

je nutné u pacientů s CKD, nebo akutním poškozením ledvin (AKI) upravit. U pacientů podstupujících některou z eliminačních metod je potřeba vzít také v úvahu dialyzovatelnost léčiva. Ze skupiny stabilizátorů nálady, vyžaduje zvláštní pozornost u pacientů s CKD především lithium pro jeho úzké terapeutické okno a výhradně renální vylučování. Chronické podávání lithia je navíc spojeno s nefrotoxitou (6).

Při léčbě pacientů s CKD je nutné sledovat dynamiku onemocnění a postupně upravovat dávky chronicky podávaných léčiv v případě progresy renální insuficience. Při nasazování nové terapie u pacienta s CKD je třeba použít redukované dávky. U akutního zhoršení funkce ledvin je zapotřebí reagovat rychle a upravit dávky chronicky podávaných léčiv, která se mohou kumulovat.

Klinicky významné důsledky změny farmakokinetiky léčiv při renální insuficienci

1. Snížená clearance léčiva, prodloužení biologického poločasu

- Nejvíce jsou ovlivněna hydrofilní léčiva, která jsou z větší části vylučována renálně v nezměněné podobě nebo jako aktivní metabolity. Typickým příkladem je lithium, které se nemetabolizuje, v nezměněné formě je vylučováno renálně a má velmi nízký terapeutický index. S klesající clearance kreatininu (CrCl) se snižuje renálně eliminovaná frakce léčiva, prodlužuje se biologický poločas a dochází ke kumulaci (7).

2. Opožděný nástup účinku renálně eliminovaného léčiva

- V důsledku delšího biologického poločasu dochází k opožděnému dosažení ustáleného stavu. Pokud tedy podáváme adekvátně redukované dávky, dojde i k pozdějšímu nástupu účinku nově nasazeného léčiva. Příkladem může být antipsychotikum tiaprid. Ustáleného stavu plazmatických hladin tohoto léku lze u pacientů v konečném stadiu onemocnění funkce ledvin (ESKD) očekávat až zhruba za 3 dny (8), viz graf 1. Dalšími psychofarmaky s výraznou renální eliminací jsou sulpirid, amisulprid, risperidon, paliperidon a venlafaxin.

3. Vazba na plazmatické bílkoviny

- Uremické toxiny mohou vytěsnit léčiva z vazby na plazmatické bílkoviny, což

také (krátkodobě) zvýší volnou frakci léčiva (9). Rovněž hypoalbuminemie, která se vyskytuje u pacientů s nefrotickým syndromem, zvyšuje podíl volné, a tedy farmakologicky aktivní frakce léčiva, podobně jako u malnutričních pacientů (1). Jako příklad klinicky významně ovlivněného léčiva může posloužit stabilizátor nálady kyselina valproová (viz Box 1) (10).

4. Kumulace uremických toxinů

- V pokročilých stádiích CKD dochází k akumulaci různých cytokinů a uremických toxinů, které mohou měnit non-renální clearance léčiv zejména snížením aktivity jaterních enzymů a transportérů (11). Antidepresivum bupropion je sice renálně eliminováno pouze minimálně, přesto byla u pacientů s CKD pozorována významně nižší clearance bupropionu ve srovnání se zdravými jedinci se zachovalou funkcí ledvin (12), což je pravděpodobně dáno také vlivem uremických toxinů na metabolickou eliminaci.

Vliv dialýzy na hladiny léčiv

Základní faktory, které ovlivňují dialyzovatelnost léčiva jsou

1. Vlastnosti léčiva

- Velikost molekuly – menší molekuly (MW < 1000 daltonů) lépe prostupují póry dialyzační membrány. Se zavedením tzv. high-fluxových membrán s většími póry mohou být odstraňovány i větší molekuly.
- Vaznost na plazmatické bílkoviny – klíčová pro zjištění míry dialyzovatelnosti léčiva. Čím větší je vazba na plazmatické bílkoviny, tím menší množství léčiva se dialýzou odstraní.
- Distribuční objem – léčiva s velkým distribučním objemem ($V_d > 2 \text{ l/kg}$) jsou distribuována do extravaskulárního prostoru, kde nejsou dostupná pro dialyzační přístroj a oddialyzuje se tedy menší množství léčiva přítomného v organismu než u léčiv s menším V_d , která budou přítomna hlavně v krevním řečišti, a tedy dostupná pro dialyzační přístroj (14).

2. Typ a nastavení eliminační metody, použité dialyzační membrány (velikost pórů)

- Intermitentní hemodialýza (iHD) je stále nejčastější metodou u ambulantních paci-

entů. Obvykle pacient dochází 3x týdně do dialyzačního střediska. Využívají se low-fluxové i high-fluxové membrány, případně hemodiafiltrace. Míra clearance léčiva závisí na rychlosti průtoku krve, resp. plazmy. Hemodiafiltrace může být obzvláště u léčiv s menším distribučním objemem i několikanásobně účinnější než hemodialýza.

- Peritoneální dialýza je prováděna v domácím prostředí pacienta buď několikrát denně samotným pacientem (CAPD, kontinuální ambulantní peritoneální dialýza) nebo přístrojově formou série krátkých výměn během noci (APD, automatizovaná peritoneální dialýza). Dialyzační membránu tvoří vlastní peritoneum. Obecně je CAPD málo efektivní v odstraňování léčiv, APD může být o něco efektivnější.
- Kontinuální hemodialýza, hemodiafiltrace – obvykle za hospitalizace, jsou využívány high-fluxové membrány. Clearance léčiva je ovlivněna zejména průtokem dialyzačního roztoku a/nebo ultrafiltrátu (14, 15).

Při terapii psychofarmaky obecně platí, že pacienti s rizikovými faktory pro rozvoj arytmií by měli být monitorováni pro možné prodloužení QTc intervalu a vznik komorových arytmií (16). V tomto kontextu je třeba zmínit riziko hypokalemie při terapii CAPD (17) a také významný pokles kalemie a další proarytmogenní změny minerálů během iHD.

Přes výše uvedené skutečnosti a nepochybný vliv renální insuficience na hladiny celé řady psychofarmak existuje obecně velice málo studií, které by se zabývaly klinickým dopadem renální insuficience na terapii těmito léky. V následujícím textu jsou shrnuty dostupné poznatky o farmakokinetice konkrétních psychofarmak u pacientů s poškozenými funkcemi ledvin.

Antidepresiva

Většina antidepresiv je metabolizována a eliminována převážně hepatálně. Výjimkou je především venlafaxin.

Venlafaxin má aktivní metabolit o-desmethylvenlafaxin (ODV), který vzniká prostřednictvím CYP2D6. V porovnání s venlafaxinem má delší biologický poločas a srovnatelnou účinnost (18). Nezměněný venlafaxin a jeho metaboli-