol/hod., a že maximální rychlost při extrémní hypokalemii je až 40 mmol/hod., tak jak uvádí SPC (16). Po celou dobu aplikace roztoku zdravotnický záchranář monitoruje pacientovy fyziologické funkce, zejména EKG. Při analýze křivky EKG je třeba se zaměřit na změny značící možnou hyperkalemii (17). Ukončení terapie zdravotnický záchranář zaznamená do zdravotnické dokumentace pacienta (4).

Metodika výzkumu

Výzkum byl realizován kvantitativní metodou. Technikou výzkumného šetření byl nestandardizovaný dotazník vlastní konstrukce, který byl anonymní. Cílem výzkumu bylo zjistit znalosti studentů studijního oboru Zdravotnický záchranář o vybraných používaných léčivých přípravcích a především o zásadách jejich podání v rámci poskytování akutní lůžkové péče intenzivní. Dotazník celkem obsahoval 22 uzavřených otázek. Hlavní dotazníkové položky viz tabulka 1. V rámci identifikačních otázek bylo zjišťováno pohlaví a studovaný ročník. Správné odpovědi na

Tab. 1. Základní otázky použité v dotazníku

Jaké postupy musí vždy proběhnout v souvislosti s podáním léčivého přípravku pacientovi?
Do injekční stříkačky o objemu 20 ml naředíte lék XY tak, aby v 1 ml bylo 10 mg. Ampule léku XY má objem 10 ml a obsahuje 500 mg. K ředění použijte fyziologický roztok (FR 1/1).
Kdy se v rámci rozšířené neodkladné resuscitace podává amiodaron?
Jaká je 1. dávka amiodaronu během rozšířené neodkladné resuscitace dospělého?
Vyberte roztok, kterým se ředí amiodaron.
Jak se projevuje předávkování koncentrovaným roztokem kalia?
Jaké mohou být následky nesprávného podání koncentrovaného roztoku chloridu draselného chybnému pacientovi?
Jaké změny na EKG mohou znamenat hyperkalemii?
Jakým způsobem se vždy podává roztok chloridu draselného o koncentraci 7,45%?
Jaká může být maximální rychlost infuze s 7,45% chloridem draselným?

otázky vycházely z dostupné odborné literatury, především z doporučení MZČR či SPC. Výzkumný vzorek tvořili studenti 2. a 3. ročníku studijního oboru Zdravotnický záchranář studující na vybrané fakultě v České republice, přičemž pro výzkum nebylo rozhodující, zda studenti studovali ve 2., či 3. ročníku. Základním předpokladem výběru respondentů bylo však absolvování výuky farmakologie a zkušenosti získané v klinických činnostech v rámci odborné praxe. Před vlastním výzkumným šetřením byl uskutečněn předvýzkum pro ověření srozumitelnosti dotazníkových položek, struktury dotazníku apod. Na základě předvýzkumu byl dotazník použit pro realizaci vlastního výzkumu. Studentům bylo elektronicky distribuováno 100 dotazníků, přičemž vyplněných dotazníků se vrátilo 75, návratnost tedy byla 75 %. Výzkum proběhl za souhlasu vybrané fakulty realizující studijní program Zdravotnický záchranář. Účast respondentů ve výzkumu byla dobrovolná a získaná data byla anonymizována. Výzkumné šetření probíhalo v červnu a červenci roku 2021. Získaná data byla vyhodnocena s využitím popisné statistiky.

Výsledky

Výzkumný vzorek tvořilo 75 (100,0 %) respondentů. Z celkového počtu bylo 34 (45,3 %) studentů z 2. ročníku a 41 (54,7 %) studentů z 3. ročníku. Z hlediska pohlaví výzkumný vzorek tvořily nejvíce ženy, 51 (68,0 %) respondentů, a muži byli zastoupeni 24 (32,0 %) respondenty. Jako doplňující otázka byla stanovena i na oblast, zda respondenti již někde pracují. Analýzou bylo zjištěno, že 2 (2,7 %) respondenti již pracují na standardním oddělení, 5 (6,6 %) respondentů na urgentním příjmu, 18 (24,0 %) respondentů na oddělení akutní lůžkové péče intenzivní a 2 (2,7 %) respondenti na zdravotnické záchranné službě. Zbýlých 48 (64,0 %) respondentů na žádném z uvedených pracovišť nepracuje.

K prvním výzkumnému cíli, který měl zjistit znalosti o léčivých přípravcích používaných v rámci akutní lůžkové péče intenzivní, bylo v dotazníku určeno několik položek. Jednalo se např. o otázku zaměřující se na farmakoterapii v souvislosti s rozšířenou neodkladnou resuscitací, kde měli respondenti vybrat lék, který by měl být primárně podán pacientovi s komorovou tachykardií typu torsade de

pointes (7). Na otázku odpovědělo správně, tedy magnezium sulfát, jen 49 (65,3 %) respondentů, amiodaron chybně zvolilo 13 (17,3 %) respondentů, 9 (12,0 %) respondentů zvolilo adrenalin a 4 (5,4 %) respondenti zvolili adenosin. Také bylo zjišťováno, kdy se v rámci rozšířené neodkladné resuscitace podává amiodaron. Analýzou výzkumných dat bylo zjištěno, že správnou variantu, tedy při defibrilovatelných rytmech, po 3. a 5. defibrilačním výboji, zvolilo 60 (80,0 %) respondentů. Ovšem nesprávnou variantu, např. při komorové fibrilaci a bezpulzové komorové tachykardii, co nejdříve, zvolilo 13 (17,4 %) respondentů. Další nesprávnou variantu při defibrilovatelných i nedefibrilovatelných rytmech zvolil 1 (1,3 %) respondent a variantu nevím zvolil také 1 (1,3 %) respondent. Další otázka se zaměřovala, do jaké skupiny respondenti zařadí vybraný léčivý přípravek. Jedním z léčivých přípravků byl Verapamil®. Variantu, že se jedná o antiarytmikum, zvolilo 55 (73,3 %) respondentů. Zbýlých 20 (26,7 %) respondentů zvolilo variantu antihypertenzivum. Dalším léčivým přípravkem byl např. Losartan®, kdy správnou variantu antihypertenzivum zvolilo 59 (78,7 %) respondentů. Ostatní respondenti nesprávně zvolili nesprávné varianty, a to antiarytmikum 11 (14,7 %) respondentů, myorelaxans zvolili 4 (5,3 %) respondenti a anestetikum zvolil 1 (1,3 %) respondent. Jedním z léčivých přípravků byl také Metamizol®, kdy správnou variantu analgetikum zvolilo 64 (85,4 %) respondentů. Mezi nesprávné varianty se řadila léková skupina anestetikum, kterou zvolilo 6 (8,0 %) respondentů, myorelaxans zvolili 4 (5,3 %) respondenti či skupinu antihypertenzivum zvolil 1 (1,3 %) respondent. Zajímavých výsledků dosáhl i přiřazení Propofolu® k lékové skupině. Správně 61 (81,4 %) respondentů zvolilo anestetikum. Propofol® by do skupiny antiarytmik zařadil 1 (1,3 %) respondent či do skupiny myorelaxans 13 (17,3 %) respondentů. Zajímavých výsledků bylo zjištěno i u doplňující otázky, která se zaměřovala, jak by respondenti ze svého pohledu ohodnotili své znalosti o problematice vybraných léčivých přípravků na škále 1 (výborné) až 5 (nedostačující). Variantu 1 zvolili 2 (2,7 %) respondenti, variantu 2 zvolilo 9 (12,0 %) respondentů, variantu 3 zvolilo 27 (36,0 %) respondentů, variantu 4 zvolilo 28 (37,3 %) respondentů a variantu 5 zvolilo

9 (12,0 %) respondentů. Dalším zajímavým zjištěním byla také otázka, která se zaměřovala na podávání kalia jakožto léčivého přípravku. Bylo zjištěno, že 71 (94,7 %) respondentů správně uvedlo léčbu hypokalemie. Ovšem negativně bylo zjištěno, že 3 (4,0 %) respondenti zvolili variantu hyperkalemie či 1 (1,3 %) respondent zvolil variantu supraventrikulární poruchy rytmu. Oproti tomu bylo zjišťováno, zda respondenti znají, jaké mohou být následky nesprávného podání roztoku koncentrovaného chloridu draselného nesprávnému pacientovi. Bylo zjištěno, že správnou variantu zvolilo 64 (85,4 %) respondentů, tedy závažné poruchy rytmu vedoucí až k náhlé zástavě oběhu. Nesprávnou variantu cévní mozkovou příhodu zvolili 4 (5,3 %) respondenti či variantu nevím zvolilo 6 (8,0 %) respondentů. 1 (1,3 %) respondent se domnívá, že následky chybného podání nejsou vážné, jelikož přebytný draslík pacient vyloučí.

K výzkumnému cíli č. 2, který se zabýval znalostmi studentů o zásadách podání vybraných léčivých přípravků v rámci poskytování akutní lůžkové péče intenzivní, se v dotazníku vztahovalo celkem 9 otázek. Jednou z problematických otázek byla oblast ředění vybraného léčivého přípravku. Respondenti měli určit, jak do injekční stříkačky o objemu 20 ml naředí vybraný léčivý přípravek, aby v 1 ml bylo 10 mg. Ampule vybraného léčivého přípravku má objem 10 ml a obsahuje 500 mg. K ředění měli respondenti použít fyziologický roztok. Správnou variantu, tedy do stříkačky se natáhnou 4 ml vybraného léčivého přípravku a 16 ml fyziologického roztoku, zvolilo 39 (52,0 %) respondentů. Blíže viz tabulka 2. Dále bylo zjišťováno, do jakého roztoku respondenti naředí amiodaron. Analýzou bylo zjištěno, že správně 59 (78,7 %) respondentů by amiodaron naředilo do 5% glukózy. Nesprávnou variantu, a to fyziologický roztok, zvolilo 14 (18,6 %) respondentů či 2 (2,7 %) respondenti označili variantu nevím. Žádný respondent nezvolil variantu Ringerův roztok či Hartmannův roztok. Jedna z otázek se také zabývala, jakým způsobem se vždy podává roztok chloridu draselného o koncentraci 7,45 %. Správnou variantu, zředěný a promíchaný v nosném roztoku za použití infuzní pumpy, zvolilo 45 (60,0 %) respondentů. Ovšem 10 (13,3 %) respondentů by jej podalo nezředěný v poma-

Tab. 2. Výpočet ředění vybraného léčivého přípravku

	ni [-]	fi [%]
do stříkačky natáhneme 1 ml léku XY a 19 ml FR 1/1	3	4,0
do stříkačky natáhneme 2 ml léku XY a 18 ml FR 1/1	10	13,3
do stříkačky natáhneme 4 ml léku XY a 16 ml FR 1/1	39	52,0
do stříkačky natáhneme 10 ml léku XY a 10 ml FR 1/1	6	8,0
nevím	17	22,7

lém bolusu či 19 (25,4%) respondentů by jej podalo v pomalé infuzi s využitím Ringerova roztoku jako nosného roztoku. Variantu nevím označil 1 (1,3%) respondent.

Diskuze

V rámci výzkumu bylo zjištěno, že studenti studijního oboru Zdravotnický záchranář mají v 77% znalosti o vybraných používaných léčivých přípravcích v rámci poskytování akutní lůžkové péče intenzivní a dále, že mají v 64% znalosti o zásadách podávání vybraných léčivých přípravků v rámci poskytování akutní lůžkové péče intenzivní. Z hlediska interpretace výsledků je však důležité upozornit, že výsledky výzkumu představují souhrnné odpovědi bez rozdělení na jednotlivé ročníky studia.

Mezi základní vědomosti o problematice podávání léčivých přípravků patří znalost postupů, které mají proběhnout v souvislosti s podáním léčivého přípravku pacientovi. Na základě výzkumu tak bylo zjištěno, že 71 (94,6%) respondentů by v souvislosti s podáním léčivého přípravku pacientovi správně provedlo ověření názvu léčivého přípravku, dávky, aplikační cesty, času a frekvence podání a identifikace pacienta podle ordinace lékaře (3). V tomto případě jsou výsledky pozitivní, a studenti tak mohou přispívat ke snížení výskytu medikačních pochybení. Důležitou součástí přípravy injekčních roztoků je i ředění léčivých přípravků. V tomto případě by dokázalo správně vypočítat a naředit daný léčivý přípravek pouze 39 (52,0%) respondentů, což je velmi negativní, ale zároveň velmi podstatné zjištění pro optimalizaci výuky apod. Ředění přípravků je přitom zásadní součástí přípravy injekčních roztoků, a bez daných znalostí nelze léčivé přípravky podle ordinace řádně připravit a opět může vést ke vzniku nežádoucí události (4).

V souvislosti se zásadami podání antiarytmik byli studenti dotazováni, v jakém roztoku se ředí amiodaron. Bylo zjištěno, že 59 (78,7%) respondentů by správně nařadilo amiodaron

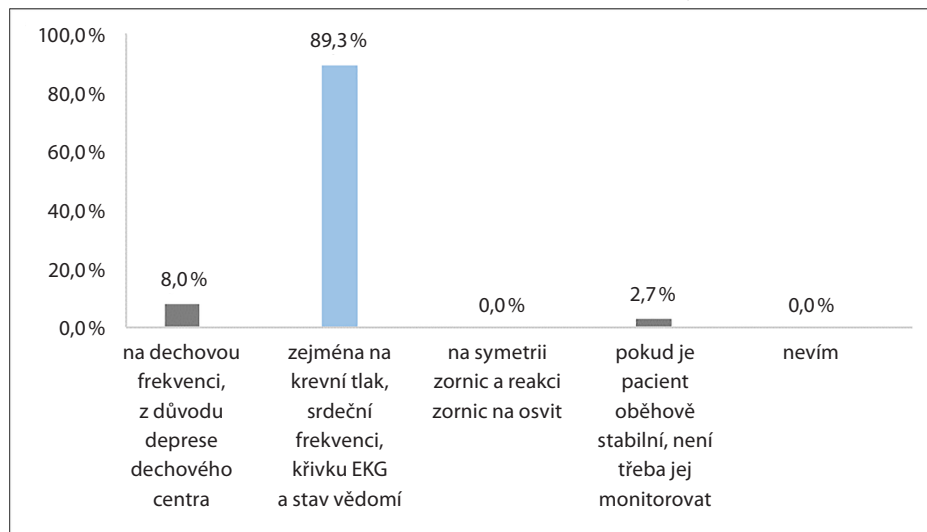
v 5% glukóze (13). Na amiodaron se zaměřovali i následující otázky, jejichž analýzou bylo zjištěno, že 60 (80,0%) respondentů by správně podalo amiodaron při defibrilovatelných rytmech, po 3. a 5. defibrilačním výboji. Také bylo zjištěno, že 59 (78,6%) respondentů by podalo amiodaron v rámci rozšířené neodkladné resuscitace ve správné dávce, tedy 300 mg (18). Nesprávnou variantu 1 mg zvolili 3 (4,0%) respondenti, variantu 200 mg zvolili 2 (2,7%) respondenti a 300 mg zvolilo 8 (12,0%) respondentů. Variantu nevím zvolili 2 (2,7%) respondenti. Po aplikaci intravenózního antiarytmika je velmi důležitá monitorace fyziologických funkcí pacienta (13). Bylo zjištěno, že 67 (89,3%) respondentů by se správně zaměřilo na krevní tlak, srdeční frekvenci, křivku EKG a stav vědomí (13). Pozitivní výsledky mohou dokazovat, že se studenti s přípravou a podáním amiodaronu již setkali. Zároveň znají jeho indikace a dávkování v rámci KPR a mají adekvátní znalosti o monitoringu fyziologických funkcí pacienta v souvislosti s podáním intravenózního antiarytmika (viz graf 1).

Zásadní postavení mají ve farmakoterapii v intenzivní péči i periferní myorelaxancia, na jejichž zásady podání se v dotazníku zaměřovalo několik otázek. Výsledkem byly nedostatečné znalosti, které mohou zname-

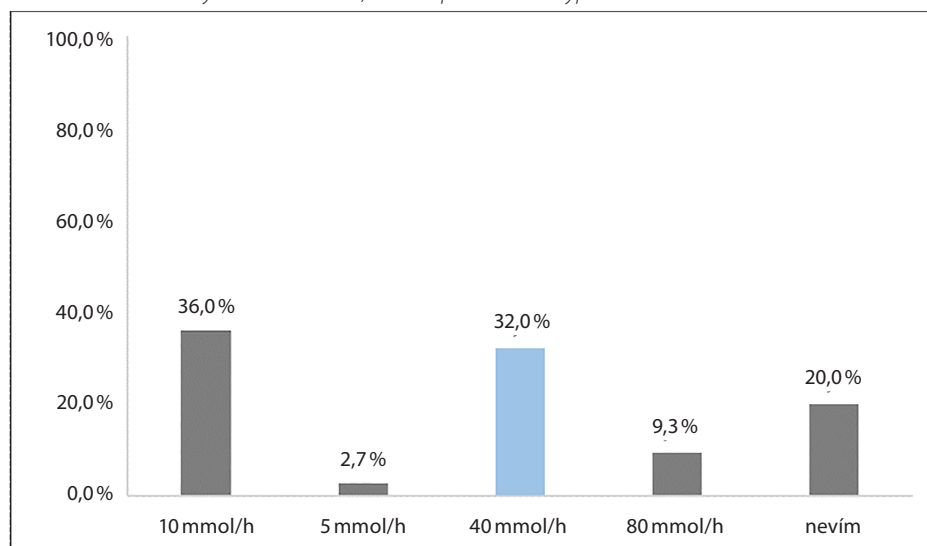
nat, že studenti se s podáváním periferních myorelaxancií během odborných praxí ještě příliš nese setkávají, ovšem i podávání myorelaxancií patří do intervencí zdravotnického záchranáře, proto by i tuto problematiku měli studenti dobře ovládat. Lepších výsledků studenti dosáhli v otázce, která se zaměřovala na základní předpoklad pro podání periferních myorelaxancií. Zde odpovědělo správně 58 (77,4%) respondentů, kteří zvolili, že základním předpokladem jsou zajištěné dýchací cesty pacienta a možnost umělé plicní ventilace (12).

Dalšími velmi diskutovanými tématy jsou příprava a podání koncentrovaného roztoku kalia. Především zde je kladen důraz na dodržování postupů a zásad podání tak, aby byl minimalizován výskyt medikačních pochybení. Výsledky výzkumu dokazují, že studenti si jsou následků chybného podání vědomi. 64 (85,4%) respondentů správně uvedlo, že mezi následky chybného podání tohoto roztoku nesprávnému pacientovi patří poruchy srdečního rytmu, včetně náhlé zástavy oběhu (19). V souvislosti s touto problematikou je třeba zmínit, že příznaky možné hyperkalemie by na EKG dokázalo rozpoznat 47 (62,7%) respondentů a 45 (60,0%) respondentů by správně dokázalo připravit a podat kalium tak, aby byl roztok zředěný a promíchaný v nosném roztoku a podaný za použití infuzní pumpy (15). Také maximální rychlost infuze byla pro respondenty problémem, jen 24 (32,0%) respondentů správně uvedlo, že maximální rychlost infuze s koncentrovaným kaliem při extrémní hypokalemii je 40 mmol/l (viz graf 2).

Graf 1. Monitorace pacienta v souvislosti s intravenózním podáním antiarytmika



Graf 2. Maximální rychlost infuze se 7,45% KCl při extrémní hypokalemii



Důležité je však upozornit, že uvedená rychlost aplikace infuze se vztahuje pouze pro dospělé pacienty se závažnou hypokalemií (< 2 mmol/l) za nepřetržité monitorace EKG, v ostatních případech je maximální rychlost nižší (16).

Závěr

Z výsledků výzkumného šetření vyplývá, že znalosti studentů nejsou v problematice léčivých přípravků a zásad jejich podání plně adekvátní. Studenti by měli dané problematice věnovat větší pozornost, jelikož se s ní

budou setkávat po celý svůj profesní život. Zároveň i na vzdělávací úrovni by měl být kladen větší důraz na výuku farmakoterapie, respektive na zásady podávání léčivých přípravků, tak aby studenti byli maximálně připraveni na své budoucí povolání. Jelikož je to právě kvalitní vzdělání budoucího zdravotnického personálu v oblasti farmakoterapie a zásad podávání léčivých přípravků, které představuje nejdůležitější formu prevence lékových chyb, které nejen že mohou zatěžovat zdravotní systém z hlediska ekonomického, ale zejména mohou mít i závažné negativní dopady na pacienta. Jedná se především o pracoviště lůžkové akutní péče intenzivní, kde dochází ke vzniku medikačních pochybení nejčastěji (20). V neposlední řadě se na vzdělání studentů podílejí i zdravotničtí pracovníci či mentoři odborných praxí, kteří by měli studenty dostatečně zaučit a aktivně zajišťovat zpětnou vazbu tak, aby byli studenti jakožto budoucí zdravotničtí záchranáři schopni pacientům zajistit kvalitní a komplexní péči.

LITERATURA

1. Vyhláška č. 391 ze dne 16. listopadu 2017, kterou se mění vyhláška č. 55/2011 Sb., o činnostech zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků, ve znění vyhlášky č. 2/2016 Sb. In: Sběrka zákonů České republiky. 2017; částka 137:4360-4375.
2. Národní ošetrovatelský postup Role NLZP při manipulaci s léčivými přípravky. In: Věstník MZČR. 2020; částka 5:26-35.
3. Marx D, Vlček F, eds. Akreditační standardy pro nemocnice. 3. vyd. Praha: Spojená akreditační komise, 2014.
4. Vytečková R et al. Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné III: Speciální část. Praha: Grada. 2015.
5. Zákon č. 372 ze dne 6. listopadu 2011 o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách). In: Sběrka zákonů České republiky. 2011; částka 131:4730-4801.
6. Martínková J et al. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 2. vyd. Praha: Grada. 2018.
7. Vítovec J et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 3. vyd. Praha: Grada. 2017.
8. Sovová E, Sedlářová J. Kardiologie pro obor ošetrovatelství. 2. vyd. Praha: Grada. 2014.
9. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku: Cordarone 150 mg/3 ml injekční roztok. SÚKL. SÚKL [online]. SÚKL [cit. 25-6-21].
10. Štourač P, Kosinová M. Periferní myorelaxancia v moderní anesteziologii. Klinická farmakologie a farmacie. 2019;33(2):20-23.
11. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku: Suxamethonium chlorid VUAB 100 mg. SÚKL. SÚKL [online]. SÚKL [cit.15-3-21].
12. Adamus M, Černý V. Monitorování svalové relaxace. In: ŠEVČÍK P et al. Intenzivní medicína. 3. vyd. Praha: Galén. 2014.
13. Knor J, Málek J. Farmakoterapie urgentních stavů. 3. vyd. Praha: Maxdorf. 2019.
14. Rychlíčková J et al. Bezpečnost koncentrovaných roztoků kalia. Remedia. 2015;25(1):43-45.
15. Doporučení pro bezpečnou praxi 2012/1: Nakládání s koncentrovanými roztoky elektrolytů. MZČR. MZČR [online]. MZČR [cit.17-3-21]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/knihovna-doporuceni-pro-bezpecnou-praxi/>
16. SÚKL. Souhrn údajů o přípravku: Kaliumchlorid 7,45% Braun. SÚKL. SÚKL [online]. SÚKL [cit.17-3-21].
17. Hehlman A. Hlavní symptomy v medicíně: Praktická příručka pro lékaře a studenty. Praha: Grada. 2010.
18. Truhlář A. Doporučené postupy pro resuscitaci ERC 2015. Urgentní medicína. 2015;18(25).
19. Hradec J. Hyperkalemie u nemocných se srdečním selháním – některé problémy a jejich možná řešení. Remedia. 2018;28(2):137-142.
20. Štrbová P, Dostálová E, Urbánek K. Medication errors at intensive care units: nurses' knowledge and attitudes. Klinická farmakologie a farmacie. 2019;33(4):4-11.

Léčba pooperační bolesti

Jiří Málek

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

V roce 2020 byla přijata nová definice bolesti, která ještě více zdůrazňuje její individuální charakter, významný vliv emočních a dalších faktorů na její intenzitu a míru utrpení, nutnost věnovat zvýšenou pozornost těm, kteří nemohou verbálně svůj prožitek popsat, a negativní vliv bolesti na kvalitu života. Léčba akutní pooperační bolesti patří mezi základní součásti komplexní péče o chirurgické pacienty. To dokumentuje i řada doporučení odborných společností vydaných k této problematice. Odkaz na ta nejdůležitější je uveden v seznamu literatury. V článku jsou souhrnně uvedeny základní principy přístupu k terapii a přehled nových trendů, zejména v oblasti lokoregionálních metod analgezie. V rámci multimodální analgezie jsou zmíněny její jednotlivé komponenty a možnosti kombinace farmak z různých skupin. Jsou představeny některé nové modifikace již užívaných léků a možnosti dalšího vývoje. Je zmíněna i skupina adjuvantních léků, často používaných mimo schválenou indikaci, kde v posledních letech došlo k posunu názorů na jejich užitečnost. V závěru je popsán recentní pohled na celou problematiku zlepšování kvality života pacientů po operaci a na místo, jaké v ní analgetická léčba zaujímá.

Klíčová slova: definice bolesti, pooperační analgezie, lokoregionální analgezie, systémová analgezie, multimodální analgezie, organizace léčby bolesti.

Treatment of postoperative pain

A new definition of pain was published in 2020, which further emphasizes its individual character, the significant influence of emotional and other factors on its intensity and level of suffering, the need to pay increased attention to those who cannot describe their experience verbally, and the negative impact of pain on quality of life. Treatment of acute postoperative pain is one of the essential components of comprehensive care of surgical patients. This is documented by a number of recommendations issued by medical societies on this issue. Reference to the most important ones is given in the list of literature. The basic principles of the approach to therapy and an overview of new trends, especially in the field of locoregional methods of analgesia, are summarized in this article. Within multimodal analgesia, its individual components and the possibilities of combining drugs from different groups are mentioned. Some new modifications of already used drugs and possibilities of further development are presented. The group of adjuvant drugs, often used off-label, is also mentioned. There has been a shift of opinion about their usefulness in recent years. Finally, a recent perspective on the whole issue of improving the quality of life of patients after surgery and the place of analgesic treatment in it is described.

Key words: definition of pain, postoperative analgesia, loco-regional analgesia, systemic analgesia, multimodal analgesia, organization of pain management.

Úvod

V roce 2020 přijala Mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti (International Association for the Study of Pain – IASP) novou definici bolesti (1): „Bolest je nepříjemný

senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či se mu podobajícím poškozením tkání“. Oproti původní definici z r. 1974 („Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či po-

tencionálním poškozením tkání nebo je popisována výrazy takového poškození“) se liší hlavně vynecháním části „popisována výrazy“ takže zahrnuje i osoby, které nemohou sdělovat či popisovat svůj stav. Přidáním části „či se

Tab. 1. Nežádoucí účinky silné pooperační bolesti. Modifikováno podle (2, 8)

Systém	Reakce na bolest	Následek
kardiovaskulární	tachykardie, hypertenze, hyperkoagulační stav	riziko ischemie myokardu, trombóza a tromboembolie
respirační	snížení vitální kapacity, dechového objemu, funkční reziduální kapacity	hypoventilace, hypoxemie, hyperkapnie, retence sekretů, atelektázy
vnitřní prostředí	zvýšení koncentrace katecholaminů a katabolických hormonů, potlačení sekrece anabolických hormonů	retence vody a sodíku, hyperglykemie, katabolismus a negativní dusíková bilance
trávicí trakt	snížení motility	nevolnost, zvracení, prodloužení pooperačního ileu
vylučovací	abnormální sekrece hormonů ovlivní tvorbu moči a rovnováhu elektrolytů	snížená tvorba moči, hypertenze, retence vody, iontová dysbalance
imunitní	potlačení imunity	infekce
muskuloskeletální	křeče, ztuhlost, potlačení funkce	slabost, vyčerpání, porucha rehabilitace
psychické změny	porucha spánku, úzkost, zlost, hostilita ke zdravotnickému personálu	

mu podobajícím“, jsou zahrnuty situace, kdy je bolest vyvolána procesy, které nejsou spojené s poškozením tkání, což se již netýká obsahu tohoto článku.

Z definice vyplývají následující body (1):

- Bolest je vždy subjektivní a je ovlivněna biologickými, psychologickými a sociálními faktory.
- Bolest a nocicepce nejsou totéž: bolest nelze charakterizovat pouze na základě aktivity senzoryckých neuronů.
- V průběhu života se koncepce vnímání bolesti u člověka mění.
- Mělo by se respektovat subjektivní sdělení o bolesti.
- Ačkoliv má bolest většinou adaptivní úlohu, může mít nežádoucí účinky na kvalitu života.
- Slovní popis je jen jednou z možností vyjádření bolesti: neschopnost komunikace nevylučuje možnost, že člověk či jiný tvor má bolest.

Léčba akutní pooperační bolesti je nedílnou součástí péče o operovaného pacienta. Bylo opakovaně prokázáno, že nedostatečně léčená pooperační bolest má kromě psychologických následků i řadu nežádoucích účinků na jednotlivé orgánové systémy (tab. 1), které vedou k pooperačním komplikacím, zhoršení rehabilitace, prodloužení hospitalizace a zvýšení nákladů na léčbu (2). Přesto, že pooperační analgezie je pouze jednou ze součástí péče o pacienta, jde o součást významnou a jejímu zlepšení je věnována značná pozornost. V posledních pěti letech vydala nebo inovovala řada odborných společností doporučení pro léčbu pooperační bolesti (3–7). Recentně jsou ve fázi schvalování výborem České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny nová doporučení pro léčbu akutní po-

operační bolesti, která vycházejí ze 4. vydání stejnojmenné knihy (8). Rozsah tohoto článku neumožňuje kompletní přehled problematiky, pouze základní přehled a některé novinky. Zájemce o podrobnější studium pak odkazují na uvedenou literaturu na konci článku.

Obecné postupy

Základem úspěšné léčby pooperační bolesti je pravidelné měření účinnosti a kontrola nežádoucích účinků, zejména při použití opioidů. Nejčastěji se používají verbální popisy nebo číselné škály 0–10, v pooperačním období je méně vhodná vizuální analogová škála (obr. 1).

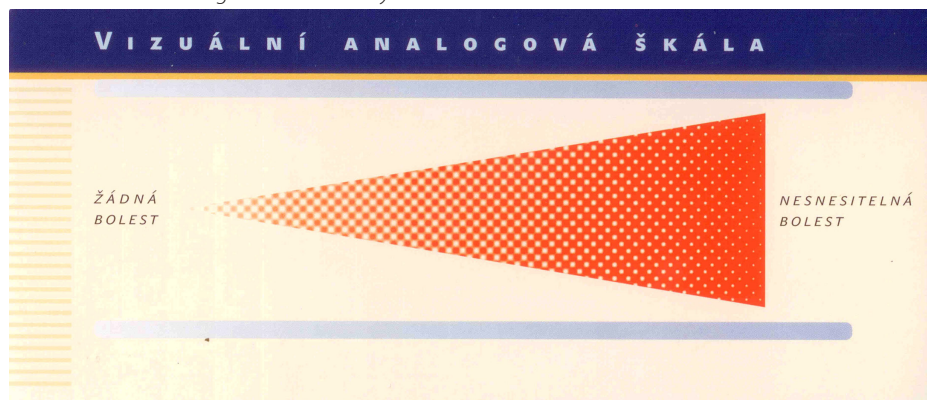
Analgetické metody lze klasifikovat do 3 skupin, přičemž se často používá jejich kombinace (9, 10). **Nefarmakologické postupy** (psychoterapie, fyzikální metody, polohování) mají v časném pooperačním období menší význam a používají se spíše jako doplněk farmakologických metod. Značný rozvoj zaznamenaly techniky **lokoregionální analgezie** s tím, jak jsou stále v rutinním provozu dostupnější sonografické přístroje, které umožňují aplikovat lokální anestetika s adjuvantními látkami do anatomických prostor, které byly bez ultrazvukové navigace

nedostupné, zejména analgetické nervové blokády na trupu. Farmaceutický průmysl vyšel této strategii vstříc tím, že vyvinul preparáty s dlouhodobým účinkem. **Systémová analgezie** vychází ze 3 základních principů: snaha o omezení množství podávaných opioidů, multimodální analgezie a analgezie individualizovaná podle typu operace a odezvy pacienta na léčbu. Za nejbolestivější se považují operace v dutině břišní, hrudní, operace velkých kloubů a kostí, rozsáhlé operace páteře, operace konečníku. Za málo bolestivé se považují malé gynekologické operace, endoskopické urologické operace, diagnostické artroskopie kolenního kloubu a drobné plastické operace. Paradoxně je menší pozornost věnována málo a středně bolestivým operacím, kde bývá léčba podceňována, takže výsledkem je po nich větší pooperační bolest, než po rozsáhlých, ale analgeticky dobře zajištěných výkonech (11).

Lokoregionální metody léčby bolesti

Hlavní výhodou je poskytnutí analgezie v místě operace bez vedlejších systémových účinků (sedace, nauzea, prodloužení pooperačního ileu). Základním problémem je správ-

Obr. 1. Vizuální analogová škála intenzity bolesti



ná detekce místa aplikace. Ultrazvukem navigované nervové blokády umožnily přesun od epidurálního a subarachnoidálního podání přes svodné anestezie nervových pletení a nervů v dobře definovaných anatomických prostorách až k fasciálním blokádám, kdy se pod kontrolou ultrazvuku aplikuje lokální anestetikum do prostoru mezi fasciemi k nervům, které nemusí být již ultrazvukem detekovatelné na rozdíl od zřetelně se zobrazujících fascií (12) (obr. 2). Nejjednodušším způsobem je pak zavedení speciálních katétrů pro kontinuální aplikaci lokálního anestetika do jednotlivých anatomických vrstev pod kontrolou zraku před uzavřením rány, nebo podání přímo do rány. Trendem je používání formy lokálních anestetik s dlouhodobým řízeným uvolňováním (i u nás registrovaný **bupivakain enkapsulovaný v lipozomech** nebo v jiném nosiči, jako je acetoisobutyryl sacharózy – SABER-bupivakain, nebo kolagenem – bupivacaine-collagen implant) (13–16). K nanesení přímo do rány je u nás také registrovaný **viskózní roztok bupivakainu s nesteroidním antiflogistikem meloxicamem** (17). Mezi **adjuvantní látky** určené k prodloužení analgetických účinků patří především adrenalin, dále opioidy, v off-label indikaci klonidin, dexmedetomidin. S nejednoznačným výsledkem byly zkoušeny i dexametason, magnézium sulfát a ketamin (18). Při podávání většího množství lokálního anestetika je důležité znát příznaky i terapeutické postupy při překročení jeho bezpečné plazmatické hladiny. Při známkách toxické reakce je třeba mít k dispozici 20% Intralipid (8). Dalším rizikem je potenciální chondrotoxicita, pro kterou se lokální anestetika nedoporučují podávat nitrokloubně nebo do blízkosti chrupavky (19).

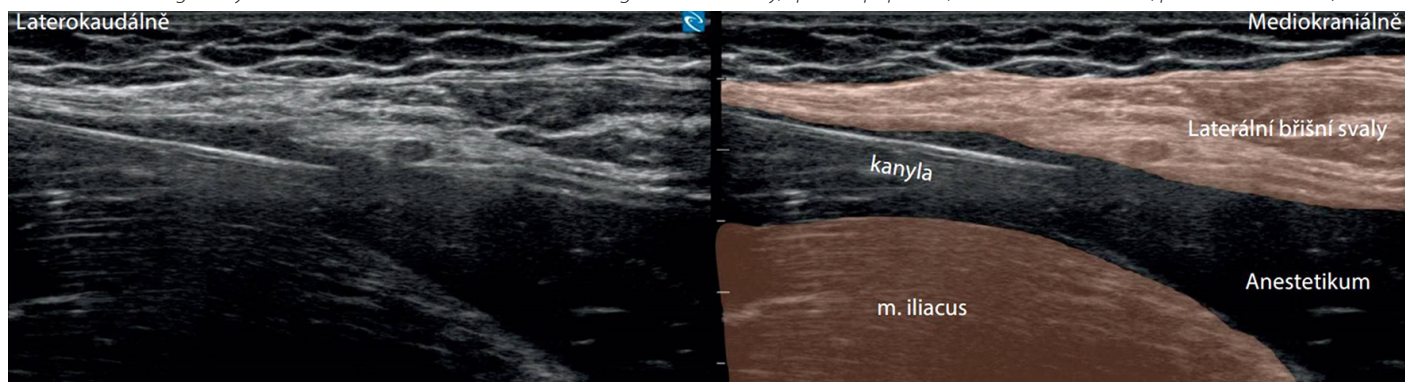
Systémová analgezie

Hlavním principem je kombinovat léky ze 3 základních skupin: **periferní analgetika antipyretika, nesteroidní antiflogistika (NSA) a opioidy**, a to v tomto pořadí podle stoupající intenzity bolesti. Do první skupiny patří **paracetamol a metamizol**, které podávané v pravidelných intervalech tvoří základ pooperační léčby bolesti u téměř všech pacientů. Mechanismus jejich účinku není zcela jasný, metamizol má část účinku společného s NSA, část účinku je pravděpodobně stejná, jako u paracetamolu, ale mechanismus není přesně popsán. Je třeba připomenout, že v souvislosti s metamizolem byla vydána dvě varování. Jedno se týká sjednocení dávkování u dospělých a dětí nad 15let na maximum 0,5–1 g pro dosi maximálně 4krát denně, v nutných případech parenterálně jednorázově 2,5 g s maximální denní dávkou 5 g, u dětí mladších 15 let pak 8–16 mg/kg pro dosi maximálně 4krát denně. Metamizol je podobně jako NSA kontraindikován v posledním trimestru těhotenství a nedoporučuje se podávat během kojení. Další varování týkající se metamizolu vydala EMA a SÚKL v prosinci 2020 v souvislosti s rizikem vzniku léky indikovaného poškození jater po několika dnech až měsících užívání (20). Nakolik je tato informace relevantní pro terapii pooperační bolesti, je sporné. Co se týče paracetamolu, tak kromě známého rizika hepatotoxicity je třeba upozornit na to, že současné podání paracetamolu a antiemetik ze skupiny blokátorů 5-hydroxytryptaminového receptoru typu 3 (5HT3) s výjimkou ondasteronu vede k vzájemnému zrušení účinku (8).

NSA tvoří druhou skupinu analgetik doporučovanou podávat v pravidelných intervalech. Většina předpokládaného účinku NSA je

zapříčiněna blokadou cyklooxygenázy (COX) a tím syntézy prostaglandinů z kyseliny arachidonové. Isoforma COX-1 je v organismu přítomna trvale a je nutná k tvorbě ochranných prostaglandinů pro udržení homeostázy organismu, COX-2 vzniká především během zánětu a podílí se na tvorbě mediátorů bolesti a zánětu (21). Rozdíl mezi látkami blokujícími neselektivně obě izoformy a selektivními blokátory COX-2 (koxiby) je především v tom, že koxiby méně zabraňují adhezi krevních destiček, proto jsou bezpečnější tam, kde je vyšší riziko pooperačního krvácení, jako jsou operace adenoidních vegetací, tonsilektomie, endoskopické urologické výkony. Ostatní nežádoucí účinky na oběh, ledviny a bronchy jsou u obou skupin podobné (8, 21). Dalším omezením je kontraindikace podávání ve 3. trimestru gravidity pro riziko předčasného uzavření duktus arteriosus, plicní hypertenze a renální dysfunkce plodu, která může progredovat v renální selhání s oligohydramniem (22). NSA se obecně nedoporučuje podávat ani během prvních dvou trimestrů a také ženám, které chtějí otěhotnět. Obavy ze zhoršeného hojení kostí a svalů se nepotvrdily, zdá se však, že zvyšují riziko dehiscence střečních anastomóz u akutních gastrointestinálních resekcí, přičemž se zdá, že riziko je nižší při použití koxibů. Výsledky ve prospěch koxibů však nejsou jednoznačné (23). Efekt NSA je jak periferní (v místě poškození), tak i na míšní úrovni, kde se předpokládá interference prostaglandinů s descendními antinociceptivními drahami (21). Periferní analgetika mají stropový efekt, další zvyšování dávky nevede ke zlepšení analgezie, proto se u silných bolestí kombinují s opioidy. V rámci této kombinace mohou redukovat celkovou dávku opioidů až o 46%. Jiná výhodná kombinace

Obr. 2. Ultrasonograficky naváděná blokáda fascia iliaca. Vlevo fotografie z obrazovky, vpravo s popisem (archiv MUDr. D. Nalose, použito se svolením)



je registrovaný přípravek, který v infuzi kombinuje NSA **diklofenak s centrálním myo-relaxanciem orfenadrinem** (24). Významně zlepšuje analgezií tam, kde je bolest spojena se svalovými spazmy, jako jsou ortopedické operace a některé operace v nadbřišku a na hrudníku. Další složené preparáty jsou uvedeny v části Multimodální analgezie.

Opioidy působící agonisticky na μ opioidním receptoru (MOR) se dělí na slabé, které mají stropní účinek, jako je kodein, tramadol a dihydrokodein, a silné, kam patří oxykodon, morfin, piritramid, tapentadol a fentanyl s jeho deriváty. Nalbufin ze skupiny opioidních antagonistů-agonistů se někdy používá k pooperační analgezií dětí. Vzhledem ke svému antagonistickému účinku na MOR je zcela nevhodná kombinace nalbufinu s čistými μ opioidními agonisty a jeho použití u osob dlouhodobě používajících tyto léky včetně substituční léčby. Petidin se považuje za obsoletní lék a v recentních doporučeních se již nevyskytuje. U nejzávažnějších výkonů, pokud není využita lokoregionální analgezie, se používají opioidy často metodou pacientem řízené analgezie (PCA – patient-controlled analgesia) – pacient sám ovládá dávkovač, který mu aplikuje nejčastěji do žíly předem nastavenou dávku opioidu (8). Účinky opioidů jsou obecně známé, proto uvádím jen některá varování. Kodein je kontraindikován u dětí a mladistvých do 18 let po operacích v oblasti ORL a dalších výkonech spojených s možným rizikem poruch dýchání vzhledem k existenci osob s jeho ultrarychlým metabolismem na aktivní sloučeniny (morfin a codein-6-glucuronid) a riziko až fatálního dechového útlumu (25, 26). Kontraindikace platí i pro kojící ženy, protože aktivní metabolity přecházejí do mateřského mléka. FDA vydala stejné varování pro tramadol, ale evropské anesteziologické společnosti se k této iniciativě nepřipojily (8, 27). Další varování se týká zvýšeného rizika dechového útlumu při současném podání opioidů a benzodiazepinů (28) a nověji i po současném podání opioidů a gabapentoidů (gabapentin, pregabalin) (29). V pooperační péči představuje riziko kombinace opioidů a inhalace vysoké frakce kyslíku. Pokud je monitorována pouze saturace periferní krve kyslíkem pomocí oxymetru, tak i přes vysoké procento saturace hemo-

globinu kyslíkem může dojít k hypoventilaci, retenci oxidu uhličitého s následnou ztrátou vědomí a zástavou dýchání pro obstrukci dýchacích cest. Doporučuje se monitorace dechové frekvence nebo vydechované koncentrace oxidu uhličitého (kapnometrie) (30). Riziko dechového útlumu je zvýšené u osob léčených dlouhodobě morfinem, protože u nich vzniká rychleji tolerance na analgetické účinky než na změnu dechové frekvence při hypoxii a hyperkapnii (31).

Adjuvantní léky

Jde o látky, které nejsou primárně registrovány jako analgetika, většinou nemají s výjimkou ketaminu samostatný významný analgetický efekt a používají se často mimo schválenou indikaci s cílem snižovat spotřebu a vedlejší účinky opioidů a dalších analgetik v rámci multimodální analgezie. Nejčastější z adjuvantních látek je **ketamin**. Zejména v USA je vzhledem k nadužívání opioidů v této zemi doporučován široce jako náhrada či doplněk opioidní analgezie. Tři americké odborné společnosti společně vydaly doporučení, že malé dávky ketaminu ($< 0,35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i. v.}$ nebo $< 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ v infuzi) by se měly rutinně používat všude tam, kde se dá předpokládat silná pooperační bolest, u pacientů používajících či zneužívajících opioidy a u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí (32). Ketamin jako analgetikum je doporučován hlavně tam, kde by opioidy mohly být nebezpečné nebo mít nepředvídatelné účinky: pacienti v ebrew, s hypotenzí, se substituční léčbou závislosti na opioidech a s chronickým používáním opioidů. V australských a novozélandských doporučeních pro léčbu pooperační bolesti z r. 2020 je popsán i příznivý účinek malých dávek ketaminu v pacientem kontrolované analgezií intravenózními opioidy (v bolusu do 5 mg) (7). Řada studií uvádí i jeho antidepressivní působení. **Gabapentoidy** (gabapentin a pregabalin) byly jedny z nejvíce sledovaných adjuvantních látek používaných v léčbě akutní pooperační bolesti. Od prvních entuziastických zpráv až po nejnovější výzkumy se pohled na jejich využití v perioperační analgezií zcela otočil. V roce 2020 vyšla velká meta-analýza celkem 281 randomizovaných klinických studií používajících gabapentin (58 % studií) nebo pregabalin (47 % studií) s celkem

24 682 pacienty (33). Výsledky ukázaly velmi mírný analgetický efekt obou látek v prvních dvou dnech po operaci, ale bez klinického významu, a žádný další účinek v následujících časových intervalech. Z pozitivních účinků byl prokázán mírný pokles pooperační nevolnosti a zvracení, z negativních vyšší výskyt závratí a zrakových poruch. Závěrem je doporučení gabapentoidy v léčbě akutní pooperační bolesti nepoužívat (33, 34). **Lidokain** je místní anestetikum, které při systémovém podání vede k mírné analgezií pravděpodobně mechanismem blokády sodíkových kanálů periferních nociceptorů a zkracuje pooperační ileus po operacích na tlustém střevu. Jde však o neschválené použití a pacienti by měli podepisovat poučený souhlas s podáním off-label medikace, protože systémová aplikace má řadu kontraindikací (mj. onemocnění myokardu, anamnéza křečových stavů, elektrolytové dysbalance, gravidita a kojení, závažná onemocnění jater a ledvin a neurologická onemocnění) a byly popsány i závažné toxické reakce (35). Probíhá řada studií, které mohou lépe stanovit místo systémového lidokainu v pooperační analgezií a to, zda mírný přínos převyšuje potenciální rizika. Další adjuvantní léky, jako **glukokortikoidy**, **MgSO₄** a **esmolol**, sice byly a někde stále ještě jsou testovány, ale jejich analgetické účinky jsou klinicky nevýznamné (8). Velký zájem o **kanabinoidy** vedl i k pokusům o jejich využití v pooperační analgezií. Výsledky meta-analýzy ukázaly, že jejich použití nijak neovlivní intenzitu akutní pooperační bolesti, dokonce ani ne výskyt pooperační nevolnosti a zvracení (8).

Multimodální analgezie, kombinace léků

Po dlouhou dobu byly za zlatý standard pooperační analgezie považovány opioidy. Se zaváděním nových léků se objevila řada studií, které zpochybnilly jejich výsadní postavení. Kritika se zaměřila na dva základní nedostatky: za prvé nežádoucí účinky opioidů, zejména vznik nevolnosti, zvracení, retenci moči a prodloužení pooperačního ileu, a za druhé na to, že v bezpečných dávkách bolest sice utlumí, ale jen do jisté míry. Proto se stále více prosazují principy multimodální analgezie. Přes různé variace bychom mohli

Tab. 2. Optimalizace pooperační analgezie. Modifikováno podle (39)

Optimalizace pooperační analgezie		
Maximalizovat pohodlí	Urychlit zotavení	Minimalizovat vedlejší účinky
■ snížit intenzitu bolesti v klidu	■ časný orální příjem jídla a tekutin	■ nevolnost a zvracení
■ snížit intenzitu bolesti při pohybu	■ zachovat běžné životní aktivity	■ sedace
■ snížit vliv bolesti na emoce	■ časná mobilizace	■ závrať
■ snížit vliv bolesti na tělesné funkce	■ obnovení střevní motility a spontánní mikce	■ svédění
■ snížit vliv bolesti na spánek	■ zachovat kognitivní funkce	■ delirium

multimodální analgezií definovat jako **současné použití analgetik různých lékových skupin s odlišným mechanismem účinku s cílem zlepšit kontrolu bolesti, snížit dávku opioidů a zmenšit nežádoucí účinky všech ostatních použitých látek.**

Kombinace systémově podaných látek

Tento koncept vychází z představy, že podání látek z různých skupin analgetik bude mít aditivní účinek na potlačení bolesti, což umožní snížit celkové dávkování jednotlivých analgetik, především opioidů, a tím i výskyt jejich nežádoucích účinků. Zejména tento bod je důležitý, protože některé práce zdůrazňují pouze snížení spotřeby opioidů, aniž by sledovaly i snížení výskytu nevolnosti, zvracení a potlačení střevní peristaltiky.

Dříve často citovaná Oxfordská liga analgetik pozbyla valnou část své platnosti jednak proto, že část citovaných studií (zejména týkajících se účinnosti koxibů) byla zfalšovaná americkým anesteziologem Scottem Reubenem (36), jednak proto, že nebrala v úvahu rozdílný charakter iniciální bolesti po různých typech operací (8). Pro léčbu bolesti po ambulantních operacích se často používají **kombinované orální léky**, z nichž některé z nich i volně dostupné. Jde nejčastěji buď o kombinaci paracetamolu s jiným analgetikem, jako je slabý opioid (tramadol, kodein – zde často spíše jako antitusikum než analgetikum), nebo nesteroidní antiflogistikum (ibuprofen, kyselina acetylsalicylová, propyfenazon). Další kombinace jsou s adjuvantní látkou, která má jiný účinek: stimulační (kofein), vazokonstrikční (fenylefrin, pseudoefedrin), centrálně relaxační (guaifenezin),

spasmolytický (pitofenon) (37). Z novějších léků je k dispozici účinná kombinace tramadolu s dexketoprofenem, a to i v granulátové formě, což je výhodné například ve stomatochirurgii (38). Kombinované léky na jednu stranu zlepšují compliance pacienta a mají multimodální účinek, na druhou stranu je třeba pátrat po duplicitě a lékových interakcích jednotlivých látek, jejichž obsah se nedá vždy spolehlivě odhadnout z názvu přípravku. Zejména u kombinací s paracetamolem bylo při samoléčbě popsáno až selhání jater s nutností jejich transplantace (37). Preparáty s acetylsalicylovou kyselinou jsou kontraindikovány u dětí vzhledem k riziku Reyeova syndromu.

Organizace léčby pooperační bolesti

Zodpovědnost za pooperační analgezií je multidisciplinární (3, 39, 40). Základní poučení o předpokládané intenzitě pooperační bolesti, jejím měření a možnostech její léčby by ještě v předoperační fázi měli poskytovat všichni zdravotníci, nejčastěji operatér a anesteziolog v rámci předanestetického vyšetření. Během operace je klíčová role chirurga, který volbou operačního přístupu, trváním operace a manipulací s tkáněmi určuje rozsah chirurgického traumatu. Anesteziolog je zodpovědný za výběr vhodné techniky a za to, že pacient je analgeticky zajištěn minimálně po dobu transportu na oddělení po operaci. Klíčovou roli v pooperačním období má ošetřující sestra, která pravidelně kontroluje intenzitu bolesti, aplikuje léky a sleduje jejich účinnost i možné komplikace a v případě potřeby volá ošetřujícího lékaře. V některých nemocnicích bývá zřízen specializovaný tým pro léčbu akutní pooperační

bolesti (APS – acute pain service). Sestry APS kontrolují práci sester na oddělení a starají se o invazivní prostředky léčby bolesti, lékař, nejčastěji pouze vedoucí APS, metodicky vede standardy léčby v daném zařízení a vzdělává personál v problematice. V případě specializovaného konzilia je nejčastěji volán anesteziolog ve službě (8).

Závěr

Je třeba si uvědomit, že samotná analgezie je nedostačující pro zlepšení celkové kvality života po operaci. Neléčená bolest je negativním faktorem, ale snaha o její úplné odstranění může mít své nežádoucí účinky spojené s velkými dávkami léků. Optimální analgezie by měla přinášet pacientovi pozitivní prožitky pomocí zlepšení celkového komfortu, který zlepšuje funkční zotavení a snižuje vedlejší účinky (tab. 2).

V angličtině je pro tento postup používán akronym DREAMS: DRinking – pití, EAting – jídlo, Mobilizing – mobilizace a Sleeping – spánek) (39).

Tak, jak se prokazuje, že samotné zaměření na pouhou analgezií po operaci je nedostačné, z týmů APS vznikají týmy perioperační léčby bolesti, perioperative pain service, PPS, a posléze tzv. Surgical Home, kde je celá perioperační péče vedená anesteziology a intenzivisty, kteří se starají o pacienta komplexně od indikace k operaci až k jeho propuštění a chirurgové provádějí pouze vlastní operační výkon (40).

Financování: *Institucionální podpora, Univerzita Karlova, projekt Q37*
Poděkování: *Děkuji MUDr. Danielu Nalosoovi za poskytnutí obrazové dokumentace.*

LITERATURA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.

pain.0000000000001939. PMID: 32694387.

2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-2298 <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>.

3. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Belloeil H, Carles M et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019;38:405-411.

4. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T 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.
5. Misiólek H, Zajáčzkowska R, Daszkiewicz A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J et al. Postoperative pain management – 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(3):173-199. doi: 10.5603/AIT.2018.0026.
6. Better Postoperative Pain Management. [Internet]. PROSPECT Group. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://esraeurope.org/prospect/>.
7. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Hallwell R, Mott JF. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2020), Acute pain management: Scientific Evidence (5th edition). [Internet]. Melbourne: ANZCA & FPM. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/acute-pain-management/apmse5.pdf>.
8. Málek J, Ševčík P. Léčba pooperační bolesti. 4., přepracované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf; 2021.
9. Shellito AD, Dworsky JQ, Kirkland PJ, Rosenthal RA, Sarkisian CA, Ko CY, Russell MM. Perioperative pain management issues unique to older adults undergoing surgery: A narrative review. *Ann Surg Open.* 2021;2(3):e072.
10. Schwenk ES, Mariano ER. Multimodal Analgesia: The foundation of a successful perioperative experience. [Internet]. *Anesthesiology News* 2019. [cited 2022 Feb 25]. Available from https://www.anesthesiologynews.com/download/Multimodal_ANSE1019_WM.pdf.
11. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology.* 2013;118(4):934-944. doi: 0.1097/ALN.0b013e31828866b3.
12. Nalos D. Rok 2021 v přehledu – Regionální anestezie. *Anest intenziv Med.* 2021;32(6):284-289.
13. He Y, Qin L, Huang Y, Ma C. Advances of nano-structured extended-release local anesthetics. [Internet]. *Nanoscale Res Lett.* 2020;15(1):13. doi: 10.1186/s11671-019-3241-2. PMID: 31950284; PMCID: PMC6965527.
14. Balocco AL, Van Zundert PG, Gan SS, Gan TJ, Hadzic, A. Extended release bupivacaine formulations for postoperative analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2018;31(5):636-642. doi: 10.1097/ACO.0000000000000648.
15. Pozek J-PJ, Beausang D, Segna KG, Viscusi ER. Controlled-release local anesthetics. [Internet]. NYSORA. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.nysora.com/topics/pharmacology/controlled-release-local-anesthetics/>.
16. Exparel liposomal [Internet]. SUKL. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0250231>.
17. Zynrelef [Internet]. SUKL. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0249921>.
18. Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends 2017;5:307-323.
19. Jayaram P, Kennedy DJ, Yeh P, Dragoo J. Chondrotoxic effects of local anesthetics on human knee articular cartilage: A systematic review. [Internet]. *PMR* 2019. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://dx.doi.org/10.1002/pmrj.12007>
20. Rychlíčková J, Jurčková H. Metamizol (dipyrone). *Klin Farmakol Farm* 2021;35(1):94-98.
21. Osafo N, Agyare C, Obiri D, Antwi A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 25]. Available from https://www.researchgate.net/publication/319243374_Mechanism_of_Action_of_Nonsteroidal_Anti-Inflammatory_Drugs/citations.
22. FDA drug safety communication: FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. [Internet]. FDA [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.fda.gov/media/142967/download>.
23. Jamjitrong S, Matsuda A, Matsumoto S, Kamonvarapitak T, Sakurazawa N, Kawano Y et al. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic leakage after gastrointestinal anastomoses: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;4(1):64-75. doi: 10.1002/ags3.12300.
24. Neodolpasse. [Internet]. SUKL. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0230353>.
25. Kodein – omezení používání pro léčbu kašle a nachlazení u dětí. [Internet] SUKL. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.sukl.cz/kodein-omezeni-pouzivani-pro-lecibu-kašle-a-nachlazení-u-deti>.
26. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. [Internet] FDA, [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
27. Fortenberry M, Crowder J, So TY. The Use of codeine and tramadol in the pediatric population-what is the verdict now? *J Pediatr Health Care.* 2019;33(1):117-123. doi: 10.1016/j.pedhc.2018.04.016.
28. FDA drug safety communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. [Internet]. FDA [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://bit.ly/33V1pJB>.
29. FDA drug safety communication: FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) When used with CNS depressants or in patients with lung problems [Internet]. FDA: 12-19-2019 [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.fda.gov/media/133681/download>.
30. McCarter T, Shaik Z, Scarfo K, Thompson LJ. Capnography monitoring enhances safety of postoperative patient-controlled analgesia. *Am Health Drug Benefits.* 2008;1(5):28-35.
31. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a clinical reality. *Anesthesiology* 2016;124:483-488.
32. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen SP. 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.
33. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pignard AM et al. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2020;133:265-279. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003428>.
34. Joshi GP, Kehlet H. Meta-analyses of gabapentinoids for pain management after knee arthroplasty: A caveat emptor? A narrative review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(7):865-869. doi: 10.1111/aas.13820.
35. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia* 2021;76:238-250.
36. Borell B. A Medical Madoff: Anesthesiologist faked data in 21 studies. [Internet]. *Scientific American* 10. 03. 2009. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.scientificamerican.com/article/a-medical-madoff-anesthetesiologist-faked-data/>.
37. Prokeš M, Suchopár J. (2015). Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. *Med. praxi.* 2015;12(5):247-251.
38. Skudexa. [Internet]. SUKL. [cited 2022 Feb 25]. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0173246>.
39. McEvoy MD, Scott MJ, Gordon DB, Grant SA, Thacker JKM, Wu CL et al. Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 1-from the preoperative period to PACU. *Perioper Med (Lond).* 2017;6:8. doi: 10.1186/s13741-017-0064-5.
40. Zaccagnino MP, Bader AM, Sang CN, Correll DJ. The perioperative surgical home: a new role for the acute pain service. *Anesth Analg* 2017;125(4):1394-1402.

Pooperační nauzea a zvracení

Michal Frelich^{1,2}, Ondřej Jor^{1,2}, Vojtěch Vodička¹, Filip Burša^{1,2}, Eva Kušíková³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

³II. klinika anesteziologie a intenzivní medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity FNsP F.D. Roosevelta Banská Bystrica

Pooperační nauzea a zvracení (PONV) je častou pooperační komplikací, která postihuje 30–50% pacientů. Nedostatečně léčená PONV zvyšuje perioperační morbiditu (dehiscence operační rány, krvácení, dehydratace), dochází k prodloužení pobytu na dospávacím pokoji i celkové doby hospitalizace. Ondansetron a dexametazon jsou nejčastěji používané látky v prevenci a léčbě PONV. U vysoce rizikových pacientů je indikován multimodální přístup, který spočívá v aplikaci farmakologických a nefarmakologických postupů.

Klíčová slova: pooperační nauzea a zvracení, multimodální přístup, ondansetron, dexametazon.

Postoperative nausea and vomiting

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is common postoperative complication with overall incidence 30–50%. Inadequately treated PONV increases perioperative morbidity (surgical wound dehiscence, bleeding, dehydration, etc.) including prolongation of post – anesthesia care unit and hospital stay. Ondansetron and dexamethasone are most frequent used drugs in prevention and treatment of PONV. Multimodal approach, combination of pharmacological and non-pharmacological prevention, is used for high-risk patients

Key words: postoperative nausea and vomiting, multimodal approach, ondansetron, dexamethasone.

Pooperační nauzea a zvracení (PONV) je definována jako vznik nevolnosti a zvracení, které se objeví v průběhu 24 hodin od operačního výkonu. PONV je jednou z nejčastějších pooperačních komplikací, kterou trpí 30–50% dospělých pacientů, u rizikových pacientů dosahuje výskyt až 80% (1). U dětí je incidence pooperačního zvracení ještě vyšší. PONV kromě nepříjemných prožitků v pooperačním období ohrožuje pacienty (zejména děti) dehydratací a metabolickým rozvratem. Zvracení může rovněž způsobit dehiscenci operační rány a spolupodílet se na vzniku pooperačního krvácení. Spíše výjimečnou, ale o to závažnější komplikací, je aspirace žaludečního obsahu do plic. Protrahovaná PONV významně prodlužuje pobyt pacienta na dospávacím pokoji, stejně tak jako délku celé hospitalizace. U ambulantně prováděných operačních výkonů je PONV jednou z nejčastějších příčin rehos-

pitalizace pacienta s navýšením nákladů za poskytovanou zdravotní péči (1, 2).

Etiologie PONV

Zvracení je ochranný reflex, jehož primárním cílem je eliminace toxinu z organismu prostřednictvím expulze žaludečního obsahu dutinou ústní. Etiopatogeneze vzniku PONV je multifaktoriální. Nervové dráhy zapojené do vzniku a realizace zvracení jsou propojené napříč všemi úrovněmi centrální nervové soustavy (CNS), od mozkové kůry až po prodlouženou míchu. V prodloužené míše se nachází centrum pro zvracení, které je hlavním řídicím centrem. Centrum pro zvracení je aktivováno přímo (iritací), či nepřímo signálem přicházejícím ze 4 oblastí: gastrointestinálního traktu (GIT), mozkové kůry a thalamu, vestibulárního aparátu a chemorecepční spouštěcí zóny (CRTZ – chemoreception trigger zone).

Chemorecepční spouštěcí zóna je lokalizována v area postrema na spodině IV. komory mozkové v prodloužené míše. Tato oblast je specifická tím, že není dokonale chráněna hematoencefalickou bariérou (HEB). V důsledku absence mezibuněčného spojení typu tight junctions endotelu cév a málo husté sítě podpůrné neuroglie je tato oblast mozku prostupná pro celou řadu látek bez ohledu na velikost molekuly či její liposolubilitu. Molekuly s emetogenním potenciálem zde prostupují HEB a mohou spustit zvracení.

Na úrovni CNS je v genezi PONV zapojena celá řada receptorových systémů. V CRTZ se jedná o dopaminové receptory 2. typu – D₂, receptory pro NK₁ (neurokinin), 5-HT₃ (5-hydroxytryptaminové receptory typu 3) a opioidní μ receptory. Podobně je tomu i v centru pro zvracení, kde jsou navíc hojně exprimovány histaminové receptory H₁. Přehled nejvíce zastoupených receptorů a jejich antagonistů viz obr. 1 (3).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Frelich, Ph.D., michal.frelich@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1 790, 752 00 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(1):19-23

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2022

Rizikové faktory vzniku PONV

PONV je multifaktoriální pooperační komplikace s komplexní etiopatogenezí. V současné době jsou identifikovány 3 skupiny rizikových faktorů, které prokazatelně zvyšují riziko vzniku PONV (obr. 2).

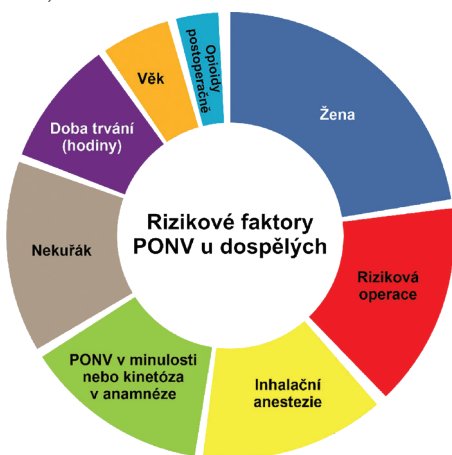
Individuální rizikové faktory

Věk pacienta pod 50 let, ženské pohlaví, nekuřáci a osobní anamnéza kinetózy a pooperačního zvracení po předchozích operacích jsou silnými prediktory vzniku PONV (1). Ženy jsou touto pooperační komplikací postiženy až 3× častěji než muži. Z hlediska výskytu PONV u dětí je rozhodující věk pacienta. Novorozenci a kojenci touto komplikací prakticky netrpí, pooperační zvracení (nausea se u těchto věkových skupin hodnotí obtížně) se vyskytuje u méně než 5 % z nich. K signifikantnímu vzestupu PONV dochází ve věku 3 let a dále stoupá do dospělosti (4). U dětí není pohlaví prediktor vzniku PONV, výskyt je stejný u obou pohlaví, a to až do puberty, kdy v souvislosti se vzestupem ženských pohlavních hormonů dochází k nárůstu incidence PONV u žen (1, 5).

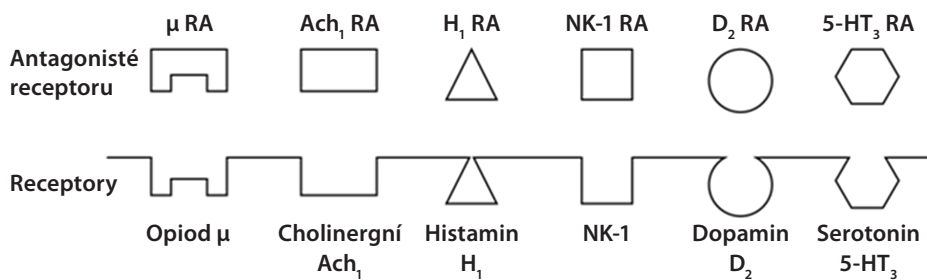
Chirurgické rizikové faktory

Typ operačního výkonu a jeho délka přímo ovlivňují výskyt PONV. U dospělých pacientů jsou z hlediska PONV vysoce rizikové laparoskopické výkony (gynekologie a nitrobřišní chirurgie), pravděpodobně z důvodu distenze dutiny břišní oxidem uhličitým při kapnoperitoneu. Tonzilektomie a korekce strabismu jsou nejvíce emetogenní výkony v dětské anesteziologii, příčinou je

Obr. 2. Rizikové faktory PONV (upraveno dle Gan et al.)



Obr. 1. Přehled receptorů a jejich antagonistů zapojených v patogenezi PONV



polykání krve a trakce za okohybné svaly (1). S délkou operačního výkonu souvisí i délka anesteziologické péče, a tedy doba expozice pacienta volatilním anestetikům, opioidům a dalším potencionálně emetogenním substancím. U dospělých pacientů je operační výkon v délce 30 minut spojený s výskytem PONV 2,8 %, zatímco u výkonu delších než 3 hodiny dochází k nárůstu až na 27,7 % (6). U dětí jsou všechny výkony trvající déle než 30 minut z hlediska PONV považovány za více rizikové (4).

Anesteziologické rizikové faktory

Použití konkrétní anesteziologické techniky a způsobu podání celkové anestezie spolurozhoduje o vzniku PONV. Anesteziologické rizikové faktory jsou z pohledu prevence a léčby PONV nejdůležitější, protože je lze, na rozdíl od předchozích skupin, léčebně ovlivnit. Preference regionální anestezie vede k 5× menší incidenci PONV v porovnání s podáním celkové anestezie, pravděpodobně mechanismem snížení spotřeby opioidů (opioid-sparing efekt) a inhalačních anestetik (1, 3). Použití inhalačních anestetik významně koreluje se vznikem PONV, a to zejména v období 2–6 hodin po skončení operačního výkonu (7). Oxid dusný, jako součást nosné směsi anesteziologických plynů, statisticky signifikantně zvyšuje riziko PONV pouze u výkonu s délkou trvání nad 1 hodinu. Podání celkové anestezie bez inhalačních anestetik a s použitím propofolu v režimu TIVA (total intravenous anesthesia) je cestou k redukcí výskytu PONV tam, kde je podání celkové anestezie nezbytné (8). V literatuře byla představena celá řada dalších intervencí, které měly snížit výskyt PONV – počínaje peroperačním zavedením nazogastrické

sondy s odsátím žaludečního obsahu, přes aplikaci inhibitoru protonové pumpy, až po zvýšení frakce kyslíku během umělé plicní ventilace. Na základě výsledků randomizovaných studií lze říci, že tyto intervence nemají žádný nebo pouze minimální dopad na výskyt PONV (9, 10).

Stratifikace rizika PONV

Existence řady rizikových faktorů a predispozic k PONV přináší v klinické praxi problém s identifikací pacientů, kteří jsou touto pooperační komplikací nejvíce ohroženi. Plošná farmakologická profylaxe PONV není indikována z důvodu nežádoucích účinků antiemetik u nízkorizikové populace pacientů. Pro stratifikaci pacientů z hlediska incidence PONV bylo vytvořeno několik systémů. Van den Bosch stanovuje riziko PONV pro dospělé na základě zhodnocení několika parametrů: pohlaví, věk, anamnéza PONV nebo kinetózy, (ne)kuřáctví, typ operačního výkonu a použitá anesteziologická technika (11). Zjednodušený systém dle Koivuranta hodnotí výše uvedené faktory s výjimkou věku a způsobu podané anestezie. Rovněž nehodnotí konkrétní typ operačního výkonu, ale pouze jeho délku (12). Výše zmíněné skórovací systémy se pro svou složitost v klinické praxi příliš neujaly. Další simplifikací rizikových faktorů vzniklo zjednodušené skóre dle Apfela, které je v současnosti nejvíce používaným systémem jak v klinické, tak experimentální medicíně. Apfelovo skóre hodnotí pohlaví, kuřáctví a PONV anamnézu spolu s pooperační aplikací opioidů (5). S každým rizikovým faktorem u pacienta stoupá incidence PONV přibližně o 20 % – viz obr. 3.

U dětských pacientů nelze výše uvedené systémy použít z důvodu odlišných rizikových faktorů. Míra rizika PONV u dětí

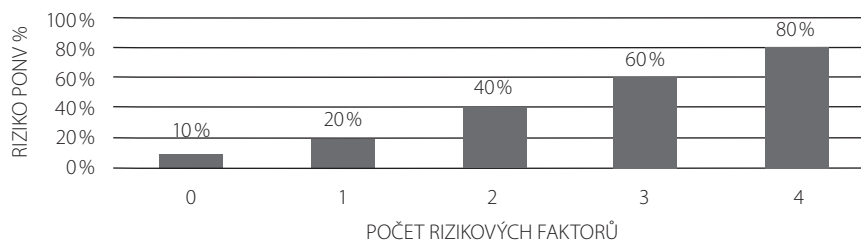
je stanovena na základě POVOC nebo VPOP skóre. První jmenovaná škála kvantifikuje riziko výskytu PONV na základě vyhodnocení: věku, operace strabismu, délky operačního výkonu nad 30 minut a anamnézu PONV u pacienta nebo jeho nejbližších příbuzných (rodiče, sourozenec). S každým rizikovým faktorem stoupá riziko PONV přibližně o 20% – viz obr. 3 (4).

VPOP skóre hodnotí 5 základních parametrů: věk dítěte, PONV v osobní a rodinné anamnéze, podání více dávek opioidů, typ operačního výkonu spolu s délkou podané anestezie. Kromě chirurgické korekce strabismu VPOP skóre považuje za vysoce rizikové výkony také tonzilektomii a tympanoplastiku (13).

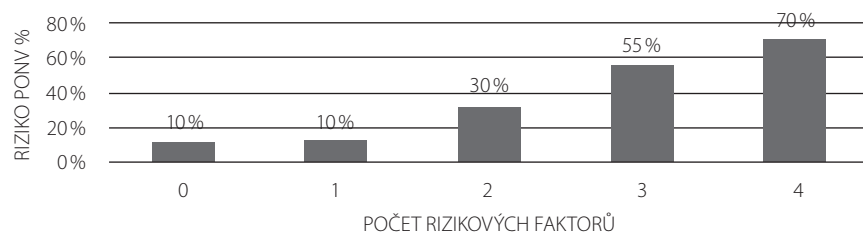
Prevence a léčba PONV

V současné době je k dispozici několik farmak určených k prevenci a léčbě PONV. Univerzální antiemetikum, které by bylo účinné u všech pacientů, však neexistuje. Důvodem je složitá struktura chemorecepční spouštěcí zóny a její receptorová výbava. Mechanismus účinku prakticky všech dostupných antiemetik je antagonizace jednoho z výše uvedených receptorů, nicméně u konkrétního pacienta může dojít ke vzniku PONV přes další receptorové systémy, které aplikovaným antiemetikem nejsou blokovány. U středně a vysoce rizikových pacientů je indikována multimodální prevence a léčba PONV, tedy aplikace dvou a více antiemetik s různým mechanismem účinku. Pro úplnost je třeba říci, že multimodální přístup zahrnuje použití i nefarmakologických postupů ke snížení PONV a rovněž redukci základního rizika PONV. Snížení základního rizika vzniku PONV docílíme použitím anesteziologických metod a postupů, které prokazatelně vedou k redukci PONV – podání celkové anestezie v režimu TIVA a v indikovaných případech aplikace regionální anestezie. Nefarmakologická prevence PONV zahrnuje stimulaci akupunkturního bodu PC6 (lokalizován na předloktí mezi šlachami m. palmaris longus a m. flexor carpi radialis), perorální podání zázvorového extraktu či aromaterapie. V literatuře nalezneme práce dokládající efektivitu nefarmakologic-

Obr. 3. Zjednodušené skóre pro stratifikaci rizika PONV dle Apfela



Obr. 4. Skórovací systém rizika PONV u dětí dle Eberharta



kých postupů, nicméně v současné době jsou spíše okrajovou částí multimodální prevence PONV.

Farmakologická prevence a léčba PONV

Blokátory 5-hydroxytryptaminových receptorů 3 (setrony)

Blokátory 5-HT₃ receptorů jsou první skupinou látek, které byly vyvinuty speciálně pro prevenci a léčbu nevolnosti a zvracení. V indikaci léčby PONV se používají zejména ondansetron a granisetron. Palonosetron s vyšší afinitou k cílovým serotoninovým receptorům a označován jako setron 2. generace, je indikován pouze k léčbě CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting).

Ondansetron je prvním registrovaným a zároveň nejčastěji používaným zástupcem celé této skupiny antiemetik. Dostupný je zejména k perorálnímu a intravenóznímu užití, ale v indikovaných případech je možná rektální či intramuskulární aplikace. Nevýhodou tabletové formy je značný first-pass efekt průchodu játry, který snižuje biologickou dostupnost léčiva na 56%. Lék je ve formě racemické směsi s S(+) a R(-) stereoisomery. Oba izomery mají vysokou afinitu k 5-hydroxytryptaminovým receptorům typu 3 (5-HT₃), které zaujímají 80% vazebné kapacity ondansetronu. Zbývající 20% vazebné kapacity zaujímají: 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α₁-adrenerní a opioidní receptory. V lidském těle je ondansetron velmi rychle metabolizován, a to z 95% v játrech hydroxylací a následnou

konjugací, v menší míře pak N-demethylací. 5% léčiva je v nezměněné podobě vyloučeno močí. Doporučená dávka v indikaci prevence a léčby PONV u dospělých pacientů je 4 až 8 mg i. v. na konci operačního výkonu. Ondansetron je rovněž nejčastěji používaným antiemetikem v dětské anesteziologii. Je registrován pro podání dětem od 1 měsíce věku. Úvodní dávka pro děti od půl roku věku a výše je 0,15 mg/kg i. v. se stropní dávkou pro jedno podání 4 mg. U dětí mladších je nutná redukce na 0,1 mg/kg i. v., a to z důvodu snížené clearance ondansetronu – farmakokinetické studie prokázaly její redukcí o 76%, 53% a 31% u dětí ve věku 1,3 a 6 měsíců. Příčinnou je funkční nezrállost jaterních cytochromů P450 CYP3A4 a CYP1A2, které jsou nejvíce zapojeny do biotransformace léčiva. Ondansetron je pacienty velmi dobře tolerován s nízkým výskytem nežádoucích účinků. Méně než 3% pacientů po podání léku trpí bolestí hlavy a zácpou. Přechodně může dojít k elevaci jaterních transamináz bez klinického korelátu. Ondansetron prodlužuje QT interval, a podání vyšších dávek u predisponovaných jedinců (syndrom dlouhého QT intervalu) může vést ke vzniku závažných arytmií (3).

Granisetron je dalším zástupcem setronových antiemetik. Je obdobně účinný v prevenci a léčbě PONV jako ondansetron, ačkoliv je více selektivním antagonistou 5-HT₃ receptorů. Je určen pro dospělé pacienty a děti starší 2 let. Dávkování je 1–3 mg granisetronu i. v. pro dospělé, dětem je aplikováno 10–40 μg/kg. Maximální dávka granisetronu, kterou lze podat za 24 hodin, je 3 mg. Nežádoucí účinky

jsou shodné jako u ondansetronu včetně rizika prodloužení QT intervalu s možnými důsledky u predisponovaných jedinců.

Palonosetron je zástupcem 2. generace antagonistů 5-HT₃ receptorů. Několik randomizovaných studií prokázalo jeho vyšší účinnost ve srovnání s ondansetronem a granisetronem, což je dáno vyšší afinitou k cílovému receptoru a současnou antagonizací receptoru pro neurokinin (NK-1). Z hlediska prevence PONV je výhodný i jeho dlouhý biologický poločas – až 40 hodin. Jak bylo uvedeno výše, jeho použití je vyhrazeno pro léčbu CINV, a to pro dospělé pacienty v dávce 250 µg i. v., dětem je aplikováno 20 µg/kg. V zahraničí je palonosetron používán rovněž v indikaci PONV (1, 3).

Dexametazon

Dexametazon je syntetický kortikosteroid, který je používán v prevenci a léčbě PONV v monoterapii nebo v kombinaci s dalším antiemetikem. Přesný mechanismus redukce PONV není znám, předpokládá se jeho vazba na glukokortikoidní receptory NR3C1, které jsou exprimovány na neuronech v nucleus tractus solitarii a arema postrema, tedy ve 2 klíčových oblastech CNS zapojených do geneze PONV. Dalšími popsány cestami možného působení dexametazonu jsou deplece zásob tryptofanu (jako prekurzoru serotoninu), senzitivace 5-HT₃ receptorů k jejich antagonistům či centrální inhibice syntézy prostaglandinů. Dexametazon v dávce 4–8 mg i. v. významně redukuje incidenci PONV u dospělých pacientů, a to srovnatelně s klasickými antiemetiky. U dětí je nalezení optimální dávky dexametazonu obtížnější, v literatuře je popsána aplikace od 0,0625 až po 1 mg/kg. Některé práce popsaly vyšší účinnost dexametazonu ve smyslu redukce PONV při dávkách 0,5 mg/kg ve srovnání s dětmi, kterým bylo aplikováno pouze 0,15 a 0,05 mg/kg. Naproti tomu práce Kim et al. nezaznamenaly statisticky signifikantní rozdíl v antiemetické účinnosti při podání 0,0625, 0,125, 0,25, 0,5 a 1 mg/kg i. v. (1, 2, 3). K dosažení antiemetického účinku v časném pooperačním období je žádoucí, aby byl dexametazon podán hned po úvodu do celkové anestezie (na rozdíl od setronů, které lze aplikovat na konci operačního výkonu). Nežádoucí účinky spojené s aplikací dexametazonu (či kortikosteroidů obecně) jsou dobře známy: vyšší hladina glykemie, větší

výskyt infekčních komplikací v operační ráně s prodloužením hojení. Specifickou problematikou je vznik gastroduodenální vředové choroby. Všechny výše zmíněné komplikace jsou spojeny pouze s dlouhodobým užíváním vyšších dávek kortikosteroidů než s jednorázovou aplikací v rámci prevence a léčby PONV. U dětí byl popsán po aplikaci dexametazonu vznik tumor lysis syndromu, a to u pacienta s doposud nerozpoznanou akutní lymfatickou leukemií (15).

Thiethylperazin

Thiethylperazin je nejčastěji používaný zástupce tzv. fenothiazinů. Mechanismus jeho antiemetického účinků je zprostředkován blokací centrálních dopaminových D₂ receptorů (3). Doporučená dávka je u dospělých a dětí starších 15 let 6,5 mg i. v.

Droperidol

Droperidol je antipsychotikum 1. generace s antiemetickými účinky srovnatelnými s ondansetronem či dexametazonem (3). Droperidol blokuje dopaminové receptory v chemoreceptivní trigger zóně. Vazodilatace, ortostatická hypotenze s reflexní tachykardií je zprostředkována blokací α-adrenergických receptorů. Antiemetická dávka u dospělého pacienta je 1,25 mg, u dětí 10–20 µg/kg i. v. Aktuálně není tento léčebný přípravek v České republice registrován.

Propofol

Propofol je nejčastěji používané intravenózní anestetikum s výrazným antiemetickým působením. Přesný mechanismus účinku na redukcii incidence PONV není znám, předpokládá se vliv na GABA receptory a redukcii

sekrece serotoninu v mozku. Redukce PONV lze dosáhnout podáním celkové anestezie v režimu TIVA, tak aplikací subhypnotických dávek (0,1–0,2 mg/kg) propofolu v časném pooperačním období, s výhodou u monitorovaného pacienta na dospívacím pokoji (3).

Aprepitant

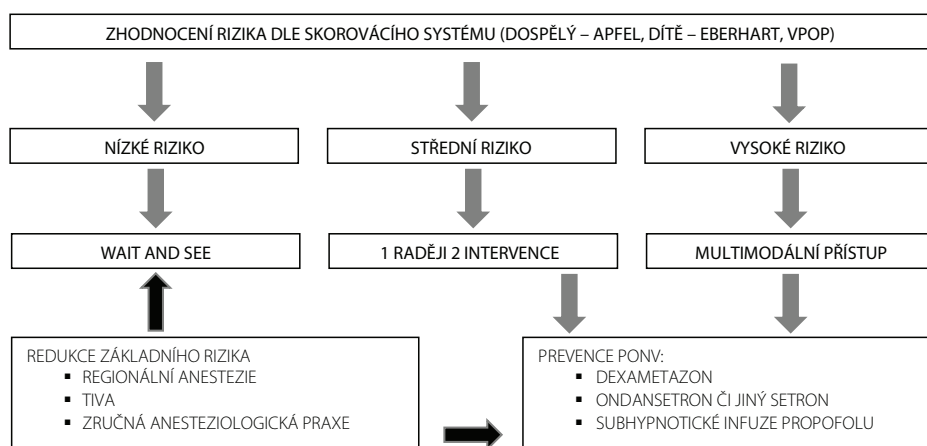
Aprepitant je potentní antiemetikum ze skupiny antagonistů NK-1 receptoru. Aprepitant je indikován zejména v prevenci nevolnosti a zvracení spojených s podáním středně nebo vysoce emetogenní protinádorové chemoterapie. V indikaci prevence PONV je doporučena dávka 40 mg perorálně 3 hodiny před operačním výkonem – v České republice je jeho podání z důvodu PONV raritní (3).

Praktický přístup k prevenci a léčbě PONV

V současné době neexistuje univerzální antiemetikum, které by bylo schopné zabránit rozvoji PONV u všech pacientů. Hlavním důvodem je bohatá receptorová výbava struktur CNS zapojených v genezi PONV. Podle stupně rizika konkrétního pacienta je indikováno podání 2 a případně více antiemetik s různým mechanismem účinku. Součástí péče je i snaha o redukcii tzv. základního rizika. Algoritmus pro klinickou praxi ukazuje obr. 5. Kombinace farmakologických a nefarmakologických postupů se označuje jako multimodální přístup k prevenci a léčbě PONV a je indikován u vysoce rizikových pacientů.

K léčbě již rozvinuté pooperační nevolnosti a zvracení jsou používány stejné přípravky jako v případě prevence PONV. K určení nejvhodnějšího farmaka je důležité vědět, zda byla pacien-

Obr. 5. Algoritmus profylaxe PONV



tovi podána antiemetická prevence, či nikoliv. U pacienta bez PONV prevence je lékem volby intravenózně podaný ondansetron (nebo jiný setron) v dávce 4–8 mg. Současně lze podat i dexametazon k potenciaci účinku. Samotné podání dexametazonu není vhodné, neboť jeho antiemetický efekt se projeví až s časovou

latencí. Alternativou je podání thiethylperazinu nebo subhypnotických dávek propofolu. V případě, že pacientovi byla podána prevence PONV a uplynula doba umožňující podání druhé dávky antiemetika (např. 6 hodin od podání ondansetronu), je možné ji aplikovat nebo podat antiemetikum jiné skupiny.

Závěr

Pooperační nauzeja a zvracení je častou pooperační komplikací s potencionálně závažnými důsledky. Důležitá je identifikace rizikových pacientů s adekvátním stupněm profylaxe PONV a úpravou anesteziologického postupu tam, kde je to možné.

LITERATURA

1. Gan Tong J et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 2019;131.2:411-448.
2. Frelich M et al. Pooperační nauzeja a zvracení u dětí. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2016;27(4):214-221.
3. Gan Tong J, Habib AS (ed.). *Postoperative nausea and vomiting: A practical guide*. Cambridge University Press, 2016.
4. Eberhart LHJ et al. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *British journal of anaesthesia*, 2004;93(3):386-392.
5. Apfel ChC et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1999;91(3):693-693.
6. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology: The Journal of*

7. Apfel CC et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *British journal of anaesthesia*, 2002;88(5):659-668.
8. Visser K et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane–nitrous oxide: postoperative nausea and vomiting and economic analysis. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2001;95(3):616-626.
9. Orhan-Sungur M et al. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia*, 2008;106(6):1733-1738.
10. Grabowska-Gawel A, Porzych K, Piskunowicz G. Risk factors and frequency of postoperative nausea and vom-

11. Van Den Bosch JE et al. Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2005;60(4):323-331.
12. Koivuranta M, Läärä E. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 1998;53(4):413.
13. Bourdaud N et al. Development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: the VPOP score. *Pediatric Anesthesia*, 2014;24(9):945-952.
14. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *International anesthesiology clinics*, 2003;41(4):41-66.
15. McDonnell C et al. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia*, 2008;63(6):652-655.

BRIDGING THE
TROUBLED
WATERS



18. - 21. 9. 2022
CLARION CONGRESS
HOTEL PRAHA

www.iatdmct2022.org

POZNAČTE SI DO KALENDÁŘE

Antifibrinolytika a jejich použití v kardiologii

Roman Hájek

Kardiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Kardiologický výkon v mimotělním oběhu je spojen s aktivací celého systému hemostázy včetně systému fibrinolytického. Antifibrinolytika jsou jednou z nejvíce studovaných lékových skupin v kardiologii za poslední dvě dekády. Existují přesvědčivé důkazy o jejich příznivém vlivu na redukci krvácení a spotřebu transfuzí, přesto panují obavy o jejich bezpečnosti. Tato práce stručně popisuje mechanismy fibrinolýzy, účinek aprotininu a lysinových analogů a jejich současnou pozici v kardiologii.

Klíčová slova: mimotělní oběh, fibrinolýza, antifibrinolytika.

Antifibrinolytics in cardiac surgery

Cardiac surgery using cardiopulmonary bypass is associated with common activation of whole hemostatic system including fibrinolysis. Antifibrinolytics are the most extensively studied drugs in modern cardiac surgery during the last two decades. There is a strong evidence about their impact on reduction of bleeding and transfusion requirement but some questions about their safety still remain. This article illustrates briefly mechanism of fibrinolysis, effect of aprotinin and lysine analogues and their current place in cardiac surgery.

Key words: cardiopulmonary bypass, fibrinolysis, antifibrinolytics.

Úvod

Kardiologický výkon s použitím mimotělního oběhu je spojen s výraznou aktivací všech složek hemostázy – endotelu, plazmatického koagulačního systému, krevních destiček i systému fibrinolytického. Příčin je celá řada: kontakt krve s umělým neendoteliálním povrchem, mechanické poškození krevních elementů energií krevního čerpadla i vlivem sání, výrazná hemodiluce způsobená nutnou primární náplní mimotělního oběhu, podanou kardioplegií i infuzními roztoky, přímé i nepřímé poškození endotelu, chirurgické trauma tkání s uvolněním velkého množství tkáňového faktoru do cévního řečiště, vliv heparinu a dalších léků, které ovlivňují reologické, agregační a koagulační vlastnosti krve. Celkově dochází k aktivaci systémové zánětové odpovědi (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) a globální rovnováha je posunuta směrem k prokoagulaci. Přesto v bezprostřed-

ním pooperačním a časném pooperačním období jsou více obávané komplikace krvácivé, které mají většinou multifaktoriální příčinu – vedle ne vždy zcela optimální chirurgické hemostázy (časté difúzní ronění – „oozing“), je pravidelně přítomna mírná hypotermie, přetrvávající účinek heparinu vyplavovaného z tkáňových depotů, aktivované poruchy koagulačního systému, dysfunkce destiček, snížený hematokrit a aktivovaná fibrinolýza. V diagnostice příčin poruch hemostázy mají již pevné místo globální funkční testy hodnotící v relativně rychlém časovém intervalu (beside) viskoelastické vlastnosti plné krve typu tromboelastografie (TEG) či rotační tromboelastometrie (ROTEM).

Fibrinolytický systém

Fibrinolytický systém představuje kontraregulační složku hemostázy bránící nežádoucímu vzniku trombů v cirkulaci. Jeho

fyzilogický význam je však širší, podílí se na řadě procesů, jako je remodelace a hojení tkání, hraje roli v regulaci nádorového bujení, neurotransmisi a výrazně zasahuje do imunitních dějů. Z klinického pohledu je rozlišováno mezi fyziologickou fibrinolýzou bránící tvorbě trombů v (mikro)cirkulaci a patologickou hyperfibrinolýzou, kdy dochází k převaze fibrinolytických dějů nad jejich inhibitory (1). Hlavní cirkulující složkou je plazmin. Plazmin je endopeptidáza schopná štěpit fibrinogen i fibrin na fibrin-degradační produkty (FDP). Prekurzorem je plazminogen (molekulová hmotnost 88 000 Da) uvolňovaný do plazmy hepatální syntézou k normální koncentraci 200 mg/l. Plazminogen je aktivován aktivátory: t-PA (tkáňový aktivátor, molekulová hmotnost 70 kDa, syntezován buňkami endotelu) a u-PA (aktivátor urokinázového typu, molekulová hmotnost 54 kDa, syntezován monocyty, makrofágy, fibroblasty a buňkami

urotelu a působící převážně extracelulárně). Jde o serinové proteázy syntezované na podněty, jako je fyzická zátěž, trauma, stres, venózní okluze, též vlivem některých léků, např. heparinu. Velmi malá množství t-PA působí remodelaci koagula. Trombin generovaný aktivovanou plazmatickou koagulací způsobuje konformační změny koagulačního faktoru XIII (synonymum: plazminogen inhibitor) a umožňuje vazbu t-PA na fibrin. Přítomnost trombinu zesiluje aktivitu t-PA více než 1000krát. Plazminogen je aktivován též faktorem FXIIa v kontaktní fázi koagulace. Endogenními inhibitory plazminogenu jsou PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) a PAI-2, molekulová hmotnost 40 kDa, produkované endotelem, které inhibují jak t-PA, tak u-PA, PAI-2 má klinický význam pouze během těhotenství. Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) je karboxypeptidáza aktivovaná systémem trombomodulinu, odstraňuje C-terminální lysin a arginin z molekuly fibrinu, a tím snižuje množství vazebných míst pro plazminogen a stabilizuje koagulum. Hlavním fyziologickým inhibitelem volného plazminu je alfa-2-antiplazmin (serpin, molekulová hmotnost 70 kDa), který ireverzibilně inhibuje volný plazmin „suicidálním“ mechanismem – jde o extrémně rychlou reakci trvající pouze kolem 10 milisekund (jedna z nejrychlejších známých enzymatických reakcí in vivo). Plazmin vázaný na fibrin není touto reakcí inaktivován. Plazmin je inhibován též nespecificky inhibitory C1 esterázy a alfa-2-makroglobulinem.

Během mimotělního oběhu (MTO) je endotelem uvolňován t-PA ve zvýšené míře, současně je vlivem heparinu zesílena produkce PAI-1 zejména trombocyty. Tvorba komplexů t-PA/PAI-1 snižuje hladinu volného PAI-1. Kontaktní fázi koagulace aktivovaný FXIIa konvertuje plazminogen na plazmin. Aktivovaná fibrinolýza je zesilována velkým množstvím trombinu produkovaného aktivovanou plazmatickou koagulací a trombocyty, podílejí se též aktivované leukocyty. V přítomnosti značného traumatu tkání a MTO aktivované koagulopatie může aktivovaná fibrinolýza překročit kapacitu svých fyziologických inhibitorů. Přitom je třeba rozlišit mezi primární fibrinolýzou danou excesivní koncentrací nedostatečně inhibovaného

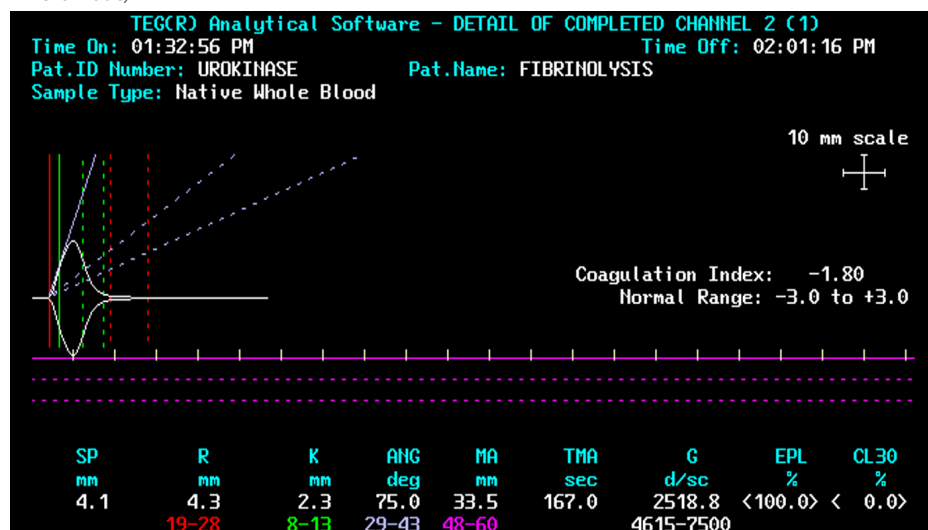
volného plazminu v cirkulaci a sekundární fibrinolýzou jako reakcí na hyperkoagulační stav s tvorbou mikrotrombů. Plazmin štěpí fibrin na monomery a solubilní fragmenty – FDP, jejichž D-domény jsou detekovány jako D-dimery. Lýza fibrinogenu není fyziologický děj, je charakterizována přítomností B-beta-fragmentu a vzniká účinkem neselektivních aktivátorů plazminogenu (2).

Monitorování fibrinolýzy je obtížné. Klasické testy, např. euglobulinová lýza, jsou pracné, zdoluhavé a nevhodné pro rychlé klinické rozhodování. Kvantitativní detekce FDP jako štěpných produktů jak fibrinogenu, tak fibrinu (norma 0–20 µg/ml, zvýšené při primární a sekundární fibrinolýze) a D-dimerů jako štěpných produktů pouze fibrinu (norma 0–400 ng/ml, pozitivní při sekundární fibrinolýze) je v kardiologii nevhodná pro

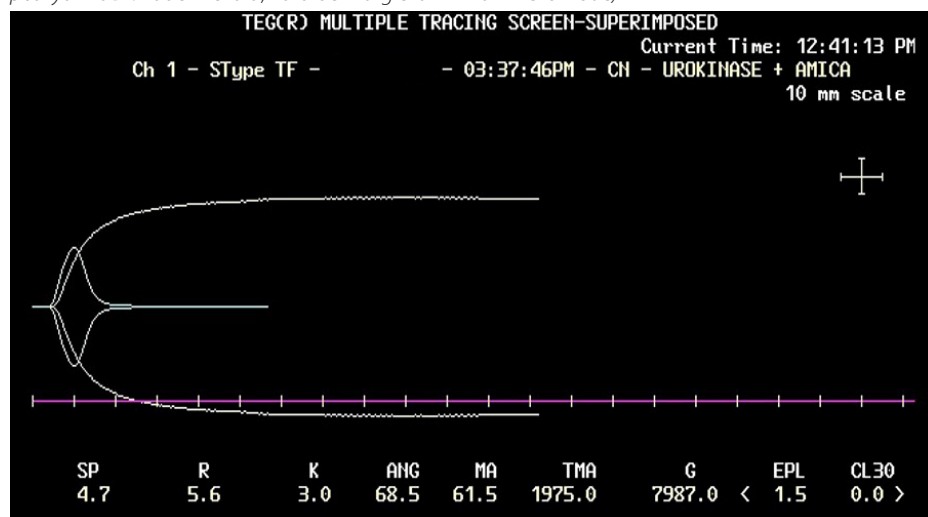
vysokou senzitivitu, zvýšené hodnoty byly v observační studii (3) zaznamenány ve 100% případech. Vhodné jsou globální viskoelastické testy typu tromboelastografie (TEG), které umožňují rychlou detekci primární i sekundární fibrinolýzy, nejpozději do 30 min, v praxi výrazně dříve. TEG kritéria fibrinolýzy: relativní pokles maximální amplitudy křivky vyznačující pevnost koagula (MA) ve 30. minutě (LY30) > 7,5%, resp. v 60. minutě (LY 60) > 15%. Hodnota globálního koagulačního indexu automaticky kalkulovaného analyzátozem je arbitrárně stanovena pro primární fibrinolýzu CI < 1,0, pro sekundární fibrinolýzu CI > 3,0 (obr. 1a, 1b).

V prospektivní observační studii provedené na našem pracovišti v letech 2005–2007 u elektivních kardiologických výkonů v MTO bez profylaktického podání antifibri-

Obr. 1a. Hyperfibrinolýza na TEG (s laskavostí poskytl MUDr. Radek Zezula, Kardiologická klinika FN Olomouc)



Obr. 1b. Superpozice hyperfibrinolýzy a normální TEG křivky po podání antifibrinolytika (s laskavostí poskytl MUDr. Radek Zezula, Kardiologická klinika FN Olomouc)

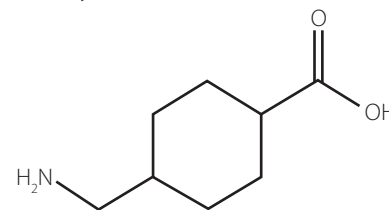


s rizikem renální dysfunkce, ovšem pouze pro pacienty podstupující chirurgickou revaskularizaci myokardu (aortokoronární bypass). Rovněž toto doporučení vyvolává kontroverzi, neboť aortokoronární bypass většinou není spojen s velkou krevní ztrátou a použití aprotininu v této indikaci se mnohdy jeví zbytečné, na rozdíl od komplexních výkonů s dlouhým MTO (16).

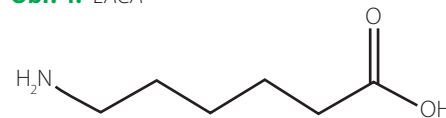
Kyselina tranexamová ($C_8H_{15}NO_2$) a ϵ -aminokapronová ($C_6H_{13}NO_2$) jsou analogy lysinu (obr. 3 resp. 4). Byla syntetizována v roce 1957 v Japonsku (Utako a Shosuke Okamoto) původně pro terapii gynekologického krvácení. Jejich antifibrinolytický efekt je nepřímý, blokují lysinové vazebné místo na molekule plazminogenu (jeho molekula má 4–5 vazebných míst s nízkou afinitou a 1 s vysokou afinitou), čímž brání jeho vazbě na fibrin a tudíž zamezují spuštění fibrinolýzy již vytvořeného trombu, současně blokádou aktivace plazminogenu blokují generaci trombinu, aktivaci komplementu, monocytů, neutrofilů i destiček, tedy také jejich účinek přesahuje hemostatický systém a umožňují nastolení rovnováhy mezi tvorbou plazminu a fibrinolýzou. Cílová plazmatická koncentrace k inhibici cirkulujícího plazminu je pro TXA 10–20 mg/l, pro EACA 130–260 mg/l. Plazmatický poločas je kolem 80–120 minut, eliminace je renální – 24 h pro TXA (po i. v. podání 30 % eliminováno za 1 h, 55 % za 3 h, 90 % za 24 h), 36 h pro EACA. TXA má velmi nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny, je minimálně metabolizována, prochází hematoencefalickou a placentární bariérou, koncentrace v mateřském mléku jsou 100násobně nižší než v mateřské krvi. EACA má po i. v. podání distribuční objem 30 litrů, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 10 min, terminální poločas eliminace je kolem 2 h. Renální eliminace je rychlá, je nutné kontinuální podávání. Nejsou údaje o přestupu placentou či do mateřského mléka. TXA i EACA jsou dostupné ve formě pro intravenózní, perorální a TXA i pro topické podání, perorální podání se v kardiologii nepoužívá, topické ano, ale pouze jako součást kombinovaných přípravků pro stavění plošného difuzního krvácení v operačním poli. Používané klinické dávkování je velmi variabilní. Dle farmakokinetických modelů (17) je doporučováno pro TXA schéma: bo-

lus 12,5 mg/kg (+ 1 mg/kg do priming náplně MTO) následovaný kontinuální infuzí 6,5 mg/kg/h. Pro EACA: bolus 50 mg/kg + kontinuálně 25 mg/kg/h. V praxi se používá většinou dávkování vyšší: pro TXA 30 mg/kg bolus + 16 mg/kg/h kontinuálně, ačkoli ve studii (18) porovnávaní standardní výše uvedené dávkování s dávkou 10 mg/kg bolus + 1 mg/kg/h kontinuálně nebyl shledán rozdíl v podání krevních transfuzí, byl však zaznamenán rozdíl favorizující vyšší dávkování pro pozorované menší krevní ztráty a nižší výskyt operačních revizí. Standardní dávkování je nyní součástí EACTA/EACTS (European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology/Surgery) guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery z roku 2017 (19) s úrovní doporučení I A. Ve stejných doporučeních se nachází doporučení pro topické použití TXA na krvácející místa v operačním poli s úrovní doporučení II B. EACA je používána téměř výhradně v USA a Kanadě, v ČR není léčivo registrováno. Dávkovací schéma použité ve studii BART bylo: bolus 1 g/10 min následované kontinuálním podáním 2 g/hod. Z hlediska bezpečnosti byla samozřejmě nastolena otázka, zda použití antifibrinolytik nezvyšuje riziko trombotických komplikací, resp. časných uzávěrů aortokoronárních bypassů. Prospektivní randomizovaná studie (20) prokázala nižší riziko krvácení při podání TXA proti placebo bez zvýšeného rizika trombotických komplikací a úmrtí během 30 dnů. Je však znám zvýšený výskyt křečí po podání TXA, dokumentovaný retrospektivními studiemi. Retrospektivní studie na 10 466 pacientech (21) prokázala výskyt křečí při podání aprotininu 1,6 % proti nízkému dávkování TXA (2,9 %) a vysokému dávkování TXA (13,3 %). Mechanismus vzniku křečí není dosud zcela objasněn, dle některých autorů (22) inhibuje TXA neurotransmisi GABA (gamma-aminobutyric acid), dle jiných (23) inhibuje neurální receptory pro glycin. Každopádně byly zaznamenány vysoké koncentrace TXA v cerebrospinním likvoru zhruba 5 hodin po dosažení maximální plazmatické koncentrace. Další bezpečnostní studie se týkaly použití TXA u pacientů s renální dysfunkcí. Ve stadiích chronické renální dysfunkce 1 a 2 je bolusové podání TXA spojeno s rychlým poklesem její

Obr. 3. Kyselina tranexamová



Obr. 4. EACA



plazmatické koncentrace k subterapeutickým dávkám, tedy je vhodné kontinuální podání. Ve stadiích 3 a 4 chronické renální dysfunkce je postačující bolusové podání, jehož efekt přetrvává řadu hodin bez rizika další toxicity, kontinuální podání zde není doporučováno (24). Podání antifibrinolytik mimo oblast kardiologie, zejména dnes široce rozšířené podání TXA u polytraumat (25, 26), přesahuje rámec tohoto sdělení.

Závěr

Antifibrinolytika jsou v kardiologii velmi intenzivně studovanou a používanou skupinou léčiv redukujících peroperační krvácení a potřebu transfuzí. Přes opětovné uvolnění použití aprotininu některými regulačními úřady (toho času lék nemá národní registraci v ČR, teoreticky je možný individuální dovoz na žádost ošetřujícího lékaře) přetrvávají pochybnosti o bezpečnosti jeho použití. Je ovšem schválen jako součást některých tkáňových lepidel pro topické použití přímo v operační ráně (27). Kyselina ϵ -aminokapronová není toho času v ČR registrovaná a dostupná. Jediným klinicky použitelným antifibrinolytikem s vysokou úrovní doporučení v indikaci redukce krevních ztrát v kardiologii a s dobrým bezpečnostním profilem je nyní kyselina tranexamová. Antifibrinolytika ovšem nejsou univerzálním hemostatickým lékem a při jejich použití je třeba zvažovat přínos versus riziko pro konkrétního pacienta. Mimo oblast profylaktického podání u pacientů s vysokým rizikem krvácení (komplexní výkony s předpokládaným dlouhým časem mimotělního oběhu nebo pacienti s nevysazenou antiagregační/antikoagulační léčbou) je pro jejich terapeutické podání nutné monitorovat přítomnost primární či sekundární fibrinolýzy pomocí dostupných viskoelastických testů.

LITERATURA

1. Penka M. Fyziologie krevního srážení. In: Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Krvácení. Praha: Grada; 2014. p. 27-31.
2. Levy JH. Antifibrinolytic therapy. New data and new concepts. Lancet 2010;376:3-4.
3. Hájek R, Zezula R, Fluger I, et al. Význam tromboelastografie pro monitorování hemostázy v kardiocirurgii. Interv Akut Kardiol 2005;4(4):224-228.
4. Hájek R, Růžičková J, Gwozdziwicz M, et al. Hodnocení funkce trombocytů během mimotělního oběhu pomocí tromboelastografie. Cardiol 2006;15(2):78-88.
5. Royston D. Haemostasis management. In: Alston RP, Myles PS, Ranucci M et al. Oxford textbook of cardiorthoracic anaesthesia. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 181-191.
6. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. Anesthesiology. 2015;123:214-212.
7. Primm AN. Fibrinolysis, antifibrinolytic agents and perioperative consideration. In: Scher CS, Kaye AD, Liu H et al. Essentials of bloodproduct management in anesthesia practice. Cham: Springer Nature; 2021. p. 37-51.
8. Faraoni D. Fibrinolytic system. In: von Heymann C, Boer C. Patient blood management in cardiac surgery. Cham: Springer Nature; 2019. p. 107-116.
9. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. Lancet 1987;330:1289-1291.
10. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg 2011;91(3):944-982.
11. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. Cochrane Database SysRev. 2007;1:CD001886.
12. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med. 2006;354:353-365.
13. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion. 2006;46:327-338.
14. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med. 2008;358:2319-2331.
15. Maybohm P, Herrmann E, Nierhoff J, et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid or ε-aminocaproic acid – a meta-analysis of randomised and observational trials over 30,000 patients. PLoS One, 2013; 8,3, p.e58009.
16. European Society of Anaesthesiology Task Force Report on Place of Aprotinin in Clinical Anaesthesia. Aprotinin, is it time to reconsider? Eur J Anaesthesiol. 2015;32:591-595.
17. Ortman E, Besse MV, Klein A. Antifibrinolytic agents in current anesthesiologic practice. BJA. 2013;111(4):549-563.
18. Sigaut S, Tremey B, Outtara A, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2014;120:590-600.
19. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. J CardiothoracVascAnesth. 2017;25:1-34.
20. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. N Engl J Med. 2017;376:136-148.
21. Koster A, Borgermann J, Zittermann A, et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. BJA. 2013;110(1):34-40.
22. Kratzer S, Irl H, Mattusch C, et al. Tranexamic acid impairs gamma-aminobutyric acid receptor type A – mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? Anesthesiology. 2014;120:639-649.
23. Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. J Clin Invest. 2012;122:4651-4666.
24. Jerath A, Yang QI, Pang KS, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: a new dosing regimen. AnestAnal. 2018;127:1323-1332.
25. Peralta R, Thani H, Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. Current Opinion in Critical Care. 2019;25(6):668-674.
26. Gall LS, Davenport RA. Fibrinolysis and antifibrinolytic treatment in the trauma patient. Current Opinion in Anaesthesiology. 2018;31(2):227-233.
27. Perrault LP, Moukharief FZ. Fibrin sealants in cardiac surgery. In: Raja SG. Cardiac surgery- a complete guide. Cham: Springer nature; 2020. p. 119-127.



PRAGUE
SYMPOSIUM 2022
Polypharmacy and ageing
 – highly-individualized, person-centered care

October 19–21, 2022
 Prague, Czech Republic
 Congress & Wellness Hotel Olšanka



Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Vendula Kubičková³

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

Kolistin je úzkospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny lipopeptidů, účinné pouze proti gram-negativním patogenům. Pacientům je podáván ve formě proléčiva – kolistin methansulfonátu, jehož spontánní hydrolyzou dochází k uvolnění vlastního účinného kolistinu. Stabilita kolistin methansulfonátu je závislá na koncentraci, teplotě, pH i složení nosného roztoku. V klinické praxi pak jeho stabilita sehrává roli v případě inhalačního či intravenózního podávání; v případě terapeutického monitorování léčiv je zásadní správné uchovávání vzorků a zvolený typ zkumavek a laboratorních pomůcek. Cílem tohoto přehledového článku je upozornit na jednotlivé rizikové momenty používání kolistinu a jeho terapeutického monitorování.

Klíčová slova: kolistin, stabilita, nebulizace, adsorpce, LC-MS.

Physico-chemical properties of colistin and their impact on clinical practice

Colistin, a lipopeptide antibacterial agent, has a narrow-spectrum bactericidal activity only against gram-negative bacteria. It is administered as an inactive prodrug – colistin methanesulphonate, which is spontaneously converted to the active colistin. Its stability is concentration-, temperature-, and pH-dependent; moreover, the type of the carrier solution also plays a role. The stability of the colistin prodrug solutions has several implications for clinical practice, whether in intravenous or inhalation administration. Appropriate storage and properly selected type of test tubes and laboratory equipment are essential in therapeutic drug monitoring procedures. The aim of this paper is to emphasize several aspects for safe and effective colistin use and therapeutic monitoring.

Key words: colistin, stability, nebulization, adsorption, LC-MS.

Úvod

Lipopeptidová antibiotika, polymyxin B a kolistin, představují výjimečně účinná antibiotika v terapii infekcí způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny jako *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Aktuálně se jejich použití v klinické praxi, navzdory jejich stáří, stává čím dál častější – především s ohledem na vývoj rezistence a chybějící nová léčiva. Mechanismus účinku kolistinu (resp. obou polymyxinů) stále není zcela objasněn. Jedním z předpokládaných mecha-

nismů rychlého antimikrobiálního účinku je destabilizace vnější membrány gram-negativních patogenů probíhající dvoustupňově (interakce pozitivně nabitých molekul kolistinu s negativně nabitou membránou, kompetitivní odstranění dvojmocných iontů z povrchových lipopolysacharidů vnější membrány gram-negativních bakterií a její destabilizace), leč nezávisle na metabolické aktivitě bakterie (1, 2). Vedle tohoto efektu kolistinu stojí další teorie – neutralizace bakteriálních endotoxinů, indukovaná fúze vnější a vnitřní membrány bakterií spojená

se ztrátou její funkce, nebo oxidační stres (3–5). Nicméně většina zmíněných mechanismů úzce souvisí s fyzikálně-chemickými vlastnostmi molekuly kolistinu.

Z chemického hlediska je kolistin pozitivně nabitá amfifilní lipopeptidová molekula sestávající z několika částí – cyklický heptapeptid spojený tripeptidovým můstkem s mastnou kyselinou (1). Odtud tedy zařazení mezi lipopeptidová (někdy i polypeptidová) antibiotika (2). Nejznámější a v praxi používané soli kolistinu jsou dvě následující – kolistin sulfát a kolistin methansulfonát. V České re-

publice je aktuálně obchodován právě kolistin methansulfonát (neboli kolistimethát sodný; CMS) indikovaný pro intravenózní a inhalační podání. CMS je antimikrobiálně zcela neaktivní proléčivo vzniklé připojením pěti sulfomethylových skupin k primárním aminům molekuly kolistinu (viz obrázek 1) (1). Cílem této úpravy byla redukce toxicity kolistinu (6). Hydrolyzou CMS vznikají parciálně sulfomethylované metabolity, které rovněž nemají vlastní antimikrobiální účinek; až odštěpením všech pěti sulfomethylových jednotek je získán antimikrobiálně účinný kolistin. CMS má na rozdíl od kolistinu celkově negativní povrchový náboj a s každým odštěpeným sulfomethylovým substituentem se molekula stává kladněji nabitá, tedy za fyziologického pH.

Stabilita CMS, její význam pro praxi a faktory ovlivňující stabilitu

CMS byl syntetizován s cílem redukce nežádoucích účinků kolistinu (nefrototoxicity, neurotoxicity, ototoxicity), resp. jeho dráždivosti v dýchacích cestách při nebulizaci (6, 7). Přeměna CMS na vlastní účinný kolistin je na jedné straně žádoucí, neboť jedině tak můžeme využít antimikrobiálního účinku; na druhé straně ale předčasná aktivace proléčiva kompromituje výše uvedený záměr redukce nežádoucích účinků, případně stojí za dalšími problémy. Příkladem může být kauzistika mladé pacientky s cystickou fibrózou, u níž došlo k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS, acute respiratory distress

syndromu). Jako pravděpodobná příčina byl identifikován lékárnou připravený premix CMS určený k nebulizaci, ve kterém došlo s ohledem na délku uchovávání před vlastním použitím (uvedeno 5 týdnů) ke spontánní hydrolyze CMS na kolistin (8). FDA pak vydala doporučení k používání pouze čerstvě upravených roztoků. Dalším příkladem je potřeba ověřování stability CMS v infuzním roztoku jednak v kontextu potenciálního použití kontinuální infuze v nemocničním prostředí, jednak pro případ ambulantní antibiotické terapie, kdy je pacient vybaven premixem infuzního roztoku CMS například v elastomerické pumpě. V neposlední řadě nezapomínejme na riziko *in vitro* degradace CMS a falešný nárůst koncentrací kolistinu ve vzorcích odebraných pro jeho stanovení. Rizikové jsou pochopitelně vzorky, kde je přítomnost CMS očekávatelná s ohledem na jeho biologický poločas, a také vzorky, které nejsou analyzovány ihned po odběru.

Přeměna CMS na kolistin probíhá ve vodných roztocích spontánně, hydrolyzou. Její rychlost se odvíjí od celé řady faktorů – koncentrace CMS v roztoku, složení a pH roztoku, teplota prostředí, případně i materiál zkumavek/infuzních obalů. Právě závislost stability CMS na koncentraci a zcela rozdílné koncentrace roztoků CMS ve třech výše nastíněných klinických situacích (roztok pro nebulizaci, infuzní roztok a vzorky plazmy) jsou důvodem, proč se stabilitním datům a dalším fyzikálním vlastnostem budeme nadále věnovat v návaznosti na konkrétní účel použití.

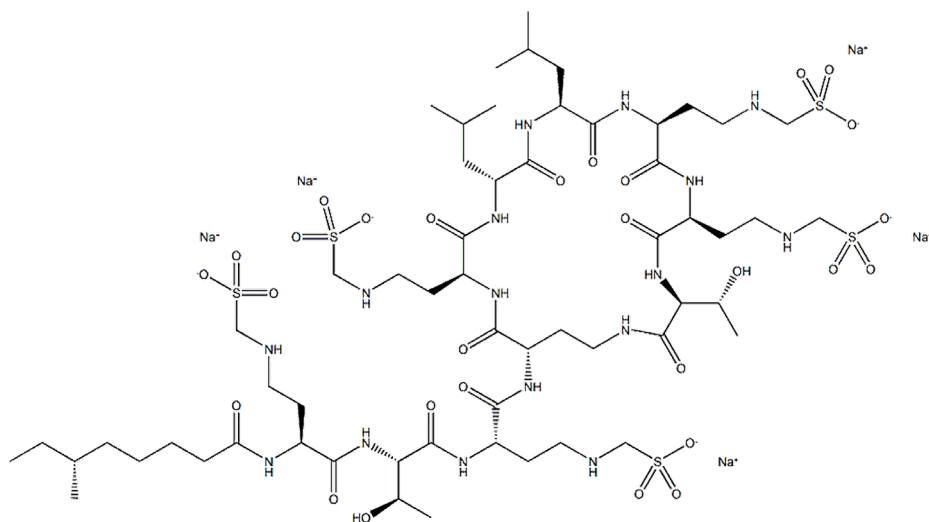
Stabilita a další fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku CMS pro inhalační podání, důsledky pro klinickou praxi

Inhalační podání CMS je dlouhodobě zavedeno v léčbě infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou, nicméně postupně získává na popularitě i v terapii ventilátorových pneumonií způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny. Koncentrace roztoků pro nebulizaci se při obvyklém dávkování 1–2 MIU (miliony mezinárodních jednotek) CMS ředěných do 3 ml resp. 6 ml fyziologického roztoku (FR) pohybují kolem 26 mg/ml, tedy řádově 1 000× výše než koncentrace plazmatické. Existují ale práce popisující podání vyšších dávek: 4 MIU po 8 hodinách (ředění nespecifikováno), 5 MIU po 8 hodinách (40 mg/ml CMS ve vodě pro injekci) (9, 10).

Stabilitou roztoku CMS pro nebulizaci se v návaznosti na doporučení FDA podmíněné případem rozvoje ARDS po podání premixu CMS zabývaly následující dvě práce. Obě práce používaly prakticky srovnatelnou koncentraci roztoku CMS – 77,5 mg/ml ve vodě a FR (11), resp. 75 mg/ml CMS ve sterilní vodě (12) a v obou pracích byla prokázána výborná stabilita CMS v roztoku s méně než 1 % formovaného kolistinu po celou dobu sledování – po dobu 24 hodin při 21 °C (12), resp. po dobu 1 roku při 4 °C a 25 °C v temnu (11). K oběma pracím je třeba ale podotknout, že koncentrace CMS byla vyšší než standardně používaná a že stabilita ve FR, který je oficiálně doporučovaný jako nosný roztok pro nebulizaci, je nižší (viz níže) (13). Přenositelnost těchto výsledků do praxe je tudíž limitovaná a i z hlediska mikrobiologické stability je žádoucí používat čerstvě upravené roztoky.

V rámci volby nosného roztoku je na místě vedle vlivu na stabilitu připomenout změny osmolality, které se odvíjejí od použitého roztoku a které mohou ovlivnit toleranci nebulizace. Dodd a kol. sledoval objektivně měřené změny plicních funkcí a subjektivní vjemy spojené s inhalačním podáním hypotonického (nosným roztokem sterilní voda), izotonického (voda a FR 1 : 1) a hypertonického roztoku (FR) CMS v dávce 2 MIU u dospělých pacientů s cystickou fibrózou. Po aplikaci všech roztoků došlo k podobnému poklesu

Obr. 1. Struktura kolistinu methansulfonátu (CMS)



FEV₁ (forced expiratory volume in one second; usilovně vydechnutý objem za první sekundu), lišil se ale čas, kdy k maximálnímu poklesu došlo – nejrychlejší nástup změn byl pozorován u hypertonického roztoku, nejpomalejší pak u roztoku hypotonického; stejně tak byl hypertonický roztok pacienty nejméně preferovanou formou (14). Navozená bronchokonstrikce je dávana do souvislosti právě s tonicitou roztoku pro nebulizaci, nicméně nezapomínejme na detergenční vlastnosti molekuly kolistinu, které mohou rovněž stát za degranulací mastocytů (15, 16). O to významněji ve vyšších dávkách.

S vyššími inhalačními dávkami CMS souvisí také praktické aspekty – objem komůrek pro nebulizační roztok, jenž je zpravidla limitován na 10 ml či ještě méně. Při doporučeném ředění 1 MIU CMS do 3 ml FR může aplikace vyšších dávek vyžadovat rozdělení aplikace jedné dávky do více bolusů, čímž se prodlužuje také čas aplikace ev. roste riziko podání nesprávné dávky. Řešením může být použití menšího objemu nosného roztoku; vyšší koncentrace nepředstavuje riziko z hlediska stability CMS, ale s rostoucí koncentrací CMS dochází ke změně fyzikálních vlastností roztoku (hlavně viskozity) a mění se tak i vlastnosti pro tvorbu aerosolu. Bihan a kol. porovnával standardní ředění 4 MIU CMS ve 12 ml (26 mg/ml) a experimentální ředění 4 MIU CMS v 6 ml FR (53 mg/ml), a to jak ve smyslu charakteru produkovaných částic, tak ve smyslu změn farmakokinetiky. U koncentrovanějšího roztoku byla zpočátku pozorována větší velikost generovaných částic, nicméně stále v limitu, který umožňuje depozici v distálních dýchacích cestách. Také celková délka nebulizace byla významně kratší u koncentrovanějšího roztoku. Farmakokinetika CMS a kolistinu se naopak s ředěním nezměnila (13). S ohledem na velmi dobrou rozpustnost CMS, koncentrační závislost stability a obdobnou kinetiku může nižší objem nosného roztoku představovat praktické řešení pro účelné dávkování nebulizace.

Stabilita roztoku CMS pro intravenózní podání, důsledky pro klinickou praxi

Optimální dávkování intravenózního kolistinu je stále předmětem výzkumu.

Doporučené udržovací dávky jsou u pacientů s normálními renálními funkcemi 9–10,9 MIU denně rozdělené do dvou resp. třech dávek; u kriticky nemocných je pak doporučována sytící dávka 9 MIU (17, 18). Dávka je pak obvykle rekonstituovaná do 50 ml FR (v perfuzorové stříkačce). Koncentrace roztoků CMS pro intravenózní podání je tak přibližně 4,8–14,4 mg/ml (řádově 1000× výše než koncentrace plazmatické, násobně nižší než v roztocích pro nebulizaci). Kolistin je také (hlavně v zahraničí) připravován lékárnou pro ambulantní/domácí použití do elastomerních pump či do infuzních vaků (zpravidla s větším objemem než perfuzorová stříkačka) a pro odložené použití.

Stabilitní data CMS pro infuzní podání jsou dostupná, nicméně dostatečně nereflektují rozptyl koncentrací, materiálů infuzních obalů a faktorů vnějšího prostředí, které v klinické praxi podání CMS doprovázejí. Wallace a kol. testuje stabilitu CMS v koncentraci 4 mg/ml ve FR i v 5% glukóze v infuzním vaku uchovávaném v temnu při teplotě 4 °C a 21 °C. V obou nosných roztocích dochází k postupnému nárůstu koncentrací kolistinu; během 48 hodin spontánně konvertují přibližně 4% CMS při vyšší teplotě, zatímco při nižší teplotě je to pouze 0,3% (11). Během 12–24 hodin po naředění, tedy v časech, které kopírují potenciální délku jedné infuze při kontinuálním podání, degradují na kolistin při pokojové teplotě přibližně 2–3% (11). Abdulla a kol. a Post a kol. sledovali stabilitu CMS v elastomerních pumpách pro ambulantní pacienty, tedy v odlišném materiálu a současně při nižších koncentracích – 0,8 mg/ml (19), resp. 0,8 mg/ml, 1,6 mg/ml a 2,4 mg/ml (20). Nicméně Post a kol. díky použití gradientu koncentrací dokazuje vztah stability a koncentrace – k největší konverzi CMS docházelo u roztoku s nejnižší koncentrací (3,7% CMS hydrolyzovalo v průběhu 8denního uchování při 20 °C a na světle vs. 2,6% a 2,3% u vyšších koncentrací). V práci Posta a kol. byla ale ještě navíc sledována stabilita CMS v infuzním vaku (2 MIU CMS ve 100 ml FR; 1,6 mg/ml) (20). Právě zde docházelo k nejnižší degradaci CMS v průběhu 8denního sledování v porovnání se všemi koncentracemi použitými v elastomerních pumpách (při 4 °C resp. 20 °C byl podíl formovaného kolistinu 1,7% resp. 2,1%) (20).

Pro klinickou praxi mají stabilní data význam především v případě potenciálního použití kontinuálních infuzí. Tento způsob podání prozatím nemá silnou oporu v publikacích (21, 22), nicméně teoretický předpoklad založený na farmakokineticko-farmakodynamické (PK/PD) a bezpečnostní charakteristice kolistinu by tento způsob podání opodstatňoval. Na druhé straně nebyl v tomto omezeném souboru pozorován protektivní efekt kontinuálních infuzí ve smyslu redukce nefrotoxicity ani lepšího terapeutického efektu (22). Stejně tak lze pouze spekulovat o klinických dopadech nitrožilního podání vzniklého kolistinu.

Stabilita CMS ve vzorcích pro terapeutické monitorování, důsledky pro klinickou praxi

Plazmatické koncentrace CMS se pohybují v rozmezí 0–50 mg/l; z dostupných dat jsou píkové koncentrace zpravidla 10–20 mg/l (23, 24). Nicméně je třeba mít na paměti, že CMS je pouze proléčivo a vlastní antimikrobiální efekt je vázaný na kolistin. Plazmatické koncentrace kolistinu se v dostupné literatuře pohybují v širokém rozmezí 0–13 mg/l (24–26), nicméně cílová průměrná koncentrace v ustáleném stavu $c_{SS, average}$ by měla odpovídat přibližně 2 mg/l (17). Problematická může být *in vitro* degradace CMS na kolistin v průběhu uchování vzorků před analýzou, která pak vede k falešně vyšším detekovaným hodnotám. Logickým důsledkem pak může být neúčelné snížení dávek antibiotika s cílem prevence na dávkové závislých nežádoucích účinků.

Stabilitou CMS a kolistinu v klinicky relevantních koncentracích se zabýval Dudhani a kol. V jeho experimentu byly připraveny tři typy vzorků – kolistin v koncentraci 1,7 mg/l a CMS 2 mg/l a 30 mg/l v plazmě s pH 7,4; vzorky byly dále uchovávány při -20 °C, -70 °C a -80 °C (27). Koncentrace CMS v obou typech vzorků zůstávala při nižších teplotách stabilní po dobu 4 měsíců; ovšem při -20 °C docházelo k významné degradaci na kolistin – po dvou měsících uchování poklesla hodnota CMS o více než 26% (v případě 2 mg/l) a současně se objevila měřitelná hladina *de novo* formovaného kolistinu (přibližně 0,4 mg/l); stabilita CMS ve vyšší koncentraci byla lepší. Co se týká stability kolistinu, tedy samotného analytu, na nějž je vázán farmakologický účinek, opět je zde zřejmá tep-

lotní závislost – při -70 °C a -80 °C nepřesahuje degradace kolistinu po dobu 6–8 měsíců 7%, zatímco při -20 °C byl obdobný rozsah degradace pozorován už po jednom měsíci. Podobná data publikoval Gobin a kolektiv (28). Na základě těchto výsledků je tedy zřejmé, že uchovávání vzorků při -20 °C není vhodné a i při uchovávání při -80 °C (resp. -70 °C) by analýza měla být provedena do 4 měsíců od odběru (27).

Praktickou otázkou je stabilita CMS a kolistinu v případě rozmrazení vzorku. Z dostupných dat vyplývá zachování stability při dvou (28), resp. třech (pouze kolistin) cyklech zmrazení/rozmrazení (29, 30). Obecně CMS je v roztoku méně stabilní než kolistin, proto by při zpracování vzorků, kde je přítomnost CMS očekávatelná, měl být počet rozmrazení minimalizován. To souvisí i s transportem vzorků do analytické laboratoře. Při ponechání vzorku plazmy s CMS při pokojové teplotě dochází v řádu jednotek hodin k významnému vzestupu koncentrací *de novo* formovaného kolistinu (28).

Za zmínku ještě stojí potenciál adsorpce kolistinu na některé plasty, především polystyren; naopak polypropylen vykazuje nižší riziko adsorpce (31). Příčinou jsou opět fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu, hlavně amfifilní charakter a pozitivní náboj jeho molekuly a rizikovým faktorem je práce se vzorkem

v kapalném skupenství, počet expozic novým, nesaturovaným povrchům a koncentrace kolistinu (31). Jev adsorpce tak mohl a může sehrávat roli při určování MIC bakterií a stanovování PK/PD cílů a v kinetických studiích využívajících mikrodialýzu, či materiál získaný bronchoalveolární laváží. Při zpracování plazmy nebo séra preventují obsažené proteiny adsorpci kolistinu na plastové povrchy (31).

Metody stanovení kolistinu a kolistin methansulfonátu

Bylo publikováno mnoho metod pro kvantifikaci kolistinu v biologické matrici, zahrnující chromatografii na tenké vrstvě, imunologické či mikrobiologické metody nebo kapilární elektroforézu. Uvedené metody však postrádají citlivost a selektivitu a jsou časově náročné. Optimální analytická metoda by měla být rychlá, jednoduchá, přesná a dostatečně citlivá. Tyto podmínky v současnosti nejlépe splňuje spojení kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS), o čemž svědčí i nedávno publikované metodiky (32, 33). Kolistin, také známý jako polymyxin E, je komplexní směs několika složek, z nichž dvě hlavní jsou kolistin A (polymyxin E1) a kolistin B (polymyxin E2). Při měření koncentrací kolistinu jsou stanovovány právě tyto dvě hlavní složky (2). Jak již bylo zmíněno, kolistin je podáván ve

formě CMS. Vzhledem k nestabilitě molekuly CMS je prodrug stanovován nepřímo kyselou hydrolyzou příslušných vzorků a následným stanovením kolistinu (28, 32).

Metody LC-MS/MS často využívají různé analytické kolony, mobilní fáze a chromatografické podmínky s cílem zkrátit dobu analýzy, zlepšit tvar píku či detekovat analyt při nízkých koncentracích. Ve většině metod pro detekci kolistinu byly pro chromatografickou separaci využity kolony C18, jako mobilní fáze voda a acetonitril obsahující 0,1 % kyseliny mravenčí a jako interní standard polymyxin B (32, 33). Většina metod také uvádí ionizaci elektrosprejem (ESI) v pozitivním módu. Prekursorové molekulární ionty kolistinu mohou být jednou až trojnásobně nabitě jako: $[M+H]^+$, $[M+2H]^{2+}$ a $[M+3H]^{3+}$, při m/z 1 170, 586, 391 pro kolistin A a 1 156, 579, 386 pro kolistin B. Produktové ionty spolu s přehledem vybraných metod jsou uvedeny v Tabulce 1 (28, 34–42). Stanovení kolistinu z biologické matrice metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí je přesné a rychlé s vysokou citlivostí a specificitou.

Závěr

Kolistin je úzkospektré baktericidní lipopeptidové antibiotikum zachovávající si účinnost vůči gram-negativním patogenům, díky

Tab. 1. Přehled vybraných LC-MS metod pro stanovení kolistinu a CMS

Typ kolony	IS	MF		Eluce	Doba analýzy [min]	Iontový přechod	m/z		Zdroj
		A	B				kolistin A	kolistin B	
Xbridge C18 (150 × 2,1 mm; 5 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	isokratická A : B (80 : 20)	3,8	pozitiv	585,5 → 101,2	578,5 → 101,2	[28]
Xbridge BEH-Amide (50 × 2,1 mm; 2,5 μm) HILIC	x	0,1% kyselina mravenčí v ACN	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	gradientová	12	pozitiv	390,7 → 100,9	386,0 → 100,9	[34]
Synergi Fusion RP C18 (150 × 2 mm; 4 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	11	pozitiv	585,7 → 101,1; 202,3; 241,3	578,7 → 101,1; 202,3; 227,3	[35]
Kinetex C18 (50 × 3 mm; 2,6 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	6	pozitiv	585,5 → 101,1; 241,1	578,5 → 101,1; 227,2	[36]
Acquity UPLC BEH C18 (100 × 2,1 mm; 1,7 μm)	x	0,2% kyselina mravenčí a 5% ACN ve vodě	ACN	gradientová	10	pozitiv	390,60 → 101,07; 241,19	385,90 → 101,07; 227,17	[37]
Atlantis dC18 (100 × 2,1 mm; 3 μm)	klarithromycin	voda	0,2% kyselina mravenčí v ACN	isokratická A : B (50 : 50)	4	pozitiv	585,6 → 101,4	578,7 → 101,3	[38]
Kinetex XB-C18 (100 × 2,1 mm; 2,6 μm)	polymyxin B	ACN : MeOH (1 : 1)	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	gradientová	3,5	pozitiv	390,7 → 101,3	386,0 → 101,2	[39]
MassTox	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v MeOH	gradientová	3,5	pozitiv	585,5 → 534,9; 576	578,5 → 527,9; 568,9	[40]
Acquity UPLC C18 (150 × 4,6 mm; 3,5 μm)	polymyxin B	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	2,5	pozitiv	390,9 → 385,1	386,2 → 101,0	[41]
Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2,1 mm; 1,7 μm)	sulphadiazin 13C6	0,1% kyselina mravenčí ve vodě	0,1% kyselina mravenčí v ACN	gradientová	3,5	pozitiv	390,8 → 86,1; 101,0	386,0 → 86,0; 101,1	[42]
						negativ	1 167,8 → 1 079,4; 1124,1	1 153,7 → 1 065,8; 1 110,0	

IS – interní standard; MF – mobilní fáze; ACN – acetonitril; MeOH – methanol; x – není specifikováno nebo není použito

čemuž se vrací do klinického použití. Je nositelem unikátních fyzikálně-chemických vlastností, které podmiňují nejen jeho mechanismus účinku a toxicitu, ale je třeba je zohlednit i v podmínkách laboratoře či při úpravě léčiva do aplikační formy. Rizikem je vždy předčasná konverze proléčiva na kolistin a s tím souvi-

jející riziko nežádoucích účinků či zkraslení koncentrace analytu při terapeutickém monitorování léčiv. Terapeutické monitorování léčiv je v případě kolistinu žádoucí modalitou, kterou lze zajistit pomocí dostupných LC-MS metod a která může pomoci zlepšit poměr benefitů a rizik spojených s podáním tohoto antibiotika.

*Tato práce je podpořena grantem
Verification of colistin adsorption
on the ECMO circuit (DSGC-2021-0179)
v rámci projektu OP VVV“ Zkvalitnění schémat
Doktorské studentské grantové soutěže
a jejich pilotní implementace“,
reg.č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016713.*

LITERATURA

- Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(6):1953-1958.
- Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(4):707-721.
- Warren HS, Kania SA, Siber GR. Binding and neutralization of bacterial lipopolysaccharide by colistin nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(1):107-112.
- Velkov T, Thompson PE, Nation RL, Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics. *J Med Chem*. 2010;53(5):1898-1916.
- Sampson TR, Liu X, Schroeder MR, Kraft CS, Burd EM, Weiss DS. Rapid killing of *Acinetobacter baumannii* by polymyxins is mediated by a hydroxyl radical death pathway. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5642-5649.
- Ehrentauf SF, Muenster S, Kreyer S et al. Extensive Therapeutic Drug Monitoring of Colistin in Critically Ill Patients Reveals Undetected Risks. *Microorganisms*. 2020;8(3):415.
- Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):23-28.
- McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2310-2311.
- Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.
- Lu Q, Luo R, Bodin L et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335-1347.
- Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3047-3051.
- Healan AM, Gray W, Fuchs EJ, Griffiss JM, Salata RA, Blumer J. Stability of colistimethate sodium in aqueous solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(12):6432-6433.
- Bihan K, Zahr N, Becquemin MH et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(6):1639-1646.
- Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(7):656-658.
- Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6302):1285-1287.
- Boisson M, Jacobs M, Grégoire N et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7331-7339.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
- Colomycin. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2022-01-19]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz>.
- Abdulla A, van Leeuwen RWF, de Vries Schultink AHM. Stability of colistimethate sodium in a disposable elastomeric infusion device. *Int J Pharm*. 2015;486:367-369.
- Post TE, Kamerling JMC, van Rossen RCJM et al. Colistin methanesulfonate infusion solutions are stable over time and suitable for home administration. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2018;25:337-339.
- Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):142-145.
- Kassamali Z, Curello J, Gregson A. Comparison of continuous versus intermittent intravenous infusion of colistimethate sodium (colistin) for treatment of carbapenem-resistant gram negative bacterial infections. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012, April 9-12. Amsterdam, Netherlands.
- Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3430-3436.
- Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4241-4249.
- Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther*. 2008;30(1):143-151.
- Menna P, Salvatorelli E, Mattei A, Cappiello D, Minotti G, Carassiti M. Modified Colistin Regimen for Critically Ill Patients with Acute Renal Impairment and Continuous Renal Replacement Therapy. *Chemotherapy*. 2018;63(1):35-38.
- Dudhani RV, Nation RL, Li J. Evaluating the stability of colistin and colistin methanesulfonate in human plasma under different conditions of storage. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(7):1412-1415.
- Gobin P, Lemaître F, Marchand S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1941-1948.
- Hanai Y, Matsuo K, Kosugi T et al. Rapid, simple, and clinically applicable high-performance liquid chromatography method for clinical determination of plasma colistin concentrations. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4(22).
- Binhashim NH, Alvi SN, Hammami MM. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies. *International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography*. 2021;9(1).
- Karvanen M, Malmberg C, Lagerbäck P, Friberg LE, Cars O. Colistin Is Extensively Lost during Standard In Vitro Experimental Conditions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e00857-17.
- Dagla I, Karkoula E, Baira E, Tsbopoulou A, Gikas E. Analytical methodologies used for the determination of colistin in biological fluids. Is it still a challenge? *J Pharmaceut Biomed*. 2019;164:777-788.
- Zabidi MS, Abu Bakar R, Musa N, Wan Yusuf WN. Analytical methodologies for measuring colistin levels in pharmacokinetic studies. *J Liq Chromatogr Relat*. 2020;43:671-686.
- Qi B, Gijzen M, Van Brantegem P, De Vocht T, Deferm N, Abza GB, Nauwelaerts N, Wauters J, Spriet I, Annaert P. Quantitative determination of colistin A/B and colistin methanesulfonate in biological samples using hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2020;12:1183-1195.
- Leporati M, Bua RO, Mariano F, Carignano P, Stella M, Biancone L, Vincenti M. Determination by LC-MS/MS of Colistins A and B in Plasma and Ultrafiltrate From Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *Ther Drug Monit*. 2014;36(2):182-191.
- Yuan H, Yu S, Chai G, Liu J, Zhou Q (Tony). A LC-MS/MS method for simultaneous analysis of the cystic fibrosis therapeutic drugs colistin, ivacaftor and ciprofloxacin. *J Pharm Anal*. 2021;11(6):732-738.
- Peng C, Zuo S, Qiu Y, Fu S, Peng L. Determination of Colistin in Contents Derived from Gastrointestinal Tract of Feeding Treated Piglet and Broiler. *Antibiotics*. 2021;10(4):422.
- Binhashim NH, Alvi SN, Hammami MM. LC-MS/MS Method for Determination of Colistin in Human Plasma: Validation and Stability Studies. *Int J Anal Mass Spectrom Chromatogr*. 2021;9:1-11.
- Zhao M, Wu X-J, Fan Y-X, Guo B-N, Zhang J. Development and validation of a UHPLC-MS/MS assay for colistin methanesulfonate (CMS) and colistin in human plasma and urine using weak-cation exchange solid-phase extraction. *J Pharmaceut Biomed*. 2016;124:303-308.
- Cangemi G, Barco S, Castagnola E, Tripodi G, Favata F, D'Avolio A. Development and validation of UHPLC-MS/MS methods for the quantification of colistin in plasma and dried plasma spots. *J Pharmaceut Biomed*. 2016;129:551-557.
- Bihan K, Lu Q, Enjalbert M, Apparuit M, Langeron O, Roubey J-J, Funck-Brentano C, Zahr N. Determination of Colistin and Colistimethate Levels in Human Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):796-803.
- Gaugain M, Raynaud A, Bourcier S, Verdon E, Hurtaud-Pessel D. Development of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to determine colistin, bacitracin and virginiamycin M1 at cross-contamination levels in animal feed. *Food Addit Contam A*. 2021;38(9):1481-1494.

