

Box 1. Výpočet normalizované hladiny valproové kyseliny při hypoalbuminemii

Kyselina valproová je významně vázána na plazmatické bílkoviny, zejména albumin, proto při jeho poklesu dojde k nárůstu volné, tedy účinné frakce. Zatímco při hladině albuminu 45 g/l je 93,5 % valproátu vázáno na albumin, při hladině albuminu 20 g/l je to pouze 69 %. Volná frakce je tedy v případě hypoalbuminemie 20 g/l téměř 5× více. Toto je potřeba brát v potaz a v případě, že není k dispozici laboratorní metoda pro stanovení volné frakce kyseliny valproové, přepočítat celkovou změřenou koncentraci na tzv. normalizovanou koncentraci. Ta ukazuje, jak vysoká koncentrace valproátu by musela být u normoalbuminemického pacienta, aby měl stejně vysokou koncentraci volné kyseliny valproové, jako hypoalbuminemický pacient. Tuto vypočtenou normalizovanou koncentraci potom porovnáváme s referenčním rozmezím. Lze použít vzorec dle Hermida, et al.:

$$C_N = \frac{\alpha_N C_H}{6,5}$$

Vzorec 1. Výpočet normalizované hladiny valproátu při hypoalbuminemii

C_N = normalizovaná koncentrace (tzn. kolik by musela být celková koncentrace valproátu, aby měl pacient s albuminem 45 g/l stejnou koncentraci volné kyseliny valproové). Tato vypočtená koncentrace se porovnává s referenčními rozmezími.

α_N = volná frakce valproátu při hypoalbuminemii – toto číslo je nutno znát, běžně dostupné kalkulátory a studie dle Hermida, et al. vycházejí ze studie autorů Parent, et al. (13)

C_H = celková (změřená) koncentrace u hypoalbuminemického pacienta

6,5 = volná frakce valproátu u pacientů s albuminem 45 g/l

ty se vylučují především renálně, přibližně 87 % se vyloučí do 48 hodin, přičemž 5 % tvoří venlafaxin, 29 % nekonjugovaný ODV a 23 % konjugovaný ODV, 27 % je ve formě ostatních metabolitů. Biologický poločas venlafaxinu a ODV je u pacientů s poruchou funkce ledvin (CrCl 10–70 ml/min) prodloužen o 50 % v případě venlafaxinu a o 40 % v případě ODV. U dialyzovaných pacientů dochází k prodloužení poločasu až o 180 % v případě venlafaxinu až o 142 % v případě ODV. Dávku je proto potřeba u pacientů s pokročilým CKD snížit přibližně o polovinu (18, 19). Ačkoliv má venlafaxin poměrně malou molekulu a malou vazbu na plazmatické bílkoviny, jeho velký distribuční objem (6–7 l/kg) znemožňuje odstranění z krevního oběhu během dialýzy. Mezi nežádoucí účinky venlafaxinu patří zvýšení krevního tlaku. Tento efekt je na dávce závislý a lze očekávat, že se objeví u pacientů s CKD při podávání nižších dávek ve srovnání s pacienty se zachovalou funkcí ledvin (20).

U ostatních antidepresiv je vhodné uplatňovat pravidlo pomalého titrování dávky dle tolerance a efektu léčby. **SSRI** antidepresiva jsou u pacientů bezpečná, eliminační metody nebývají v odstranění léčiv účinné.

Mirtazapin je rozsáhle metabolizován na jeden aktivní metabolit a více neaktivních metabolitů. Je eliminován močí ze 75 % ve formě metabolitů, 4 % tvoří nezměněný mirtazapin. Jeho clearance se u pacientů se středně závaž-

nou poruchou funkce ledvin snižuje o 33 %, u závažné poruchy až o 50 % (21). Mirtazapin má velkou vaznost na plazmatické bílkoviny (85 %) a není proto dialyzovatelný (20).

Trazodon je metabolizován na farmakologicky aktivní metabolit a jeden neaktivní metabolit (6). Nezměněný trazodon je eliminován renálně pouze méně než 1 %, aktivní metabolit je ledvinami vylučován z 60–70 %. Pacientům s poruchou funkce ledvin lze lék podávat, v pokročilých stadiích je doporučena pomalá titrace dávky za sledování možných nežádoucích účinků – např. ortostatická hypotenze, nadměrná sedace (22). Dialyzovatelnost trazodonu znemožňuje jeho velká vazba na plazmatické bílkoviny (89–95 %) (8).

Tricyklické antidepresivum dosulepin podléhá významnému metabolismu na účinné i neúčinné metabolity, které se vylučují z 56 % renálně. Mají dlouhý biologický poločas a můžou se kumulovat. Pacienty je vhodné monitorovat pro anticholinergní nežádoucí účinky, jako je například únava, suchost v ústech, tachykardie, močová retence, zácpa. Dávku je vhodné u pacientů s eGFR < 20 ml/min upravit a titrovat dle snášenlivosti (22). Dosulepin není dialyzovatelný – má velký distribuční objem a významnou vazbu na plazmatické bílkoviny (23).

Antipsychotika

Na rozdíl od antidepresiv ovlivňuje renální insuficience relativně velké množství klinicky

používaných antipsychotik. Jedná se především o léčiva ze skupiny D2/D3 antagonistů (amisulprid, sulpirid a tiaprid) a SDA (paliperidon, risperidon). Je třeba si rovněž uvědomit, že pacienti s CKD mají vyšší riziko rozvoje parkinsonismu, které souvisí s akumulací uremických toxinů, vyšším věkem, vaskulárními změnami, metabolickou acidózou aj. (24). Proto mohou být náchylnější k extrapyramidovým nežádoucím účinkům léčiv.

Amisulprid není významně metabolizován a vylučuje se v nezměněné formě renálně. 50 % z podané dávky po intravenózním a z 22–25 % po perorálním podání se vyloučí močí (25). S progresí renální insuficience se snižuje celková clearance a prodlužuje se biologický poločas – z 11 hodin u dobrovolníků se zachovalou funkcí ledvin až na 26 hodin při CrCl 10–20 ml/min (26). Dávku u pacientů s CrCl 60–30 ml/min je doporučeno redukovat na polovinu a CrCl 29–10 ml/min na třetinu původní dávky. Pacientům s ESKD by amisulprid neměl být podáván (27), resp. v případě nutnosti podání by měla být terapie zahájena velice malými dávkami s postupnou titrací. Neočekává se významný vliv iHD ani CRRT na eliminaci amisulpridu z krevního oběhu (28).

Sulpirid má podobnou chemickou strukturu jako amisulprid a taktéž nepodléhá významnému metabolismu. Je vylučován především renálně, po perorálním podání se močí vyloučí 25–30 % podané dávky (29). Dávkování je vhod-