

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra sociální a klinické farmacie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Hepatorenální syndrom a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří (I.)

Hepatorenal syndrome and changes in the therapeutic value of drugs in the aged (I.)

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Konzultantka diplomové práce: PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.

Vedoucí KSKF: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Hradec Králové 2025

Vypracovala Regina Müllerová

PROHLÁŠENÍ

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně pod odborným vedením školitelky doc. PharmDr. Daniely Fialové, Ph.D. a konzultantky diplomové práce PharmDr. Milady Halačové, Ph.D. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 15.05.2025

Regina Müllerová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce, doc. PharmDr. Daniele Fialové, Ph.D., za odborné vedení, cenné připomínky a podporu při zpracování této práce. Poděkování patří také konzultantce práce, PharmDr. Miladě Halačové, Ph.D., za její odbornou spolupráci, podnětné konzultace a cennou pomoc zejména při zpracování části týkající se opioidních analgetik. Dále děkuji PharmDr. Elišce Dvořáčkové, Ph.D., za pomoc při rešeršních činnostech a vstřícný přístup během konzultací.

ABSTRAKT

Institut/Katedra: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Katedra sociální a klinické farmacie

Název diplomové práce: Hepatorenální syndrom a změny terapeutické hodnoty
léků (I.)

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.

Autor: Regina Müllerová

Úvod: Léčba bolesti u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou komplikovanou hepatorenálním syndromem (HRS) představuje významný klinický problém. V důsledku změn farmakokinetiky a farmakodynamiky jsou opioidy v této populaci spojovány s vysokým rizikem toxicity. Přesto zůstávají nezbytnou volbou při léčbě středně silné až silné bolesti, kdy běžná analgetika selhávají nebo jsou kontraindikována.

Metodika: Práce je založena na literární rešerši s využitím databází PubMed, Web of Science a UpToDate. Vybrané články byly analyzovány z hlediska informací o změnách farmakokinetiky a farmakodynamiky opioidů, jejich bezpečnosti a doporučení pro klinickou praxi u pacientů s jaterní a renální dysfunkcí, se zaměřením na hepatorenální syndrom.

Výsledky: Rešerše potvrdila, že opioidy s aktivními nebo toxickými metabolity (např. morfin, hydromorfon, kodein) představují u pacientů s HRS vysoké riziko kumulace a nežádoucích účinků, zejména neurotoxicity. Bezpečnější alternativy představují fentanyl, remifentanyl, sufentanyl a potenciálně buprenorfin, jehož použití v HRS je však sporné kvůli nejednotným údajům o jaterní bezpečnosti. Neexistuje jednotný přístup k dávkování, nicméně z literatury lze odvodit obecné principy –

redukci počáteční dávky, prodloužení dávkovacího intervalu, titraci podle účinku a zvýšenou opatrnost při použití lékových forem s prodlouženým uvolňováním, včetně transdermálních forem. V případě renální dysfunkce je nutné dávkování upravit s ohledem na sníženou eliminaci jak mateřské látky, tak zejména aktivních či toxických metabolitů, a to buď snížením jednotlivé dávky, nebo prodloužením intervalu mezi jednotlivými dávkami.

Závěr: Racionální užití opioidní analgezie u pacientů s HRS vyžaduje individuální přístup, založený na farmakologických vlastnostech jednotlivých látek a míře orgánového postižení. Dostupná data jsou omezená a vykazují značnou variabilitu, a proto je nutné činit klinická rozhodnutí s maximální opatrností a ideálně ve spolupráci s klinickým farmaceutem.

Klíčová slova: léková preskripce, hepatorenální syndrom, změny terapeutické hodnoty léků, opioidy

Podpora: Tato diplomová práce vznikla ve spolupráci s výzkumníky skupiny „Stárnutí, polyfarmakoterapie a změny terapeutické hodnoty léků ve stáří“ (vedoucí doc. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.). Výzkumné aktivity byly podpořeny granty NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, START/MED/093, I-CARE4OLD H2020 – 965341, dále fondem Cooperatio (výzkumná skupina KSKF1) Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a grantem SVV 260 665.



**Spolufinancováno
Evropskou unií**



NETPHARM
*Nové technologie pro translační
výzkum ve farmaceutických vědách*

Projekt Nové technologie pro translační výzkum ve farmaceutických vědách NETPHARM, reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, je spolufinancován Evropskou unií.

ABSTRACT

Institution/department: Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,
Department of Social and Clinical Pharmacy

Title of diploma thesis: Hepatorenal syndrome and changes in the therapeutic value of
drugs (I.)

Thesis supervisor: Assoc. Prof. Daniela Fialová, PharmD, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.

Author: Regina Müllerová

Introduction: Treatment of pain in patients with advanced liver cirrhosis complicated by hepatorenal syndrome (HRS) represents a significant clinical challenge. Due to alterations in pharmacokinetics and pharmacodynamics, opioids are associated with a high risk of toxicity in this population. Nevertheless, they remain an essential option for the management of moderate to severe pain when conventional analgesics fail or are contraindicated.

Methodology: This thesis is based on a literature review utilizing databases such as PubMed, Web of Science, and UpToDate. The selected articles were analyzed for information regarding changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioids, their safety, and clinical practice recommendations for patients with hepatic and renal dysfunction, with a specific focus on hepatorenal syndrome.

Results: The literature review confirmed that opioids with active or toxic metabolites (e.g., morphine, hydromorphone, codeine) pose a high risk of accumulation and adverse effects—particularly neurotoxicity—in patients with HRS. Safer alternatives include fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, and potentially buprenorphine, although its use in HRS remains controversial due to inconsistent data regarding hepatic safety.

There is no unified approach to dosing; however, general principles can be derived from the literature—such as reducing the initial dose, extending the dosing interval, titrating according to clinical response, and exercising caution with extended-release formulations, including transdermal patches. In the case of renal dysfunction, dose adjustments are necessary to account for reduced elimination of both the parent compound and, more importantly, active or toxic metabolites—either by lowering individual doses or by lengthening the interval between doses.

Conclusion:

The rational use of opioid analgesia in HRS patients requires an individualized approach based on the pharmacological properties of each substance and the extent of organ dysfunction. Available data are limited and show considerable variability; therefore, clinical decisions should be made with utmost caution, ideally in collaboration with a clinical pharmacist.

Keywords: drug prescribing, hepatorenal syndrome, changes in the therapeutic value of drugs, opioids

Acknowledgement:

This diploma thesis was carried out in collaboration with researchers from the group “Ageing, Polypharmacy, and Changes in the Therapeutic Value of Drugs in Old Age” (led by Assoc. Prof. PharmDr. D. Fialová, Ph.D.). The research activities were supported by the grants NETPHARM CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, START/MED/093, I-CARE4OLD H2020 – 965341, as well as by the Cooperatio fund (research group KSKF1) of the Faculty of Pharmacy, Charles University, and the SVV grant 260 665.



Spolufinancováno
Evropskou unií



NETPHARM
Nové technologie pro translační
výzkum ve farmaceutických vědách

The project “New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences” (NETPHARM), reg. no. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, is co-financed by the European Union.

Obsah

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	6
1 PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK.....	9
2 ÚVOD.....	10
3 CÍL.....	12
4 TEORETICKÁ ČÁST	13
4.1 HEPATORENÁLNÍ SYNDROM	13
4.2 PATOFYZIOLOGIE	15
4.2.1 Faktory ovlivňující HRS.....	17
5 PRAKTICKÁ ČÁST	21
5.1 METODIKA SYSTEMATICKÉ LITERÁRNÍ REŠERŠE	21
5.2 VÝSLEDKY SYSTEMATICKÉ LITERÁRNÍ REŠERŠE VĚNOVANÉ HRS.....	24
5.3 REŠERŠE VĚNOVANÁ STUDIÍM POPISUJÍCÍM TERAPEUTICKOU HODNOTU OPIOIDŮ U PACIENTŮ S HRS.....	26
5.4 VÝSLEDKY REŠERŠE VĚNOVANÉ STUDIÍM POPISUJÍCÍM TERAPEUTICKOU HODNOTU OPIOIDŮ U PACIENTŮ S HRS.....	26
5.4.1 Opioidy u pacientů s jaterní a renální dysfunkcí	27
Morfín	33
Kodein	35
Dihydrokodein	36
Hydromorfon.....	37
Petidin	38
Tramadol.....	39
Oxykodon	41
Nalbufin	42
Fentanyl	43
Sufentanil.....	44
Remifentanil	44
Buprenorfin	45
Metadon	47
Tapentadol.....	48
5.5 RENÁLNÍ POŠKOZENÍ A ÚČINNOST A BEZPEČNOST.....	50
5.5.1 Opioidy u pacientů na dialýze	53
5.6 HEPATÁLNÍ POŠKOZENÍ A INDIVIDUALIZACE LÉČBY OPIOIDY.....	56
5.6.1 Child-Pugh skóre a jeho význam při volbě opioidní terapie	57
5.6.2 Vliv jaterní dysfunkce na volbu opioidního analgetika	58
5.7 VARIANTY APLIKACE	63
6 DISKUSE	64
7 ZÁVĚR.....	67
8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	68
9 SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK	74

1 PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

AKI – akutní poškození ledvin

ACLF – akutní zhoršení chronického jaterního selhání

AVP – arginin-vasopresin

AUC – plocha pod křivkou znázorňující závislost koncentrace léčiva v krvi na čase

C_{max} – maximální koncentrace

DNA – deoxyribonukleová kyselina

GFR – glomerulární filtrace

HRS – hepatorenální syndrom

HRS-AKI – hepatorenální syndrom s akutním poškozením ledvin

HRS-CKD – hepatorenální syndrom s chronickým onemocněním ledvin

IL – interleukin

IL-1b – interleukin 1 beta

ICA – International Club of Ascites

i. v. – intravenózní podání

NA – noradrenalin

NGAL – neutrofilní s gelatinázou asociovaný lipokalin

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém

sCr – sérový kreatinin

TNF – tumor nekrotizující faktor

VCAM – vaskulární buněčné adhezní molekuly

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

WoS – Web of Science

2 ÚVOD

U pacientů s pokročilým jaterním onemocněním představuje bolest častý a významný symptom, jehož léčba je však kvůli změně farmakokinetice, farmakodynamice (PK/PD) a zvýšenému riziku toxicity používaných léčiv značně komplikovaná. Mezi jaterními chorobami patří k nejrizikovějším patofyziologickým stavům ovlivňujícím terapeutickou hodnotu léčiv jaterní cirhóza a jaterní cholestáza. K ovlivnění PK/PD léčiv dochází v jakémkoliv stádiu jaterní cirhózy, avšak jednou z nejzávažnějších komplikací pokročilé cirhózy je hepatorenální syndrom (HRS). HRS kombinuje selhání jater s akutní poruchou renálních funkcí a je spojen s vysokou mortalitou. Jednou z nejrizikovějších skupin analgetik používaných v terénu jaterní cirhózy a jejich komplikací jsou opioidy. Je to dáno zejména jejich komplikovanou farmakokinetikou, množstvím aktivních a toxických metabolitů a úzkým terapeutickým indexem. Opioidy zůstávají možností léčby u středně silné až silné chronické nenádorové a nádorové bolesti u starších dospělých v případě, že non-opioidní analgetika a nefarmakologické intervence nepřinášejí dostatečnou úlevu nebo jsou kontraindikovány. Nezajištěná bolest vede ke změně funkčního stavu jedince a snížení kvality života. Rovnováha mezi pro pacienta přínosnou analgezií a ještě únosnou mírou nežádoucích účinků je velmi křehká. Cílem terapie je dosažení analgezie při zlepšení funkční kapacity jedince.

Diplomová práce původně vznikala jako součást širší rešerše zaměřené na hodnocení racionality farmakoterapie u geriatrických pacientů s kardiorenálním syndromem, hepatorenálním syndromem a seniorskou křehkostí v rámci výzkumných prací VZ4 projektu NETPHARM. Jedním z částečných cílů této diplomové práce bylo tedy provedení systematické literární rešerše dosud publikovaných studií na téma hepatorenálního syndromu a účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie u pacientů s tímto syndromem. Tímto dílem práce významně přispěla k řešení výzkumných prací VZ4 projektu NETPHARM. Dalším krokem prací na tomto projektu bylo zaměření se na snižování/optimalizaci lékové zátěže („deprescribing“) a vytipování léčiv, která se u pacientů s hepatorenálním syndromem terapeuticky používají a kde by definování nových principů individualizace lékových režimů mělo zásadní význam. Ačkoliv opioidy byly zmiňovány pouze okrajově jako součást symptomatické léčby pacientů s cirhózou

a komorbiditami ve studiích identifikovaných v původní systametické literární rešerši, hlubším teoretickým studiem PK/PD opioidů jsme nakonec vybrali ke zpracování v rámci diplomové práce tuto lékovou skupinu. Při zpracování diplomové práce jsme se zaměřili na to, jak může patofyziologický stav spojený s hepato-renálním syndromem ovlivnit terapeutickou hodnotu opioidů („benefit-risk“, tj. přínos-riziko).

V další fázi rešerše jsme tedy přizpůsobili vyhledávání cíleně na studie, které dokládaly spojení mezi opioidy, cirhózou a hepatorenálním syndromem.

Diplomová práce tak přináší ucelené poznatky o terapeutické hodnotě jednotlivých opioidů a změně této terapeutické hodnoty, kterou lze očekávat u pacientů s hepatorenálním syndromem.

3 CÍL

Cílem této práce je analyzovat problematiku podávání opioidních analgetik u pacientů s jaterní cirhózou a rizikem rozvoje hepatorenálního syndromu, zhodnotit farmakokinetické aspekty jednotlivých opioidů v kontextu selhání jater a ledvin a poskytnout doporučení pro jejich bezpečné použití v klinické praxi.

4 TEORETICKÁ ČÁST

Tato část diplomové práce se věnuje základním charakteristikám hepatorenálního syndromu, jeho klasifikaci a patofyziologii.

4.1 HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

Hepatorenální syndrom je popisován jako funkční selhání ledvin způsobené zúžením cév uvnitř ledvin, ke kterému dochází u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním, akutním selháním jater nebo alkoholickou hepatitidou. Hepatorenální syndrom patří mezi závažné komplikace, které se vyskytují u pacientů s pokročilou cirhózou jater. Jeho rozvoj je zapříčiněn klíčovými projevy dekompenzované cirhózy, jako je zadržování sodíku a vody v ledvinách [1].

V roce 2007 organizace pod názvem „International Club of Ascites“ (ICA) definovala a klasifikovala HRS do dvou kategorií: HRS typu 1 a HRS typu 2 [2].

Typ 1 HRS je charakterizován náhlým zhoršením funkce ledvin, projevujícím se v průběhu 14 dnů zdvojnásobením sérového kreatininu na koncentraci alespoň 221 $\mu\text{mol/l}$ anebo poklesem clearance kreatininu pod 20 ml/min [2, 3, 4]. Podle definice je AKI (akutní poškození ledvin, z angl. „Acute Kidney Injury“) prezentováno jako zvýšení sérového kreatininu (sCr) o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ během 48 hodin, nebo relativní nárůst sCr o $\geq 50 \%$ oproti výchozí hodnotě [2, 4]. V tomto kontextu byl HRS typu 1 definován na základě několika kritérií. Prvním z nich je přítomnost cirhózy a ascitu, dále se bere v potaz diagnóza AKI dle ICA. Pacienti nereagují na vysazení diuretik a současnou náhradu objemu plazmy albuminem (1 g na kg tělesné hmotnosti) po dobu dvou po sobě jdoucích dnů. Netrpí šokovým stavem, neužívají nefrotoxické léky, nemají proteinurii ani mikrohematurii a nebyly u nich nalezeny žádné makroskopické známky strukturálního poškození ledvin [3, 5].

Hepatorenální syndrom typu 2 se vyznačuje pozvolnějším zhoršováním ledvinných funkcí, které je méně závažné než HRS typu 1. Charakteristickým projevem je také refrakterní ascites, který je odolný vůči léčbě diuretiky [2, 3, 6].

Problémem je, že ve skutečnosti hladiny kreatininu u pacientů s cirhózou často zůstávají nízké i při pokročilém AKI, a to především kvůli sarkopenii. Tento zavádějící nález může také oddálit zahájení vhodné léčby. Revidovaná definice upouští od

používání pevně stanovené hranice sérového kreatininu (sCr) a umožňuje tak zahájit účinnou farmakologickou léčbu již v ranější fázi onemocnění. K přesnější diagnostice AKI a HRS u těchto pacientů se osvědčilo sledování dynamických změn sCr [3].

Mezi diagnostická kritéria HRS-AKI, v současnosti není zahrnuto měření výdeje moči, protože pacienti s cirhózou a ascitem mají na počátku onemocnění snížený výdej moči v důsledku retence sodíku a vody [7].

U cirhotických pacientů s funkčním poškozením ledvin, kteří nesplňují diagnostická kritéria HRS-AKI, byla vyčleněna kategorie označená jako HRS-Non-AKI (neboli HRS-NAKI) [7, 2]. Diagnóza HRS-Non-AKI spočívá spíše v odhadu rychlosti GFR než ve sledování hladin sérového kreatinu [2]. Tato kategorie se dále dělí na dva podtypy, a to na HRS s akutním onemocněním ledvin (HRS-AKD) a HRS s chronickým onemocněním ledvin (HRS-CKD). Rozdíl v nich spočívá v odhadované rychlosti GFR přetrvávající méně či déle jak tři měsíce, (viz Tabulka 1) [2, 4, 8].

Na rozdíl od HRS-AKI, kde je hlavním spouštěcím faktorem infekce, zejména spontánní bakteriální peritonitida (SBP), se HRS-NAKI obvykle rozvíjí spontánně, a to především v důsledku refrakterního ascitu. Tento stav postihuje přibližně 5–10 % pacientů s cirhózou a ascitem. Refrakterní ascites je definován jako ascites, který nelze odstranit nebo jehož časnému návratu nelze účinně zabránit pomocí farmakologické léčby [9].

Tabulka 1: Porovnání klasifikací hepatorenálního syndromu (HRS)

(převzato z [2] a modifikováno)

Původní označení	Nová klasifikace (ICA 2015)	Diagnostická kritéria
HRS typ 1	HRS-AKI (akutní poškození ledvin)	Zvýšení sérového kreatininu (SCr) o $\geq 0,3$ mg/dl během 48 hodin a/nebo výdej moči $\leq 0,5$ ml/kg tělesné hmotnosti za ≥ 6 hodin* a/nebo relativní zvýšení SCr o ≥ 50 % oproti poslední ambulantní hodnotě za poslední 3 měsíce
HRS typ 2	HRS-AKD (akutní renální onemocnění, z angl. "Acute Kidney Disease")	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² po dobu kratší než 3 měsíce bez strukturálních příčin a zvýšení SCr < 50 % vůči ambulantní hodnotě z posledních 3 měsíců
	HRS-CKD (chronické renální onemocnění, z angl. "Chronic Kidney Disease")	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² po dobu 3 měsíců a více, bez jiných strukturálních příčin

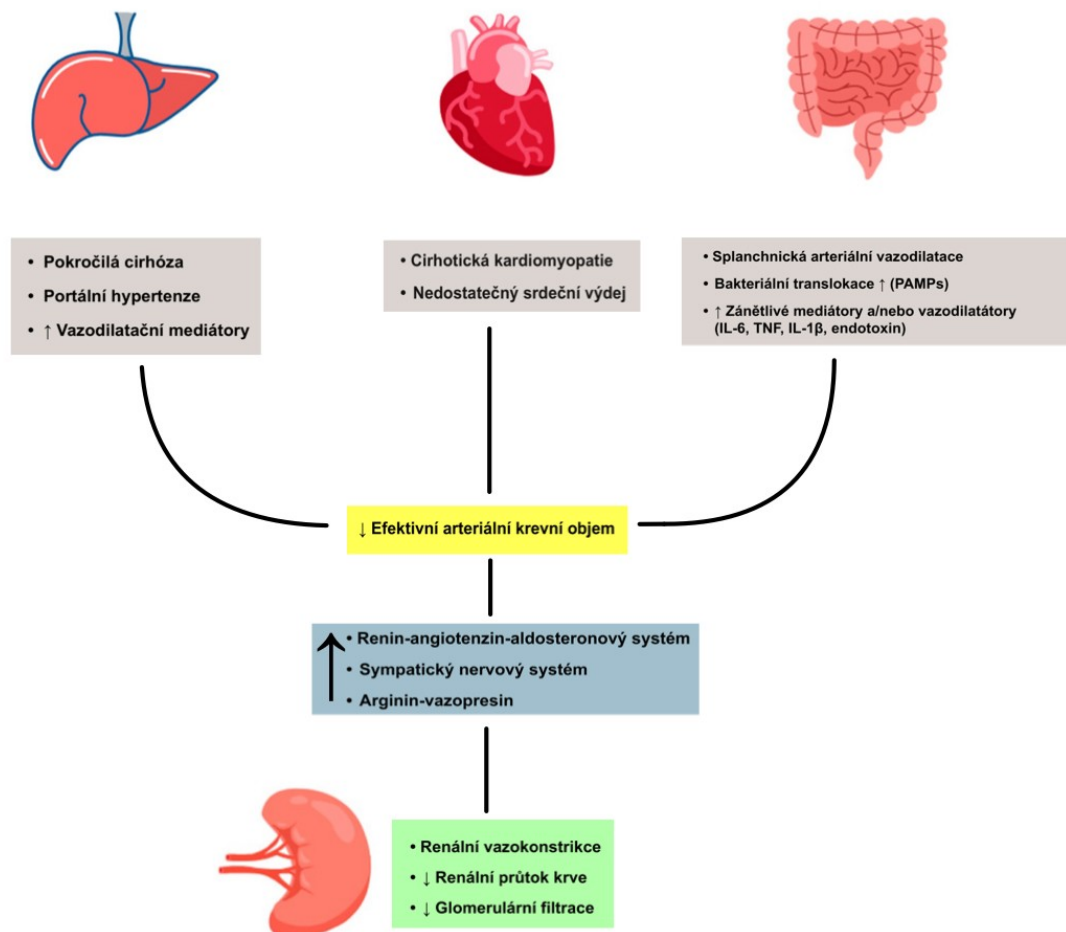
Pozn.: eGRF - odhadovaná glomerulární filtrace, z angl. "estimated Glomerular Filtration Rate")

4.2 PATOFYZIOLOGIE

Pro patofyziologii HRS-AKI (Obr. 1) jsou typické závažné hemodynamické změny, které jsou způsobeny zhoršením renální perfuze, systémovým zánětem, sepsí a přímou nefrotoxitou [10, 11]. Základním předpokladem pro rozvoj HRS je splanchnická vazodilatace, která je způsobena portální hypertenzí u cirhotických pacientů, která vzniká v důsledku progresující jaterní fibrózy. Fibróza brání průtoku krve do jater a zvyšuje se tlak v portální žíle. Při stagnaci krve v portálním systému dochází k aktivaci endotelu cév a produkci vasodilatačních mediátorů (oxid dusnatý, oxid uhelnatý, prostacykliny, adrenomedullin nebo endokanabinoidy), které způsobí rozšíření cév ve střevech a břišních orgánech, tj. ve splanchniku. Vazodilatace ve splanchniku vede ke snížení efektivního cirkulujícího objemu krve, což má za následek aktivaci kompenzačních mechanismů (renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), noradrenalinu (NA) a vasopresinu). Tímto se organismus snaží udržet prokrvení životně důležitých orgánů, jako je mozek a srdce na úkor méně důležitých, jako jsou např. ledviny, kde způsobí vazokonstrikci ledvinových cév, zpočátku eferentní, při další progresi i aferentní. Výsledkem je pokles perfuze ledvin z počátku bez jejich

strukturálního poškození a rozvoj HRS-AKI. Při snaze udržet střední arteriální tlak, efektivní arteriální objem krve se zvyšuje vlivem nárůstu hladin reninu a vyšší retence vody bez rozpuštěných látek, která posléze vede ke vzniku ascitu, edému a hypervolemické hyponatremie [2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12]. Diluční hyponatremie se rozvíjí v důsledku zvýšeného celkového množství vody v těle a zředění objemu extracelulární tekutiny [3].

Dlouhodobá vazokonstrikce poškozuje ledvinový parenchym a následně způsobuje akutní tubulární nekrózu [2, 8, 11]. Kompenzace perfuze zvýšením srdečního výdeje s progresí cirhózy již přestává být dostačující. Srdce nezvládá kompenzovat snížený systémový vaskulární odpor vyvolaný splanchnickou vazodilatací. Efektivní cirkulační objem se snižuje, vzniká cirhotická kardiomyopatie [3, 12].



Obr. 1: Patofiziologie hepatorenálního syndromu (HRS)

(modifikováno a převzato z [8])

4.2.1 Faktory ovlivňující HRS

Rozvoj HRS ovlivňuje a urychluje několik faktorů: systémový zánět, srdeční dysfunkce, střevní mikrobiom, neurohormonální systém a také léky [8, 10, 13]. Nadměrná zánětlivá reakce zhoršuje splanchnickou hemodynamiku a zvyšuje potenciál k rozvoji HRS [8]. Změny neurohumorálního systému a srdeční funkce prohlubují nedostatečné prokrvení ledvin. Léky svým nefrotoxickým potenciálem (ovlivnění hemodynamiky, přímým toxickým účinkem na ledvinový parenchym) potencují rozvoj renálního selhávání [13].

4.2.1.1 Systémový zánět

Systémový zánět hraje u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou či akutním jaterním selháním na podkladě chronického selhávání jater (ACLF) důležitou roli při rozvoji multiorgánového selhávání [13]. Je pravděpodobně způsoben bakteriální translokací ze střeva do portálního oběhu [6, 10]. Permeabilita střev se zvyšuje z důvodu portální hypertenze (zvýšení tlaku ve *v. portae*, *v. mesenterica*, *v. lienalis*...). Vysoký portální tlak se přenáší zpětně do kapilár ve stěně střev (pozn. vény vyúsťují do portální žíly). Kapiláry jsou přeplněné krví a dochází k městnání. Kapiláry se dále rozšiřují a ztrácejí těsnost, tekutina z krve uniká do intersticia střevní sliznice. Výsledkem je edém střeva, který způsobí jeho propustnost. Bakterie se tak dostávají do mezenterických lymfatických uzlin [4, 5]. Hladiny prozánětlivých cytokinů, zejména interleukinů (IL-6, IL-1b), tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α , z ang. „Tumor Necrosis Factor alpha“), a vazodilatačních faktorů se zvyšují [4, 6, 11]. Bakterie či jejich produkty v sobě obsahují molekuly, které jsou asociované s patogeny, tzv. PAMP (z ang. „Pathogen-Associated Molecular Patterns“). Mezi molekuly asociované s patogeny zařazujeme lipopolysacharidy (např. flagelin, bakteriální deoxyribonukleová kyselina, endotoxiny či nigericin), které rozpoznává imunitní systém jako cizorodé [2, 4, 11]. Navíc poškozené jaterní buňky uvolňují molekulární vzory asociované s poškozením (DAMP, z angl. „Damage-Associated Molecular Patterns“), jako například proteiny tepelného šoku či kyselinu hyaluronovou. To vede k vzniku syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS, z ang. „Systemic Inflammatory Response Syndrome“) [11]. Molekuly DAMP a PAMP podporují aktivaci imunitního systému prostřednictvím receptorů pro rozpoznávání vzorů, jako jsou receptory

„toll-like“ receptory (TLR) a uvolňují prozánětlivé cytokiny [4, 5, 10, 11]. Vylučována je také kyselina močová, proteiny S100, adenosin trifosfát i dvouvláknové genomové DNA (deoxyribonukleová kyselina), které jsou též rozpoznávány vrozenými imunitními buňkami [2, 10]. Jednoduše řečeno, imunitní systém spouští masivní uvolnění zánětlivých cytokinů, což vede ke vzniku syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) [11].

U pacientů s dekompenzovanou cirhózou byly naměřeny zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů, jako je TNF- α , IL-6 a C-reaktivní protein [4, 10]. Pacienti s HRS – AKI měli hodnoty těchto cytokinů ještě vyšší, měli i vysoké hladiny IL-8 a vaskulární molekuly 1 pro buněčnou adhezi. V moči byla u nich naměřena zvýšená hladina monocytového chemo-traktantového proteinu-1 [4]. Vysoké plazmatické hladiny TNF a IL-6 jsou indikátorem vyššího rizika poškození ledvin [10]. Tumor nekrotizující faktor alfa může exacerbovat kardiomyopatii [8].

Pacienti s ACLF (akutní zhoršení chronického jaterního selhání, z ang. „Acute-on-Chronic Liver Failure“) vykazovali abnormální hladiny cytokinů i dalších prozánětlivých působků, a to zejména vaskulární buněčné adhezní molekuly (VCAM-1, z ang. „Vascular Cell Adhesion Molecule 1“), vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF-A, z ang. „Vascular Endothelial Growth Factor-A“). U pacientů došlo také ke zvýšení hladin neutrofilního s gelatinázou asociovaného lipokalinu (NGAL, z ang. „Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin“), což je malý protein, který vylučují aktivované neutrofily. Zvýšení hladin tohoto proteinu by mělo korelovat se špatnou prognózou. Zvýšené hladiny NGAL v plazmě a moči byly zjištěny též u pacientů trpících HRS-AKI, což naznačuje, že ACLF a HRS-AKI zahrnují podobnou patogenezi [13].

Systémový zánět pravděpodobně zvyšuje arteriální vazodilataci a přispívá tak k zhoršení hemodynamické rovnováhy. Z důvodů translokace dochází k trvalé aktivaci imunitního systému. Makrofágy, neutrofily a další buňky časem funkčně selhávají, přecházejí do fáze „únavy“ a oslabení obranyschopnosti. Snížená buněčná imunita může u těchto pacientů přispět ke zvýšené infekční morbiditě [13].

4.2.1.2 *Střevní mikrobiom*

Střevní slizniční bariéra může být narušena portální hypertenzí. Diverzita a hojnost střevního mikrobiomu u pacientů s ACLF významně klesá. Translokace střevní flóry ovlivňuje nejen progresi jaterní cirhózy, ale také přispívá k indukci mnohočetného orgánového selhání a má vliv na imunitní a metabolickou homeostázu. Bakteriální translokace může vyvolat systémový zánět nebo zapříčinit výskyt bakteriální DNA v tekutině ascitu. Tyto změny mají indukční potenciál pro HRS-AKI [13].

4.2.1.3 *Srdeční dysfunkce*

Cirhotičtí pacienti jsou ve stavu hyperdynamické cirkulace (reakce na chronickou vazodilataci), která se projevuje zvýšeným srdečním výdejem a snížením periferního vaskulárního odporu a středního arteriálního tlaku [8, 10, 13]. Zároveň se zvyšuje srdeční frekvence a objem krevní plazmy [5, 10]. Tyto změny pomáhají kompenzovat sníženou systémovou vaskulární rezistenci a udržovat arteriální tlak a prokrvení ledvin [10]. Tento stav může vést k postupnému zhoršování srdeční funkce, nejprve systolické a následně diastolické. Se zhoršováním ACLF srdce ztrácí kompenzační kapacitu [13]. Pokles srdečního výdeje je způsoben sníženou kontraktilní reaktivitou na stres, elektrofyziologickými poruchami a změnou diastolické relaxace. To vše je příznačné pro cirhotickou kardiomyopatii [10]. Při výrazné redukci srdečního výdeje, snížení středního arteriálního tlaku a tlaku v zaklínění plic bez změny v periferní vaskulární rezistenci dochází k narušení efektivního arteriálního objemu a ke snížení renální perfuze, nastává HRS-AKI [4, 10, 13].

Bylo prokázáno, že stabilita oběhového systému je důležitá pro udržení funkce ledvin [8, 13]. Snížený srdeční výdej u pacientů s cirhotickou kardiomyopatií je spojen s rozvojem hypoperfuze ledvin a HRS [4, 5, 8].

4.2.1.4 *Neurohormonální systém*

Sympatický nervový systém, RAAS a arginin-vasopresin (AVP) hrají významnou roli v progresi cirhózy. Dysfunkce těchto systémů zapříčiňuje renální hemodynamickou nerovnováhu a podporuje rozvoj HRS-AKI. Pacienti s ACLF vykazovali významně vyšší koncentrace plazmatického reninu než pacienti s dekompenzovanou cirhózou. Plazmatická hladina NA >544 pg/ml a plazmatická reninová aktivita >3,5 ng/ml/h jsou

prediktory rozvoje HRS-AKI. Se závažností ACLF se zvyšuje sekrece NA, což úzce souvisí s hladinou sérového kreatinu [13].

Arginin-vasopresin hormon je vylučovaný neurohypofýzou, jeho hlavní fyziologickou funkcí je regulace objemu krve a vylučování vody ledvinami. V séru je však kvůli své nestabilitě těžce měřitelný. Jako marker AVP je detekována část jeho prekurzoru, kopeptin. Plazmatické hladiny kopeptinu byly výrazně vyšší u pacientů s ACLF a selháním ledvin než u pacientů s ACLF, kteří selháváním ledvin netrpí [13].

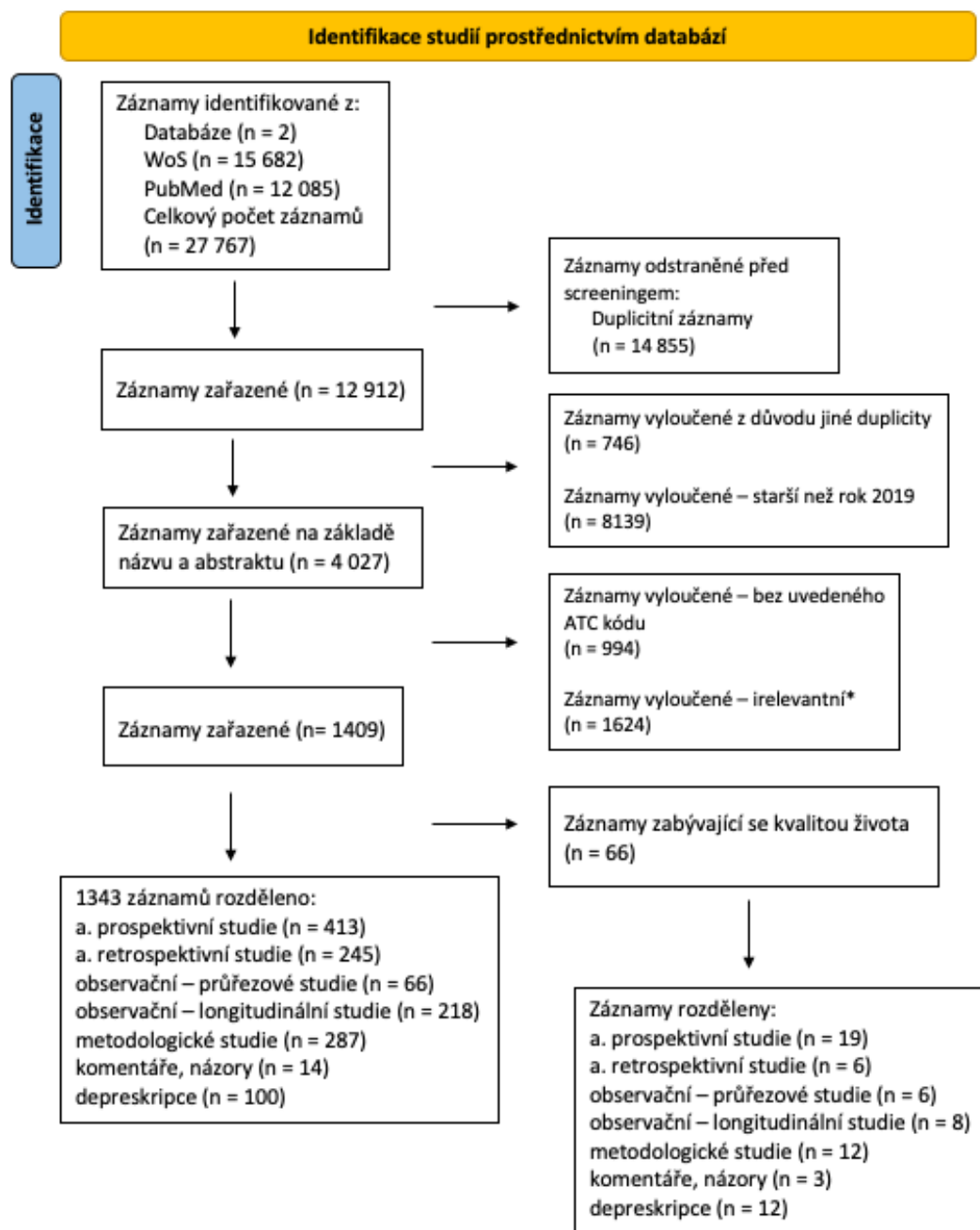
Dalším potenciálním patogenetickým faktorem je adrenokortikální insuficience. Pacienti s touto poruchou vykazují významně vyšší incidenci AKI, nových orgánových selhání a ACLF [13].

V teoretické části byly podrobně popsány děje vzniku a progresu HRS typu 1 a 2 a důležité markery, kterými lze zhoršení HRS sledovat. Následující praktická část bude věnována popisu průběhu systematické literární rešerše prováděné v rámci výzkumných prací na VZ4 projektu NETPHARM k získání kompletních současných poznatků o HRS a účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie a dále bude popsána i rešerše věnovaná studiím popisujícím principy individualizace léčby při užití opioidů u pacientů s HRS.

5 PRAKTICKÁ ČÁST

5.1 Metodika systematické literární rešerše

V první fázi systematické rešerše byly studie vyhledávány v databázích Web of Science (WoS) a PubMed, a to za období 2019–2024. Byly použity seznamy všech synonym klíčových slov zahrnujících ledvinnou a jaterní insuficienci včetně selhání těchto orgánů



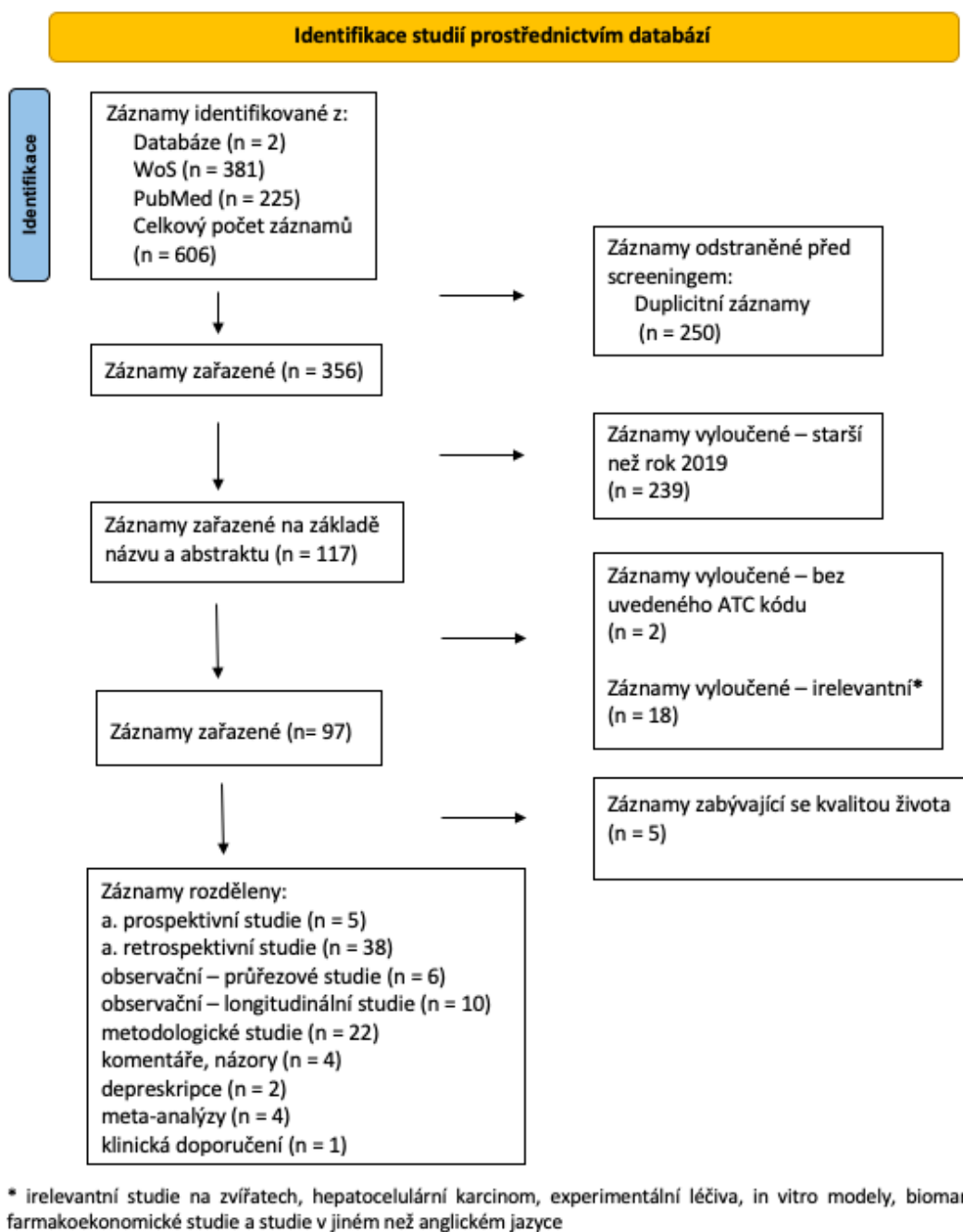
* irelevantní studie na zvířatech, hepatocelulární karcinom, experimentální léčiva, in vitro modely, biomarkery, farmakoekonomické studie a studie v jiném než anglickém jazyce

Obr. 2: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č. 1

(propojená operátorem „AND i OR“) a všechna synonyma popisující účinnost a bezpečnost farmakoterapie (propojená s předchozími pojmy operátorem „AND“). Tato klíčová slova byla dále použita s klíčovými pojmy (synonymy) definujícími geriatrické pacienty (klíčová slova, viz Příloha 1), zvláště i ve vzájemné kombinaci vždy společně s klíčovými pojmy pro geriatrické pacienty, léčiva, depreskripci, nevhodnou preskripci a polyfarmakoterapii. V obou databázích bylo v primárním vyhledávání celkem nalezeno 27 767 studií.

Duplicity a studie staršího vydání než v roce 2019 byly vyřazeny. Dále byly eliminovány články, ve kterých nebylo identifikováno žádné léčivo, a zároveň i ty, které byly po podrobném posouzení názvu a abstraktu práce označeny jako irelevantní (jednalo se např. o studie o zvířetech, studie využívající experimentální léčbu nebo studie o biomarkerech, viz Obr. 3). Konečný počet identifikovaných studií byl 1409, přičemž z nich byly pro účely dalších prací na VZ4 projektu NETPHARM, vyříděny zvláště studie zabývající se kvalitou života a studie věnující se depreskripci. Tyto skupiny i zbývající články byly také pro účely dalších prací rozřazeny podle typu studie na prospektivní, retrospektivní, observační, komentáře a názory. Vyčleněna byla také skupina studií věnující se depreskripci.

Z důvodu příliš vysokého počtu nalezených studií bylo druhé vyhledávání omezeno pouze na vzájemnou kombinaci klíčových slov týkajících se jaterní a ledvinné nedostatečnosti společně s ostatními pojmy, podmínkou pro zařazení studie do rešerše byl tedy výskyt jak jaterní, tak ledvinné problematiky. K vyhledávání byly použité shodné databáze a shodné období vyhledávání, přičemž počet identifikovaných studií byl v této fázi 606 studií. Postup selekce a třídění probíhal stejným způsobem jako v předchozím případě.



Obr. 3: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č. II

V poslední fázi vyhledávání byla provedena rešerše s cílem „reviews“ (přehledové studie) a „guidelines“ (klinická doporučení) týkající se HRS. Vyhledávání proběhlo v internetových databázích WoS a PubMed. Rešerše byla provedena v časově omezeném úseku, brány byly v potaz studie publikované od roku 2019 až do roku 2024. Nejprve byla použita klíčová slova „hepatorenal syndrom“ a „hepatorenal syndrome“ spojená operátorem OR samostatně a následně v kombinaci s pojmy

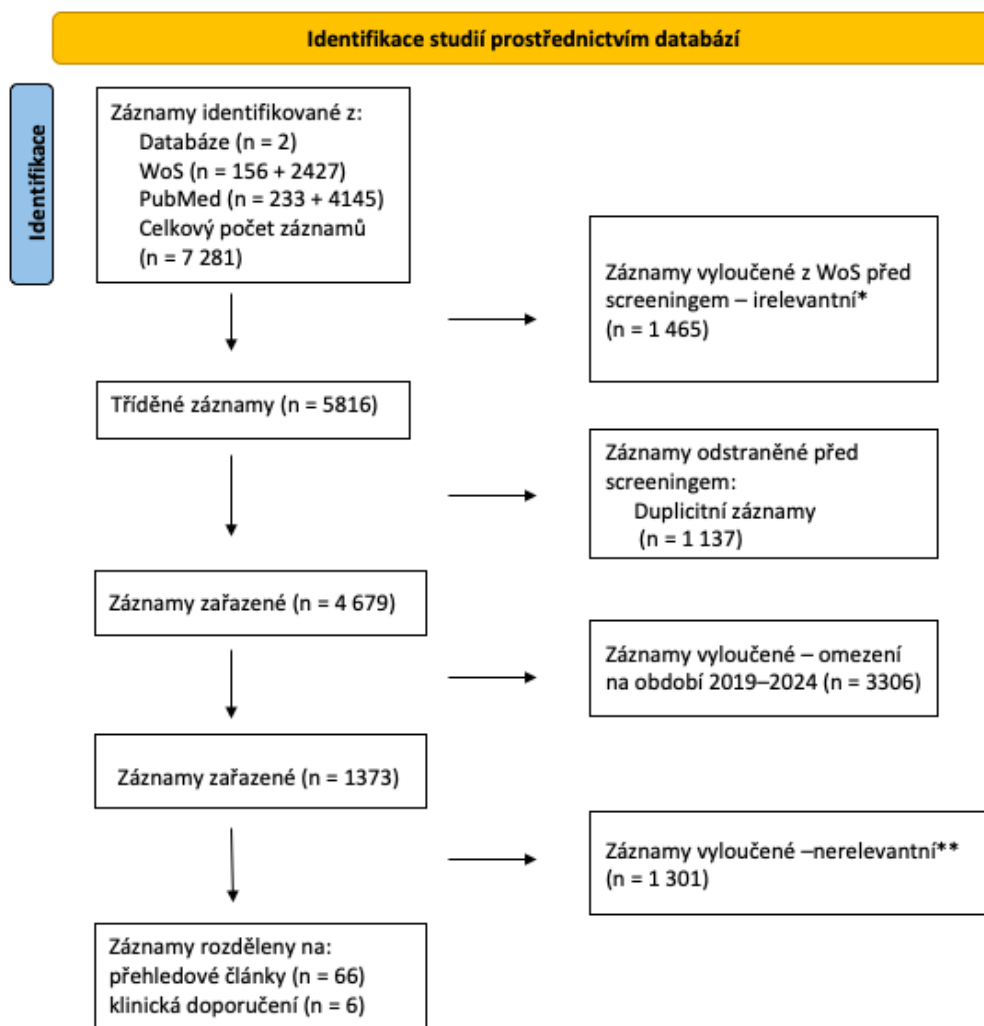
vystihujícími účinnost a bezpečnost farmakoterapie (viz předchozí vyhledávání). Studie věnující se zvířatům, dětským pacientům, hepatocelulárnímu karcinomu a lékům ve výzkumu byly vyřazeny. Vyloučeny byly také články zabývající se in vitro modely, biomarkery a farmakoekonomické studie. Některá z těchto kritérií byla již použita při samotném vyhledávání v databázi WoS, a to pomocí operátoru NOT. Nadále byly studie dle těchto kritérií tříděny ručně. Před pročitáním a ručním tříděním studií byly nejprve odstraněny duplicity.

Nalezené studie byly rozděleny do dvou základních kategorií na „reviews“ a „guidelines“. Reviews byly specifikovány do sekcí, dle tématu kterému se blíže věnovaly. První sekce zahrnovala studie věnující se obecně HRS a jeho mechanismům, do druhé sekce byly zařazeny studie o managementu a farmakoterapii HRS. V třetí sekci se nacházely články, které se věnovaly účinnosti a bezpečnosti konkrétních léčiv u HRS. Byly vytvořeny podkategorie pro terlipresin, albumin, noradrenalin, midodrin a pro studie, které se celkově zabývají vazokonstriktory.

Studie byly vždy nezávisle procházeny dvěma výzkumníky, přičemž případné diskrepance byly řešeny při konzultacích se seniorními výzkumníky týmu VZ4 projektu NETPHARM. Takto byly dodrženy kroky potřebné pro provedení systematického literárního přehledu.

5.2 Výsledky systematické literární rešerše věnované HRS

Dohromady v obou databázích bylo nalezeno 5 816 studií, po odstranění duplicit zůstalo 1373 studií. Po aplikaci vyřazovacích kritérií a zaměření rešerše pouze na „review“ články a „guidelines“, bylo identifikováno 66 přehledových článků a 6 klinických doporučení. Review články zahrnovaly 24 meta-analýz, 33 narativních literárních rešerší a 9 systematických literárních review. Nejčastěji byly studie publikovány výzkumnými týmy, které pocházely z USA, Číny, Íránu, Kanady a Indie a Itálie. Nalezené studie se věnovaly především léčivům, která jsou indikována k léčbě hepatorenálního syndromu. Nejvyšší výskyt ve studiích byl zaznamenán u terlipresinu, albuminu, noradrenalinu a midodrinu. Články se v menší míře také zmiňovaly například o diureticích, beta-blokátorech, nesteroidních antiflogisticích nebo laxativech. Údaje o ostatních často indikovaných léčivech a principech individualizace jejich lékových režimů však v nalezených člancích nebyly identifikovány.



* studie na zvířatech, pediatričtí pacienti, hepatocelulární karcinom, experimentální léčiva, in vitro modely, biomarkery, farmakoeconomické studie, dopisy editorovi, ediční materiály, odborné příspěvky a dopisy

** studie v jiném než anglickém jazyce, jiné než přehledové články a doporučení

Obr. 4: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č. III

5.3 Rešerše věnovaná studiím popisujícím terapeutickou hodnotu opioidů u pacientů s HRS

Ačkoliv opioidy nebyly původně cílem rešeršní strategie, v rámci první fáze rešerše bylo při analýze výskytu léčiv dle ATC klasifikace identifikováno v nalezených studiích 50 studií věnovaných opioidům. Tato skutečnost vzbudila pozornost výzkumného týmu vzhledem k častému užití a klinickému významu opioidů u pacientů s jaterní nebo renální dysfunkcí při terapii bolestivých stavů nereagujících na neopioidní analgetika. Tento poznatek vedl k úvaze o dalším zaměření se na tuto specifickou skupinu léčiv v pozdější fázi práce.

Na základě tohoto poznatku byla v závěru rešeršní části provedena samostatná cílená rešerše zaměřená na opioidy v kontextu HRS. Vyhledávání bylo realizováno v databázích WoS a PubMed s využitím kombinace klíčových slov "hepatorenal syndrome" OR "hepato-renal syndrome" AND ("Analgesics, Opioid" OR "opioid" OR "opioids" OR "opioid analgesics" OR "opiate" OR "narcotic analgesics").

5.4 Výsledky rešerše věnované studiím popisujícím terapeutickou hodnotu opioidů u pacientů s HRS

Celkem bylo identifikováno 19 studií, z nichž 8 bylo duplicitních. Po jejich odstranění bylo ručně posouzeno 11 studií, přičemž šest z nich bylo vyhodnoceno jako relevantní. Tyto články sloužily především k doplnění podkapitoly věnované klasifikaci pacientů dle skóre Child-Pugh k ověření kontextu opioidní analgezie u pacientů s cirhózou a specifikaci PK/PD změn opioidů při progresi jaterní cirhózy a rozvoji HRS. Teoretické poznatky z identifikovaných studií o celé lékové skupině opioidů a jednotlivých léčivech, jejich významu a terapeutické hodnotě u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin, specifika u nemocných s HRS byly též shrnuty v kapitolách níže.

5.4.1 Opioidy u pacientů s jaterní a renální dysfunkcí

U pacientů s poruchou funkce jater a ledvin představuje farmakologická léčba bolesti významnou klinickou výzvu [14]. Tyto orgány hrají zásadní roli v metabolismu a eliminaci léčiv a jejich metabolitů, proto jejich dysfunkce vedou ke změnám farmakokinetiky analgetik a zvýšenému riziku toxicity [14, 15]. Tato úvaha je obzvláště důležitá při použití opioidních analgetik, jejichž terapeutický index je velmi úzký a účinky i nežádoucí účinky mohou být u těchto pacientů výrazně zesíleny [14].

Změny v individuální odpovědi na léčbu opioidy jsou způsobeny individuálními charakteristikami pacienta (věk), genetickými faktory (genetický polymorfismus), lékovými interakcemi a zejména patofyziologickým stavem (orgánové dysfunkce). Bezpečné a účinné zvládnutí bolesti u populace s HRS vyžaduje nejen posouzení klinického stavu pacienta, ale také detailní znalost farmakodynamiky a farmakokinetiky jednotlivých opioidů v terénu kombinované hepatální a renální dysfunkce [14, 15]. Riziko kumulace léčiv a následné toxicity u těchto pacientů je vysoké [15]. Zvláštní pozornost je třeba věnovat starším pacientům, u nichž je hepatorenální dysfunkce často umocněna jejich křehkostí a bývá doprovázena dalšími chorobami [16].

Následující kapitoly se zaměřují na metabolismus a specifika použití opioidních analgetik u pacientů s jaterní nebo renální dysfunkcí a poskytují přehled doporučení pro bezpečnou terapii.

5.4.1.1 *Metabolismus opioidů*

Opioidy jsou převážně metabolizovány v játrech (Tabulka 2), což vyplývá z jejich fyzikálně-chemických vlastností. Tyto látky se vyznačují vysokou lipofilitou, která jim umožňuje snadno pronikat biologickými membránami [17, 18]. Zároveň však nemohou být z těla vyloučeny ledvinami v původní formě, a proto musejí nejprve projít biochemickou přeměnou [17].

Tabulka 2: Hlavní metabolické cesty opioidů

modifikováno a převzato z [17]

Metabolická oblast	Proces	Enzymy	Typ metabolitů	Eliminace z těla
CYP450	Oxidační přeměny (fáze I)	CYP3A4 N-demethylace CYP2D6 O-demethylace	neaktivní aktivní	renální exkrece/ konjugace
konjugací reakce	Glukuronidace (fáze II)	UGT2B7, UGT1A	-	močí nebo žlučí

V procesu jaterního metabolismu některých opioidů dochází ke vzniku hydrofilnějších metabolitů, a to jak aktivních, tak i toxických. Tyto metabolity jsou následně vylučovány z těla. K producentům aktivních metabolitů se řadí kodein, morfin, hydromorfin, oxycodon a tramadol. Na neaktivní metabolity se přeměňují fentanyl, sufentanil, metadon, tapentadol a buprenorfin [17, 18, 19, 20]. Některé aktivní metabolity mohou být účinnější než původní mateřská látka z hlediska analgetického účinku, ale mohou být také toxičtější. Proto je důležité sledovat nejen osud samotného opioidu, ale i jeho metabolitů [17, 20].

Metabolismus opioidů probíhá ve dvou hlavních fázích, přehled viz Tabulka 3. V první fázi se do metabolismu zapojuje enzymatický systém cytochromu P450, který mění chemickou strukturu látky. Následuje druhá, konjugací, fáze, kdy jsou na upravenou molekulu navázány další sloučeniny, jako kyselina glukuronová, kyselina sírová, glycin nebo glutation. Tím se výrazně zvyšuje rozpustnost těchto látek ve vodě, což usnadňuje jejich vyloučení. Většina opioidů je metabolizována oběma těmito cestami, přičemž zpravidla první fáze předchází druhé, není to však podmínkou [16, 17, 18, 20, 21].

Dalším důležitým aspektem je tzv. first-pass efekt, při kterém je významná část perorálně podaného opioidu metabolizována již při prvním průchodu játry, tedy ještě předtím, než se dostane do systémového krevního oběhu. Tento jev výrazně snižuje biologickou dostupnost látek, což u některých opioidů, jako je například buprenorfin, znemožňuje jejich účinné perorální podání [17, 18, 20].

Jakákoli porucha nebo změna v jaterních metabolických drahách může významně ovlivnit osud opioidu v těle. Narušení eliminace může vést ke kumulaci účinné látky či jejích metabolitů, což může způsobit prodloužení působení v organismu, zvýšené riziko

nežádoucích účinků, nebo naopak nedostatečný terapeutický efekt v důsledku nedosažení potřebné koncentrace [17].

Tabulka 3: Přehled metabolických cest opioidů

převzato z [17] a modifikováno [15, 20, 22, 23, 24, 25].

Opioid	P450 enzymy	Jiné enzymy / metabolické cesty	Aktivní metabolity	Toxické metabolity
morfin	10 % CYP3A4	90 % UGT2B7	M6G	M3G
kodein	10 % CYP3A4, 5– 10 % CYP2D6	>80 % UGT2B7	morfin, C6G, M6G	M3G, C3G
dihydrokodein	3A4, 5–10 % CYP2D6	85 % UGT2B7	dihydromorfin, DHC6G	DHC3G
hydromorfon	2 % CYP3A4	98 % UGT2B7	-	H3G, norhydromorfon
oxykodon	92 % CYP3A4, 5 % CYP2D6	UGT (2D6 a 3A4)	oxymorfon	-
buprenorfin	CYP3A4	UGT (glukuronidace)	-	-
tramadol	CYP3A4, CYP2D6	-	O- desmetyltramadol	-
fentanyl	CYP3A4	-	-	-
sufentanil	CYP3A4	-	-	-
remifentanil	-	esterázy	-	-
petidin	50 % CYP3A4, 2C19, 2B6	UGT (glukuronidace)	-	norpetidin
metadon	CYP3A4, 1A2	-	-	-
nalbufin	CYP2C9, 2C19	UGT (glukuronidace) především UGT glukonidace 55 % (UGTT1A, 2B7, a sulfatce 15 %	N6G	-
tapentadol	CYP2C9, 2C19, 2D6		-	-

žlutá – slabé opioidy, fialová – silné opioidy

První fáze metabolismu opioidů v játrech

První fáze metabolismu opioidních analgetik probíhá prostřednictvím enzymů cytochromu P450, zejména izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6. Tyto enzymy jsou zodpovědné za biotransformaci řady léčiv nejen v játrech, ale také v enterocytech tenkého střeva. Zásadně tak ovlivňují jejich účinnost, délku působení i riziko vzniku nežádoucích účinků [17, 20, 26].

CYP3A4 se podílí na metabolismu více než 50 % všech léků. Opioidy, které jsou metabolizovány tímto enzymem, jako například fentanyl, oxykodon, metadon a petidin, jsou proto vysoce náchylné k lékovým interakcím [17, 18]. Z části tímto způsobem dochází také k eliminaci tramadolu a morfinu. Během této metabolické přeměny vznikají především *N-demetylované* metabolity, mohou se však tvořit i jiné typy derivátů [17].

Současné podávání jiných látek, které jsou substráty nebo inhibitory CYP3A4, může vést ke zvýšení plazmatických hladin opioidů [17, 20, 26]. To vede k prodloužení a zesílení jejich účinku, ale také ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků, jako je sedace, respirační deprese nebo útlum centrálního nervového systému. Naopak induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost opioidů tím, že zrychlují jejich odbourávání (Tabulka 4). To může přechodně zvýšit koncentrace toxických metabolitů, a to i u pacientů s normální funkcí jater a ledvin [17, 18, 20, 26].

Tabulka 4: Vybrané substráty, inhibitory a induktory hlavních metabolických cest opioidů

převzato a modifikováno z [17, 18].

Kategorie	CYP2D6	CYP3A4
Substráty	kodein, tramadol, metoprolol (S-enantiomer), amitriptylin, haloperidol, venlafaxin	fentanyl, oxykodon, midazolam, verapamil, cyklosporin, diazepam, atorvastatin
Silné inhibitory	paroxetin, fluoxetin, chinidin, bupropion, terbinafin	ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, klaritromycin, grapefruit
Induktory	dexametazon, rifampicin	karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná, rifampicin

CYP2D6 je dalším důležitým enzymem, který hraje roli zejména u opioidů, jako jsou kodein, dihydrokodein a oxykodon. Tyto látky jsou substráty pro proces *O-dealkylace*, při němž vznikají jejich aktivní metabolity, jako jsou morfin, dihydromorfin, hydromorfon a oxymorfon [17]. Aktivní metabolity jsou následně eliminovány procesem glukuronidace. Opioidy metabolizované CYP2D6 jsou citlivé na interakce s celou řadou dalších léčiv např. se selektivními inhibitory zpětného

vychytávání serotoninu (SSRI), beta-blokátory nebo antiarytmiky [17, 18]. Opioidy metabolizované izoenzymem CYP2D6 vykazují nižší potenciál k lékovým interakcím než ty, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jejich metabolismus je výrazně ovlivněn genetickými faktory [17, 26]. Tyto genetické rozdíly vedou k výrazné individuální variabilitě v rychlosti metabolismu opioidních analgetik. Přibližně 5–10 % kavkazské populace jsou tzv. pomalí metabolizátoři, u nichž dochází ke zpomalení clearance léčiv metabolizovaných prostřednictvím CYP2D6 [17, 18, 20, 26]. To může vést k jejich hromadění v organismu a vyššímu riziku nežádoucích účinků. Naopak asi 1-7 % kavkazské populace tvoří tzv. ultrarychlí metabolizátoři, u nichž je naopak metabolismus výrazně urychlen, což může způsobit nedostatečný terapeutický efekt [17, 18]. Klinické důsledky tohoto genetického polymorfismu jsou nejvíce patrné při užívání opioidů, jako je kodein a tramadol, jejichž účinnost závisí na biotransformaci prostřednictvím CYP2D6 na aktivní metabolity. U pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory, může být účinnost těchto léků snížena, zatímco u ultrarychlých metabolizátorů může být efekt naopak příliš silný. Naproti tomu u oxykodonu se vliv genetické variability v enzymu CYP2D6 na jeho metabolismus zatím jeví spíše hypotetický a jeho klinický význam nebyl jednoznačně prokázán [17, 18].

Druhá fáze metabolismu opioidů v játrech

Druhou fází metabolismu představuje konjugace, při které dochází k navázání léčiva nebo jeho metabolitu na endogenní látky. Nejvýznamnější konjugační reakcí je v tomto ohledu glukuronidace, která probíhá za účasti enzymu uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT). Z hlediska metabolismu opioidních analgetik hraje zásadní roli především izoforma UGT2B7, která je odpovědná za glukuronidaci několika opioidů. Mezi opioidy, které jsou primárně metabolizovány glukuronidací, patří morfin, oxymorfon a hydromorfon. Léčiva metabolizovaná výhradně konjugačními mechanismy mají na úrovni farmakokinetiky obecně nízký interakční potenciál. Přestože enzymy zodpovědné za konjugační reakce podléhají genetickému polymorfismu, praktický vliv těchto rozdílů na klinickou odpověď pacientů zatím není dostatečně prozkoumán ani komplexně vyhodnocen [17, 18, 20].

Vzhledem k vysokému riziku lékových interakcí u opioidů, které jsou metabolizovány prostřednictvím jaterních CYP izoenzymů, se u pacientů s rozsáhlou

a složitou farmakoterapií často upřednostňují opioidy, které jsou metabolizovány výhradně glukuronidací. Tyto látky představují vhodnější volbu z hlediska bezpečnosti. Ideální volba opioidu bez interakčního potenciálu však není vždy možná [17]. Metabolismus opioidů má zásadní vliv nejen na výslednou analgetickou odpověď pacienta, ale také hraje klíčovou roli v rozvoji opioidní tolerance. Ke vzniku tolerance přispívá tvorba a hromadění metabolitů v systémové cirkulaci. Tyto metabolity se mohou dostávat do cílových tkání, kde ovlivňují farmakodynamickou odpověď na léčivo, například tím, že soutěží s mateřskou látkou o vazbu na opioidní receptory. V některých případech se může jednat o farmakologicky neaktivní metabolity, jindy o látky s antagonistickým nebo pouze parciálním agonistickým účinkem. Kromě toho mohou některé metabolity přispívat k down-regulaci opioidních receptorů, což dále snižuje účinnost analgetik [17].

Na základě těchto poznatků je někdy doporučována tzv. rotace opioidů [17]. Tabulka 5 zobrazuje přehled bezpečnosti a doporučení k použití opioidů u pacientů s HRS.

Tabulka 5: Přehled vhodnosti užití opioidů

vytvořeno na základě [15].

Opioid	Doporučení při HRS	Redukce dávky	Riziko akumulace	Hepatotoxicita	Nefrotoxicita	Neurotoxicita
sufentanil	Bezpečné	-	-	-	-	-
remifentanil	Bezpečné	-	-	-	-	-
oxykodon	Opatrně	ano	ano	-	-	ano
tramadol	Opatrně	-	-	-	-	-
fentanyl	Opatrně	-	ano	-	-	-
nalbufin	Opatrně	-	-	-	-	-
morfin	Nevhodné	-	ano	-	-	ano
kodein	Nevhodné	-	ano	ano	-	-
dihydrokodein	Nevhodné	-	-	-	-	-
hydromorfon	Nevhodné	-	ano	-	-	ano
buprenorfin	Nevhodné	-	ano	ano	-	-
petidin	Nevhodné	-	ano	-	-	ano
metadon	Nevhodné (typ 1 HRS); opatrně (typ 2 HRS)	-	ano	-	-	-

5.4.1.1.1 Aktivní a toxické metabolity opioidů

Morfin

Morfin se váže na μ a kappa receptory. Lze ho podávat perorálně, parenterálně nebo ve formě čípků [16]. Přibližně 90 % morfinu (Obr. 6) je v organismu metabolizováno prostřednictvím enzymu UGT2B7, přičemž vznikají především dva hlavní glukuronidové konjugáty morfin-3-glukuronid (M3G), který představuje asi 50 % metabolitů, a morfin-6-glukuronid (M6G), který tvoří přibližně 10 % metabolitů [14, 15, 16, 17, 18]. Dalších 10 % morfinu je přeměněno přes CYP3A4 na normorfin. Zbývajících 30 % metabolitů zahrnuje minoritní konjugáty [14, 17].

Normorfin má asi 12 % analgetické účinnosti oproti jeho mateřské látce. Vzhledem k tomu, že se v lidském těle tvoří jen v malém množství, jeho přínos k celkovému analgetickému efektu morfinu je zanedbatelný [17].

Hlavními aktivními metabolity morfinu jsou tedy M3G a M6G, které vznikají v poměru 5:1. Morfin-3-glukuronid vykazuje afinitu k opioidnímu receptoru, nemá však aktivitu, tzn. že nevykazuje analgetickou účinnost, naopak je spojován s antianalgetickým účinkem a s rozvojem tolerance na opioidy. Navíc také zodpovídá za neurotoxicitu, která často souvisí s poklesem antinocicepční aktivity morfinu [14, 15, 16, 17]. Neurotoxická odpověď se projevuje nezávisle na systému opioidních receptorů, nedá se tedy zvrátit podáním naloxonu, který má antagonistické účinky. Mechanismus jejího vzniku je pravděpodobně zprostředkován interakcí s NMDA receptory a ovlivněním GABA A receptorů [17].

Morfin-6-glukuronid působí jako silný agonista na μ -opioidních receptorech, přičemž se udává, že je z hlediska analgesie až 50krát účinnější než samotný morfin [14, 16, 17]. Po svém vzniku v játrech vstupuje M6G do enterohepatální cirkulace, během níž dochází ke zpomalení jeho eliminace v důsledku zpětné dekonjugace na původní morfin. Z hlediska receptorové specifity má M6G srovnatelnou afinitu k μ_1 receptorům jako morfin, ale nižší afinitu k μ_2 receptorům, které jsou zodpovědné za nežádoucí účinky, jako jsou poruchy trávení, útlum dechu nebo sedace. Na základě těchto poznatků se předpokládá, že M6G může nabídnout adekvátní úlevu od bolesti s nižším výskytem vedlejších účinků ve srovnání s mateřským morfinem [17, 18].

Enzym UGT2B7, který je klíčový pro glukuronidaci morfinu, není výrazně ovlivněn genetickým polymorfismem ani farmakokinetickými interakcemi. Ovlivnění metabolismu morfinu pomocí induktorů nebo inhibitorů enzymu UGT2B7 (např. fenobarbital, amitriptylin) je zatím pouze teoretické a nebylo prokázáno v praxi. Stejně tak nebyla potvrzena hypotéza, že inhibice P-glykoproteinu zvyšuje účinnost morfinu tím, že usnadňuje jeho průchod do mozku. Tato možnost zůstává předmětem dalšího výzkumu [17].

U pacientů s renálním selháním je farmakokinetika morfinu ovlivněna v menší míře než farmakokinetika jeho metabolitů M3G a M6G, které jsou primárně vylučovány ledvinami [15, 16, 17]. V důsledku snížené renální exkrece dochází k jejich akumulaci, což je spojeno s vyšším rizikem vzniku tolerance a neurotoxických projevů, především kvůli hromadění toxického M3G, který má naopak stimulační účinky na dýchání a může způsobit psychomotorický neklid či agitovanost. Metabolit M6G může při akumulaci přispívat k respirační depresi. Navíc pomalu prochází hematoencefalickou bariérou, což může vést k přetrvávajícím účinkům na centrální nervový systém, jako jsou ospalost, závratě nebo halucinace, a to i po vysazení samotného morfinu. [14, 15, 17].

Morfin je proto možné s opatrností používat i u pacientů s renální insuficiencí, je však nezbytná redukce dávky a prodloužení intervalů mezi podáními, aby se minimalizovalo riziko nežádoucích účinků [14].

Perorální biologická dostupnost morfinu činí přibližně 35 %, avšak u pacientů s těžkým jaterním poškozením v důsledku cirhózy se může zvýšit až téměř na 100 %. U pacientů s jaterním onemocněním bylo zaznamenáno hromadění morfinu, které může být způsobeno sníženou plazmatickou clearancí a prodlouženým biologickým poločasem účinné látky. U cirhotických pacientů byla pozorována zvýšená biodostupnost morfinu, způsobena snížením jaterního „first-pass efektu“ (neboli „prvního průchodu játry“) [15, 16, 27, 28]. Ačkoli metabolismus morfinu u těchto pacientů zůstává nezměněn, dochází k jeho postupné akumulaci v organismu, což může vést až k intoxikaci. Vylučování morfinu není ovlivněno středně těžkou ani těžkou cirhózou. Přestože morfin u těchto osob způsobuje mírnou sedaci, nevede k jaternímu kómatu. U pacientů s jaterním onemocněním by se měla v počátečních stádiích používat minimální dávka léku s obvyklým dávkováním v pravidelných intervalech.

Pokud jaterní selhání postupuje, měla by se zachovat obvyklá dávka, ale intervaly mezi podáním léku by se měly prodloužit [16].

U osob s těžkou cirhózou dochází k výraznému narušení metabolismu morfinu. Klinicky se to projevuje zejména zvýšenou perorální biologickou dostupností a prodlouženým biologickým poločasem, což vyžaduje obezřetnost při perorálním i intravenózním podání morfinu. V případě pacientů v terminálním stádiu jaterního selhání je k dosažení analgetického účinku zapotřebí podstatně nižší dávky morfinu [15, 16]. Pro jedince s HRS je podávání morfinu nevhodné kvůli zvýšenému riziku neurotoxicity, respirační deprese a encefalopatie, které souvisí s akumulací jeho metabolitů [15, 27, 28].

Kodein

Kodein je považován za slabé opioidní analgetikum. Kromě analgetických účinků, působí i jako antitusikum. Disponuje také antihypertenzivními, anxiolytickými i sedativními účinky. Má hypnotický efekt. V ČR lze podávat pouze perorálně [16, 29]. Ve srovnání s morfinem má přibližně 300krát nižší afinitu k μ -opioidním receptorům, což znamená, že jeho přímá analgetická účinnost je velmi nízká. Plného analgetického účinku dosahuje až po metabolické přeměně na morfin, který je jeho hlavním aktivním metabolitem [17].

Hlavní metabolickou cestou kodeinu, která představuje asi 80 % jeho metabolismu, je přímá glukuronidace prostřednictvím enzymu UGT2B7. Tou vzniká především metabolit kodein-6-glukuronid (C6G) [15, 17].

Pouze přibližně 5–10 % kodeinu je v játrech přeměňováno na morfin pomocí enzymu CYP2D6 prostřednictvím O-demetylace. Další 10 % je metabolizováno enzymem CYP3A4 N-demetylací na neaktivní metabolit norkodein. Metabolity vzniklé působením enzymů CYP2D6 a CYP3A4 jsou dále rychle glukuronidovány. Morfin je přeměněn na aktivní M6G a toxický M3G, norkodein na norkodein-6-glukuronid. Tyto produkty jsou společně s C6G vylučovány ledvinami. Biliární exkrece je vylučováno jen 10 % metabolitů [15, 17, 21].

Analgetický účinek kodeinu je dán jeho přeměnou na morfin. Vlivem genetického polymorfismu se aktivita tohoto enzymu u jednotlivců může lišit, což vede k výrazným rozdílům v účinnosti i bezpečnosti léčby. U pomalých metabolizátorů, je

tvorba morfinu významně omezena, a je spojována s oslabením a opožděním analgetického účinku. Ultrarychlí metabolizátoři naopak produkují morfin ve vyšší míře, což může vést k intenzivnějšímu analgetickému účinku, ale i k vyššímu riziku toxicity. Podobně mohou účinek kodeinu ovlivnit i lékové interakce [17].

U pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí dochází k významnému poklesu renální clearance, eliminace kodeinu a jeho hlavního metabolitu C6G je zpomalena. U pacientů s ultrarychlým metabolismem prostřednictvím izoenzymu CYP2D6 může v případě současné renální dysfunkce docházet k potenciaci akumulace aktivních metabolitů, což zvyšuje riziko toxických účinků. V případě, že je podání kodeinu nevyhnutelné, je doporučena redukce dávky. Nicméně z hlediska bezpečnosti je preferováno se podávání kodeinu u pacientů s poruchou renálních funkcí zcela vyvarovat [14].

Analgetický účinek kodeinu může být u jedinců s poruchou funkce jater obtížně předvídatelný [15]. Byly prokázány hepatotoxické účinky kodeinu, včetně poškození jaterní DNA a aktivace kaspázové dráhy, a to v důsledku snížené antioxidační kapacity jater, zvýšené produkce volných radikálů a TNF- α . V případě jaterního selhání nebo hepatorenálního syndromu je akumulace aktivních metabolitů kodeinu spojena se zvýšeným rizikem dechové deprese, a proto se jeho podávání v těchto případech nedoporučuje [15, 16, 27, 28].

Dihydrokodein

Tato látka vykazuje pravděpodobně podobný eliminační mechanismus jako kodein. Farmakokinetické vlastnosti tohoto léčiva nebyly dosud podrobněji studovány, a proto se jeho použití v kontextu renálního selhání nedoporučuje. V současnosti neexistují relevantní důkazy, které by podporovaly jeho bezpečné použití u pacientů s poruchou jaterních funkcí. Z těchto důvodů nelze toto léčivo doporučit k použití u pacientů s HRS [15, 28].

Hydromorfon

Hydromorfon je vysoce účinný semisyntetický opioidní derivát, který vzniká metabolizací hydrokodonu přes CYP2D6. V porovnání s morfinem vykazuje 3–5násobně silnější analgetický efekt [17]. Má nízkou perorální biologickou dostupnost v důsledku výrazného metabolismu při prvním průchodu játry [15].

Stejně jako morfin i hydromorfon podléhá glukuronidaci, která je zprostředkována enzymem UGT2B7. Hlavním produktem glukuronidace je hydromorfon-3-glukuronid (H3G), který tvoří 98 % všech metabolitů [15, 17, 18]. Enzymatický systém cytochromu P450 odbourává hydromorfon jen minimálně, jeho podíl na metabolismu hydromorfonu činí pouhých 2 %. Proto má hydromorfon na rozdíl od některých jiných opioidů, jako je např. petidin, jen velmi nízký potenciál pro lékové interakce. Vedlejší metabolity jako dihydromorfon, dihydroisomorfon a norhydromorfon sice mají srovnatelnou analgetickou aktivitu s morfinem, ale vzhledem k jejich velmi malému množství v organismu nemají prakticky žádný klinicky významný efekt [17].

Z hlediska bezpečnosti představuje problém právě hlavní metabolit H3G, který je výrazně neurotoxický. Jeho schopnost vyvolávat neuroexcitaci je srovnatelná, ne-li vyšší než u M3G [14, 17, 18]. Hydromorfon-3-glukuronid, podobně jako M3G, snižuje analgetický účinek hydromorfonu. Dlouhodobé užívání hydromorfonu nebo snížená renální funkce, vede ke kumulaci H3G. Ve zvýšené míře tak dochází k rozvoji tolerance a alodynii [17].

Plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase je u pacientů se středním selháním ledvin dvojnásobná a u pacientů s těžkým selháním ledvin se zvyšuje až čtyřnásobně. To naznačuje, že u pacientů s nedostatečnou funkcí ledvin může být vhodnější zahájit léčbu hydromorfonem nižšími dávkami nebo s delšími intervaly mezi dávkami. Při podávání opakovaných dávek hydromorfonu je u pacientů s poruchou funkce ledvin vhodné začít s nižší dávkou nebo prodlouženým dávkovacím intervalem [14].

Při závažném onemocnění jater by počáteční dávka obou léků měla být snížena na 50 % standardní dávky; v méně pokročilých stádiích může být vhodné prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami [16, 27].

U pacientů se středně těžkým poškozením jater bylo po podání jednorázové perorální dávky hydromorfonu s okamžitým uvolňováním zaznamenáno čtyřnásobné zvýšení jeho maximální koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou (AUC). Toto zvýšení je pravděpodobně způsobeno snížením jaterního metabolismu. Biologický poločas hydromorfonu však zůstává stejný jako u zdravých jedinců. U těchto pacientů je proto nutné snížit celkovou denní dávku hydromorfonu. U těžkého jaterního poškození může navíc dojít k prodloužení poločasu eliminace hydromorfonu, což může zvyšovat riziko nežádoucích účinků, frekvence podávání by měla v tomto případě snížena [15, 16,].

U pacientů s HRS je podávání hydromorfonu kontraindikováno, neboť při jaterní dysfunkci dochází k omezení jeho metabolismu a při renálním poškození se kumuluje neurotoxický H3G [15,].

Petidin

Petidin je syntetické opioidní analgetikum, jehož afinita k μ -opioidním receptorům je 300krát nižší než u morfinu. Je podáván orálně nebo parenterálně [16, 17]. Petidin se metabolizuje převážně v játrech. Primárním produktem jeho biotransformace je norpetidin, který vzniká cestou N-demetylace. Tento proces je především zprostředkován enzymem CYP3A4, dále se na něm podílí i enzymy CYP2C19 a CYP2B6 [16, 15, 17, 25, 30]. Jeho dalším metabolitem je petidinová kyselina, která vzniká hydrolýzou, a to prostřednictvím enzymů CYP2B6 a CYP3A4 [15].

Norpetidin je problematický svými neurotoxickými a halucinogenními účinky přičemž vykazuje jen velmi malý analgetický efekt [17, 25, 30]. Podílí se však z více než 50 % na analgetickém účinku petidinu [15, 16]. Jeho neurotoxický potenciál je významně umocněn při snížené renální clearance, kdy dochází k výrazné kumulaci norpetidinu v organismu. Zpomalené vylučování tohoto metabolitu v kombinaci s jeho dlouhým biologickým poločasem, který činí přibližně 20 hodin, představuje velké riziko [14, 17, 16]. Je vylučován převážně ledvinami ve formě glukuronidů [15, 16, 21, 30]. Meperidin by neměl být podáván pacientům s renální insuficiencí [14].

Jako významný substrát CYP3A4 má petidin na úrovni metabolismu vysoký interakční potenciál. Současné podávání látek indukujících CYP3A4 urychluje a zvyšuje

tvorbu norpetidinu, což zhoršuje projevy nežádoucích účinků a snižuje analgetickou účinnost mateřské látky [17].

U pacientů s jaterní cirhózou dochází k významnému narušení farmakokinetiky petidinu, a to i v případě, že není přítomno renální selhání. Při opakovaném podávání tohoto léčiva dochází ke snížené clearance a zároveň ke zvýšení jeho biologické dostupnosti, což může vést ke kumulaci účinné látky a jejích metabolitů. I přes sníženou produkci metabolitů u těchto pacientů dochází ke kumulaci a zvýšení toxicity. Nejčastějším nežádoucím účinkem je neurotoxicita. Závažné neurologické projevy mohou nastat i při relativně nízkých dávkách. Biologický poločas petidinu se u těchto pacientů prodlužuje na 15–30 hodin, což zvyšuje riziko vzniku jaterní encefalopatie. Z uvedených důvodů je podávání petidinu u osob s poruchou jaterních nebo renálních funkcí kontraindikováno [15, 16, 21, 25, 27, 30].

Současné podávání s inhibitory MAO je kontraindikováno, protože může vést k hyperpyrexii, deliriu, záchvatům, útlumu dýchání a těžké neurotoxicitě [15].

Tramadol

Tramadol je k dispozici v podobě tablet, čípků, kapek nebo injekcí [16]. Podobně jako kodein musí být tramadol (Obr. 10) pro plný rozvoj své analgetické aktivity přeměněn na aktivní metabolit O-desmetyltramadol (M1). Tento proces zajišťuje enzym CYP2D6. O-desmetyltramadol je následně vylučován ledvinami. Analgetický účinek tramadolu i M1 je zprostředkován jak vazbou na μ -opioidní receptory, tak i neopioidními mechanismy, konkrétně inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Tramadol vykazuje nižší míru sedace a dechové deprese a zároveň menší potenciál pro vznik tolerance ve srovnání s jinými opioidy. Užívání tohoto léčiva bývá častěji spojováno s nevolností, což je připisováno jeho schopnosti zvyšovat hladinu serotoninu [15, 16, 17, 27, 30].

Metabolit M1 se váže na μ -opioidní receptory s vyšší afinitou než samotný tramadol a má tak výrazně silnější analgetický účinek. Naopak původní látka, tedy tramadol, účinněji inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, což přispívá k jeho analgetickému účinku non-opioidní cestou [17, 18].

Funkce CYP2D6 je zásadní pro správné působení tramadolu. U pacientů, kteří mají geneticky podmíněnou sníženou aktivitu tohoto enzymu (tzv. pomalí

metabolizátoři), nebo u těch, kteří užívají inhibitory CYP2D6 dochází k výraznému snížení tvorby aktivního metabolitu M1. Výsledkem je slabší analgetická odpověď a nižší účinnost tramadolu [16, 17, 18].

U jedinců s ultrarychlým metabolismem nebo při současném podávání induktorů CYP2D6 může dojít ke zvýšení analgetického účinku tramadolu. Může se tak stát i v případě, že je snížena renální clearance, kdy M1 není dostatečně vylučován a kumuluje se v těle. Zároveň roste riziko nežádoucích účinků, které jsou pro opioidy typické, tedy obstrukce, nauzea, pruritus nebo útlum dechového centra [17].

Tramadol je rovněž spojován s rizikem rozvoje serotoninového syndromu. Toto riziko je zvýšené zejména při kombinaci tramadolu s dalšími léky ovlivňujícími serotoninergní systém. Mezi rizikové skupiny léčiv patří selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), dále inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrelinu, a také tricyklická antidepresiva (TCA). Na základě lékových interakcí s SSRI a TCA se také snižuje práh pro vznik epileptických záchvatů. V případě kombinace těchto látek s tramadolem je nutná zvýšená obezřetnost [15, 17, 25, 21].

Analgetický účinek tramadolu může být ovlivněn i při současném podávání léků ze skupiny 5-HT₃ antagonistů, jako je ondansetron nebo granisetron. Tyto látky se často používají k prevenci nevolnosti a zvracení po operacích, ale jejich bloádou spinálních 5-HT₃ receptorů mohou snižovat účinnost non-opioidní složky analgezie tramadolu. Proto by setrony neměly být preferovaným antiemetikem u pacientů, kteří užívají tramadol [17].

V rámci volby pro léčbu bolesti u pacientů s cirhózou, je vhodnější se tramadolu vyhýbat. Snížená produkce a přítomnost aktivních metabolitů, může vést při jeho podávání k nepředvídatelnému efektu. U nemocných s dobře kompenzovanou cirhózou však může být jeho podání zváženo za pečlivého sledování klinického stavu, a to ve snížené dávce dvacet pět mg, která je indikována každých osm hodin, ale pouze po omezenou dobu [27,].

U nemocných s HRS je možné tramadol podávat za předpokladu úpravy dávkovacího režimu a důsledného sledování možných nežádoucích účinků. Vhodné je zahájit léčbu dávkou 50 mg každých 12 hodin a zvážovat prodloužení intervalů mezi jednotlivými dávkami [15].

Oxykodon

Oxykodon je silné semi-syntetické opioidní analgetikum působí na μ a kappa receptory, které se v organismu biotransformuje především prostřednictvím CYP3A4 na noroxykodon. V menší míře je oxykodon metabolizován také enzymem CYP2D6, a to na oxymorfon. Oba tyto metabolity mají analgetickou aktivitu [15, 16, 17, 18, 27]. Oxykodon podléhá kinetice nultého řádu, kdy je eliminováno konstantní množství léčiva nezávisle na jeho koncentraci [15].

Hlavní metabolit noroxykodon má přibližně 3–4krát slabší opioidní účinek než oxykodon. Naopak oxymorfon je asi stonásobně silnější analgetikum. Nicméně, vzhledem k omezené roli enzymu CYP2D6 v metabolismu oxykodonu, dosahuje oxymorfon pouze velmi nízkých plazmatických hladin, jeho klinický přínos k analgezii je tak považován za klinicky nevýznamný. Hlavní odpovědnost za analgetický účinek nese samotný oxykodon jako mateřská látka, vliv jeho metabolitů je minimální [17].

Na farmakokinetiku oxykodonu má významný vliv současné podávání léků, které ovlivňují aktivitu CYP3A4. Inhibitory tohoto enzymu zpomalují metabolismus oxykodonu. To vede ke zvýšené koncentraci nezměněné účinné látky v organismu, což může zesílit její analgetický účinek, ale zároveň i riziko nežádoucích účinků. Naopak léky, které CYP3A4 indukují, urychlují odbourávání oxykodonu. Tím dochází ke snížení jeho hladiny v krvi a oslabení jeho analgetického účinku [17].

Genetická variabilita enzymu CYP2D6 není považována za klinicky významnou. Rovněž interakce s jeho inhibitory nebo induktory nemají výrazný dopad na účinnost léčby oxykodonem [17].

Zhoršená jaterní funkce může výrazně změnit farmakokinetiku i účinnost oxykodonu. Při chronickém jaterním onemocnění může dojít ke snížení jaterního průtoku krve a ke snížení aktivity oxidačních enzymů, což zpomaluje metabolismus oxykodonu. Výsledkem je vyšší systémová expozice účinné látky a riziko její kumulace [15]. U pacientů s těžkým jaterním selháním se maximální plazmatická koncentrace oxykodonu zvyšuje přibližně o 40 %, zatímco jeho eliminační poločas se může prodloužit až na 24 hodin (průměrně 14 hodin oproti běžným 3,5 hodinám). Z těchto důvodů je doporučeno zahájit léčbu sníženými dávkami (30–50 % běžné počáteční dávky) a podávat je v delších časových intervalech, aby se předešlo

nežádoucím účinkům a bylo možné titrovat dávku podle odpovědi pacienta [15, 16, 27,].

U pacientů s poruchou renálních funkcí dochází k prodloužení biologického poločasu oxykodonu a k výraznému omezení vylučování jeho metabolitů. Při podávání standardních dávek oxykodonu může renální insuficience zvyšovat riziko toxicity CNS a sedace. Při renálním selhání dochází k hromadění jak mateřské látky, tak jejích aktivních metabolitů, zejména oxymorfonu, protože se vylučují převážně ledvinami. Oxykodon je v tomto případě považován za lék druhé volby. Je nutné přistoupit k úpravě dávkování a pečlivému klinickému sledování [14, 15].

Ať už v případě jaterního či renálního onemocnění by maximální denní dávka neměla přesáhnout 20 mg. Podávání oxykodonu ve formě s prodlouženým uvolňováním je vzhledem k riziku kumulace u pacientů s HRS kontraindikováno [15].

Nalbufin

Nalbufin je opioidní analgetikum působící jako agonista na kappa receptorech a zároveň jako antagonist na μ -receptorech. Analgetické účinky vyvolává tedy aktivací kappa receptorů. Ve srovnání s jinými opioidy je jeho výhodou nižší výskyt nežádoucích účinků, jako jsou nauzea, pruritus a respirační deprese. Podává se intravenózně, intramuskulárně, nebo subkutánně. Má rychlý nástup účinku, přibližně do 15 minut. Nalbufin je metabolizován v játrech a vylučován převážně ledvinami. Obvyklá doporučená dávka pro dospělého činí 10 mg na 70 kg hmotnosti [15].

Mezi jeho možné nežádoucí účinky patří například útlum CNS, zmatenost, hypotenze, kolapsové stavy, gastrointestinální obtíže nebo dušnost. Vzhledem k jaterní metabolizaci je vhodné upravit dávkování u pacientů s jaterní dysfunkcí. Aktuálně však neexistuje dostatek dat, která by umožnila bezpečné doporučení nalbufinu pro pacienty s HRS [15].

5.4.1.1.2 Neaktivní metabolity opioidů

Fentanyl

Fentanyl je silně lipofilní narkotické analgetikum, jehož účinek po intravenózním podání nastupuje velmi rychle, obvykle během 2 až 4 minut. Má přibližně 80–100krát silnější analgetický účinek než morfin. Přibližně 85 % fentanylu se váže na plazmatické bílkoviny [15, 16, 27, 25]. V organismu dochází k jeho rozsáhlému odbourávání v játrech, přičemž asi 60 % podané dávky podléhá first pass efektu. V játrech se fentanyl přeměňuje, především přes CYP3A4, na neaktivní metabolity [4-N-(N-propionylanilo)piperidiny a 4-N-(N-hydroxypropionylanilo)piperidiny], které jsou následně vylučovány ledvinami. Metabolismus v játrech probíhá cestou hydroxylace a dealkylace [14, 15, 16, 20, 27]. Z 99 % je metabolizován na norfentanyl [14]. Trvání účinku fentanylu je relativně krátké a závisí na jeho koncentraci v plazmě. Při opakovaném podávání dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace, což vede k prodloužení jeho účinku. Vzniklé metabolity se mohou v těle hromadit, ale zůstávají neaktivní a nevykazují známky toxicity [15].

Fentanyl patří mezi látky s vysokým extrakčním poměrem [15, 20]. V játrech je eliminován prostřednictvím esterové hydrolýzy. Při dostatečném průtoku krve játry tak může docházet k jeho efektivnímu odbourávání i při nižší enzymatické aktivitě. Méně než 8 % fentanylu je z těla vyloučeno ledvinami v nezměněné formě [16, 20].

Pacienti se středně těžkou až těžkou urémií mají sníženou clearance fentanylu, což může vést k jeho akumulaci v organismu a následné pooperační respirační depresi v důsledku zpomaleného vylučování. Na základě omezeného počtu kazuistik a dostupných farmakokinetických dat se předpokládá, že fentanyl lze při pečlivém monitorování životních funkcí podávat v běžných dávkách i pacientům s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí [14].

U pacientů s jaterním selháním se farmakokinetika fenylypyridinových opioidů, mezi které patří fentanyl, sufentanil a remifentanil, významně nemění. Přesto však tyto látky mohou představovat riziko vzniku jaterní encefalopatie, zejména u jedinců s pokročilým jaterním poškozením [16, 25].

Fentanyl je vhodnou možností i pro pacienty s cirhózou a poruchou funkce ledvin. U pacientů s hepatorenálním syndromem není nutné upravovat dávku při jednorázovém bolusovém podání. V případě použití transdermální náplasti se však

doporučuje začít pouze s 50 % obvyklé počáteční dávky. Transdermální náplasti jsou účinné díky nízké molekulové hmotnosti fentanylu a jeho vysoké lipofilitě, což umožňuje snadné vstřebávání kůží a rychlý průnik hematoencefalickou bariérou [20, 27].

Při opakovaném podání, kontinuální infuzi nebo podání vyšších dávek může docházet k akumulaci fentanylu a prodloužení jeho farmakologického účinku. Z tohoto důvodu je při jeho podávání nezbytná zvýšená opatrnost [15].

Sufentanil

Sufentanil je lipofilní syntetický opioid s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny, který je rozsáhle metabolizován v játrech. Je odbouráván prostřednictvím N-dealkylace, oxidační deetylce, demetylace a aromatické hydroxylace. Nevytváří se aktivní metabolity, a proto není potřeba upravovat dávkování ani při zhoršené funkci ledvin. Sufentanil má rychlý nástup účinku a po podání bolusové dávky dochází k prudkému zvýšení jeho plazmatických koncentrací. Eliminace sufentanilu probíhá taktéž velmi rychle [15].

U pacientů trpících jaterní cirhózou nebyly při jednorázovém podání sufentanilu zaznamenány zásadní odchylky ve farmakokinetických parametrech ve srovnání se zdravými jedinci. Nicméně při opakovaném nebo kontinuálním podávání může dojít ke změnám v distribuci a délce účinku léčiva, a to zejména v důsledku snížené koncentrace plazmatických bílkovin, na které se sufentanil běžně váže. Nižší hladiny albuminu a dalších transportních proteinů mohou vést k vyššímu podílu volné frakce účinné látky, což může prodloužit její farmakodynamický účinek [15, 16].

Pacienti s hepatorenálním syndromem mohou užívat sufentanil jak ve formě jednorázové dávky, tak i infuzí. V případě infuzního podání je ale nutné pacienty pečlivě monitorovat [15].

Remifentanil

Remifentanil je syntetický opioid s velmi krátkým účinkem a silným agonistickým působením na μ -opioidní receptory. Aplikuje se výhradně intravenózně. Na rozdíl od většiny opioidních analgetik nepodléhá hepatálnímu metabolismu. Jeho struktura obsahuje esterovou vazbu, která je příčinou rychlé hydrolýzy krevními

a tkáňovými esterázami. Tento reakční mechanismus zajišťuje vysokou clearance, rychlou eliminaci a velmi rychlé odeznění účinku, a to je prakticky nezávislé na dávce nebo délce podávání infuze [15, 16].

Farmakokinetické vlastnosti remifentanilu zůstávají stabilní i u pacientů s poruchou funkce jater či ledvin. Clearance a eliminace remifentanilu se nemění ani při závažných jaterních onemocněních nebo u pacientů po transplantaci jater. Rovněž při renálním selhání zůstává farmakokinetika samotného remifentanilu zachována. Biologický poločas jeho metabolitů může být však mírně prodloužen. Tyto metabolity jsou farmakologicky neaktivní, a tudíž nepředstavují klinicky významné riziko [15, 16].

Remifentanil je považován za bezpečné analgetikum pro pacienty s poruchou funkce ledvin i jater. Z tohoto důvodu se doporučuje jeho použití ve standardních dávkách také u pacientů s HRS [15, 16].

Buprenorfin

Buprenorfin je semisyntetický opioid, který se kromě léčby bolesti používá také k léčbě abstinčních příznaků při závislosti na heroinu a dalších opioidech [16]. Vyznačuje se vysokou lipofilitou a výraznou vazbou na plazmatické bílkoviny. Váže zejména na alfa- a beta-globuliny [15, 27]. Působí jako parciální agonista μ -opioidních receptorech, a zároveň i jako slabý antagonist κ - a δ -opioidních receptorů. Přestože vykazuje vysokou afinitu k těmto receptorům, jeho vnitřní aktivita nedosahuje úrovně plných agonistů. Vysoká afinita k μ -receptorům se projevuje silnou vazbou a pomalou disociací, což vede k postupnému odeznívání farmakologického účinku. K prodloužení trvání účinku přispívá rovněž enterohepatální cirkulace, mechanismus zahrnující reabsorpci léčiva ze střeva po jeho biliární exkreci [15, 16, 17].

Buprenorfin podléhá extenzivnímu first-pass efektu při průchodu játry, během něhož dochází k biotransformaci až 90 % absorbovaného léčiva [15, 17]. Z tohoto důvodu není perorální podání příliš vhodné. Enterohepatální cirkulace se proto z klinického hlediska nejeví jako významný faktor prodlužující analgetický účinek. Nejvyšší biologické dostupnosti je dosaženo při transdermálním podání [15]. Současné výzkumy naznačují, že buprenorfin vykazuje profil plného agonisty v kontextu antinocicepce, avšak působí jako parciální agonista ve vztahu k respirační depresi. Tento farmakologický profil umožňuje dosažení adekvátní analgezie s relativně nízkým

rizikem respirační inhibice, která je charakteristická pro jiné opioidní analgetika. Buprenorfin se vyznačuje tzv. stropovým efektem, což znamená, že po dosažení určité dávky nedochází k dalšímu zvyšování jeho účinku [17].

Primárním metabolitem buprenorfinu je norbuprenorfin, který vzniká enzymatickou N-dealkylací katalyzovanou cytochromem CYP3A4 a CYP2C8 [15, 16, 17]. Norbuprenorfin vykazuje srovnatelnou afinitu k μ -opioidním receptorům jako morfin, avšak jeho analgetická účinnost je přibližně padesátkrát nižší, což je způsobeno především jeho omezenou schopností proniknout přes hematoencefalickou bariéru. Z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu. V kontextu respirační deprese je však přibližně desetinásobně potentnější než buprenorfin, což je připisováno jeho vyšší afinitě k μ -opioidním receptorům v plicní tkáni [17].

Buprenorfin i jeho hlavní metabolit norbuprenorfin jsou následně v rámci metabolismu konjugovány s kyselinou glukuronovou, a to pomocí enzymů UGT1A1, UGT2B7 a UGT1A3. Vznikají buprenorfin-3-glukuronid a norbuprenorfin-3-glukuronid [17, 25, 30].

Eliminace buprenorfinu z organismu probíhá převážně biliární cestou. V průběhu 4 až 6 dnů je vyloučeno 60–70 % podané dávky, a to ve formě v nezměněné látky nebo konjugovaných metabolitů. U pacientů trpících těžkou cholestázou dochází ke snížení clearance látek metabolizovaných v játrech. Tento stav tudíž může výrazně ovlivnit farmakokinetiku buprenorfinu [15, 16, 17, 21].

Renální exkrece představuje minoritní cestu eliminace, přičemž močí se vylučuje přibližně 10–30 % buprenorfinu, primárně ve formě konjugovaných metabolitů [15, 17, 25, 30].

Metabolismus buprenorfinu může být ovlivněn prostřednictvím interakcí na úrovni CYP3A4 [15, 17].

U pacientů s již existujícím jaterním onemocněním byly při užívání buprenorfinu zaznamenány případy výskytu hepatitidy. Jedna ze studií tvrdí, že u pacientů v terminálních stádiích onemocnění s postupujícím jaterním selháním lze aplikovat i vyšší dávky buprenorfinu. [15, 16]. Dosud však chybějí přesvědčivá klinická data, která by umožnila s jistotou určit, zda je při jaterní dysfunkci nezbytná úprava dávkování buprenorfinu, či zda jeho farmakokinetika zůstává zachována [15, 17].

Při snížené funkci ledvin je metabolismus buprenorfinu ovlivněn jen minimálně, a jeho podávání je proto považováno za bezpečné i u pacientů s renálním poškozením. Pokud je GFR nižší než 10 ml/min, doporučuje se snížení dávky o 50 % [15, 17].

Z důvodů nedostatku informací v rámci vlivu jaterní dysfunkce se na metabolismu buprenorfinu, se jeho podávání u pacientů s hepatorenálním syndromem nedoporučuje [15, 17].

Metadon

Metadon je metabolizován v játrech enzymy CYP3A4 a CYP1A2, a proto dochází u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí ke snížení jeho clearance [15, 16, 20]. Po přeměně na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány močí i stolicí. Používá se k léčbě silné bolesti, při detoxikaci a jako dočasná léčba závislosti na opioidech [14, 15]. Metadon se nejčastěji podává perorálně, přičemž jeho biologický poločas je značně variabilní a pohybuje se v rozmezí přibližně 8 až 60 hodin. Analgetický účinek se po první dávce obvykle dostavuje během 2 až 6 hodin a při opakovaném podávání se prodlužuje na 3 až 6 hodin [15].

Metadon se vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny. U pacientů, kteří trpí hypoalbuminemií, je proto nutná redukce dávky. Je velmi dobře tolerován pacienty s jaterním poškozením, protože při jeho biotransformaci nevznikají toxické metabolity [15, 16, 25].

Jelikož ledviny nehrají významnou roli v jeho eliminaci, lze metadon bezpečně podávat i pacientům s renální insuficiencí. Pokud eGFR klesne pod 10 ml/min je doporučeno začít terapii s nižší dávkou a postupně ji titrovat až do okamžiku dosažení uspokojivého analgetického efektu [14, 15].

Při podávání běžných a pravidelných dávek nedochází u osob s lehkou až střední jaterní nedostatečností k významným změnám v jeho účinku [16]. Použití metadonu jako analgetika u pacientů s jaterním onemocněním nebylo dosud dostatečně prozkoumáno [15,]. U pacientů s renální insuficiencí se farmakokinetický profil metadonu jeví jako relativně neměnný, což naznačuje, že jeho clearance by v přítomnosti HRS neměla být nijak významně omezena [15].

Navzdory těmto skutečnostem není metadon doporučován jako lék první volby pro léčbu bolesti u pacientů s jaterní dysfunkcí, a to zejména vzhledem k výrazné

interindividuální variabilitě ve farmakokinetice a dlouhému biologickému poločas. Dlouhý biologický poločas zvyšuje riziko akumulace metadonu, což limituje jeho využití v terapii bolesti u pokročilých jaterních onemocnění [15, 16,]. Metadon je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí. Jeho podání se nedoporučuje u pacientů s HRS typu 1. V případě pacientů s diagnózou HRS typu 2 je vyžadována zvýšená opatrnost [15].

Tapentadol

Analgetikum s dvojitým mechanismem účinku, tapentadol (Obr. 18), se v posledních letech stále častěji používá k léčbě středně silné až silné akutní bolesti, neuropatické i chronické bolesti. Jeho účinek je založen na kombinaci agonistického působení na μ -opioidní receptory a inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu [15, 20].

Metabolismus tapentadolu probíhá převážně v játrech prostřednictvím konjugačních reakcí. Hlavní cestou biotransformace je glukuronidace, při níž vzniká primární metabolit tapentadol-O-glukuronid, jenž představuje přibližně 55 % všech metabolitů. Další významný podíl připadá na tapentadol sulfát, který tvoří zhruba 15 % metabolických produktů. Oba tyto metabolity jsou farmakologicky neaktivní, tedy nevyvolávají žádný analgetický účinek [15, 20].

V menší míře je tapentadol metabolizován oxidativní cestou za účasti jaterních enzymů cytochromu P450, konkrétně izoenzymů CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Tyto enzymy přeměňují tapentadol na N-desmethyl tapentadol a hydroxyltapentadol, které následně rovněž podléhají konjugaci. Ani tyto sekundární metabolity nevykazují analgetickou aktivitu [15].

Eliminace tapentadolu z organismu probíhá v souladu s kinetikou prvního řádu, tedy rychlost eliminace je úměrná koncentraci léčiva v organismu. K vylučování dochází téměř výhradně renální cestou – přibližně 69 % látky je vylučováno ve formě konjugovaných metabolitů, 27 % jako jiné metabolity a pouze 3 % tapentadolu se vylučují v nezměněné formě. Biologický poločas tapentadolu po perorálním podání činí přibližně 4 hodiny. Celková plazmatická clearance dosahuje hodnoty kolem 1530 ± 177 ml/min. U pacientů s poruchou jaterních funkcí nebo při hemodialýze může dojít k prodloužení eliminačního poločasu [15].

Tapentadol je dostupný ve formě perorálních tablet v síle 50 mg, 75 mg a 100 mg. Obvyklé doporučené dávkování činí 75 mg dvakrát denně. V případech potřeby lze dávkování upravit až na maximální denní dávku 650 mg, rozdělenou do jednotlivých dávek v intervalech po 4 až 6 hodinách [15].

Podávání tapentadolu je kontraindikováno u pacientů s akutním renálním selháním nebo těžkou chronickou jaterní insuficiencí, neboť u těchto jedinců hrozí riziko kumulace léčiva a jeho metabolitů. U starších pacientů a osob s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí je třeba zvážit úpravu dávkování, přičemž se doporučuje zahájit léčbu sníženou dávkou a průběžně monitorovat klinický stav [15].

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s HRS. Pro tuto specifickou populaci nejsou v současnosti k dispozici dostatečné klinické údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti tapentadolu. Z tohoto důvodu se jeho podávání nedoporučuje. V případech lehké jaterní dysfunkce může být tapentadol použit s opatrností, zatímco u pacientů se středně závažnou chronickou jaterní insuficiencí je vhodné zahájit léčbu nižšími dávkami a dále postupovat individuálně dle klinické odpovědi [15].

5.5 Renální poškození a účinnost a bezpečnost

Až třetina pacientů s poruchou renálních funkcí, definovanou jako clearance kreatininu nižší než 50 ml/min, užívá opioidní analgetika k úlevě od bolesti. Podávání opioidů této skupině pacientů představuje terapeutickou výzvu, neboť je nutné zajistit dostatečnou analgezii bez zvýšeného rizika toxicity. Riziko předávkování vyplývá ze zhoršené funkce ledvin, která může vést ke kumulaci mateřské látky nebo jejích metabolitů. Ačkoli většina opioidů nepodléhá primárně renální exkreci, eliminace jejich hydrofilních metabolitů, ať už aktivních, nebo toxických, je závislá právě na funkci ledvin [14, 17, 31, 32].

Mezi opioidy, které jsou považovány za nejbezpečnější pro použití u pacientů s různými stupni renálního selhání, patří buprenorfin, fentanyl a sufentanil. Tyto látky se totiž metabolizují především v játrech a neprodukují aktivní ani toxické metabolity, které by byly vylučovány ledvinami. Bezpečnou volbou je také oxykodon, přestože v játrech podléhá biotransformaci na aktivní metabolit oxymorfon. Jeho množství je velmi malé a klinicky nevýznamné. Užívání těchto opioidů při renálním selhání nevyžaduje úpravu dávek [17, 21, 26, 32].

Naopak je třeba zvýšené opatrnosti při použití opioidů, jako jsou kodein, hydromorfon, metadon, morfin a tramadol. Tyto látky totiž tvoří aktivní nebo toxické metabolity, které se vylučují převážně ledvinami. Při snížené GFR dochází k jejich kumulaci v organismu, což může vést k prohloubení účinku, zvýšenému riziku respirační deprese, neurologických komplikací nebo jiným nežádoucím účinkům.

U těchto opioidů je proto třeba snížit dávku podle stupně renální dysfunkce nebo prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami [17, 31, 32].

Při renální eliminaci aktivních a toxických metabolitů představuje riziko například M3G u morfinu, který je spojován s neurotoxickými projevy, jako jsou agitace, halucinace, myoklony a křeče. Tyto projevy nejsou vázány na opioidní receptory, a nelze je tedy ovlivnit klasickými antagonisty [31, 32].

U morfinu, může docházet k opožděnému odeznění účinku i po ukončení léčby nebo po dialýze. To je způsobeno činností jeho aktivního metabolitu M6G, zejména jeho pomalým přechodem z centrálního nervového systému zpět do krevní cirkulace. Tento jev se uplatňuje například při pomalém buzení pacienta dlouhodobě sedovaného morfinem a může vést i k pozdnímu návratu sedace nebo depresi dechu

i po aplikaci několika málo dávek u pacientů léčených krátkodobě pro akutní pooperační bolest [32].

Správná volba opioidního analgetika a jeho dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin je klíčová pro minimalizaci rizika toxicity, zachování účinnosti a zajištění bezpečné analgezie. Z klinických doporučení rovněž vyplývá nutnost pravidelného monitorování GFR a neurologického stavu [17, 31, 32].

Přehled doporučených opioidních analgetik zobrazuje Tabulka 6 a Tabulka 7.

Tabulka 6: Doporučení při použití opioidů u renální dysfunkce

převzato z [14] a modifikováno [15, 16, 17, 26, 33]

Léčivo	Míra vhodnosti	Dávkování a sledování	Důvody pro omezení či doporučení
buprenorfin	Vhodné	Redukce dávky o 50 % při eGRF nižší než 10ml/min	Farmakokinetika ovlivněna minimálně
metadon	Vhodné jako alternativa	Bez nutnosti úpravy dávky, ale stále vyžaduje dohled	Metabolity jsou neaktivní, riziko kumulace nízké
fentanyl	Poměrně bezpečné	Doporučuje se nižší dávkování a dlouhodobé sledování	Neobsahuje aktivní metabolity, nízké riziko nežádoucích účinků
remifentanil	Vhodné	Standartní dávkování	Stabilní farmakokinetika
hydromorfon	Opatrně použitelné	Doporučeno individuální dávkování, sledování neurologických příznaků	Riziko neurotoxicity v důsledku akumulace metabolitu 3-glukuronidu
oxykodon	Omezené použití	Možné použití pod dohledem, dávku je třeba případně upravit	Látka i její metabolity se mohou kumulovat a ovlivnit CNS
tramadol	Omezené použití	Prodloužit dávkové intervaly (po 12 hod), snížit max. denní dávku na 200 mg vhodné sledování hladin, KI pod 10 ml/ min eGFR	Kumulace léčiva a jeho metabolite, vysoké riziko nežádoucích účinků
morfin	Pouze s velkou opatrností	Úprava dávky dle stavu ledvin, nutné sledování účinků	Aktivní metabolity se mohou hromadit a zesilovat účinky i toxicitu
kodein	Nevhodné	Nepodávat	Vysoké riziko nežádoucích účinků z důvodu hromadění metabolitů
tapentadol	Není doporučeno	Nepodávat při AKI	Kumulace léčiva a jeho metabolitů
petidin	Není doporučeno	Nepodávat	Riziko toxických reakcí kvůli hromadění metabolitů

Tabulka 7: Přehled konkrétních dávkovacích doporučení opioidů při použití u pacientů s renální dysfunkcí

převzato z [14] a modifikováno [15, 29, 33 – 52].

Opioid	GFR > 50	GFR 10 - 50	GFR<10
buprenorfin	100	100	50
metadon	100	100	50 - 75
fentanyl	100	75 - 100	50
remifentanil	100	100	100
hydromorfon	50 - 100	50	25
oxykodon	100	50	x
tramadol*	100	100 (nad 30 GFR)	x
morfin	100	50 - 75	25 - 50
kodein	100	50 - 75, x pod 15 GFR	x
tapentadol	100	x pod 30 GFR	x
petidin	x	x	50**

*Hodnoty vyjadřují % standardní dávky v závislosti na glomerulární filtraci (GFR, ml/min), x-nedoporučuje se, *dle českých SPC se při nezávažné poruše ledvin doporučuje prodloužení intervalu mezi dávkami, **dle českého SPC, v literatuře ale jinak není doporučováno.*

5.5.1 Opioidy u pacientů na dialýze

U pacientů s terminálním selháním ledvin, kteří podstupují hemodialýzu, představuje podávání opioidních analgetik zvláštní terapeutickou výzvu. Dialýza může ovlivnit farmakokinetiku jak samotných léčiv, tak jejich metabolitů, což má přímý dopad na účinnost a bezpečnost léčby. Míra odstranění opioidů během dialýzy závisí na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, jako jsou rozpustnost ve vodě, molekulová hmotnost, vazba na plazmatické bílkoviny a distribuční objem, a rovněž na technických parametrech samotné dialyzační procedury [14, 32].

Některé opioidy a jejich metabolity jsou během dialýzy efektivně odstraňovány, což může vést ke snížení analgetického účinku a vzniku tzv. rebound bolesti po ukončení dialýzy. Naopak jiné látky nejsou dostatečně dialyzovatelné, což zvyšuje riziko jejich akumulace a rozvoje toxicity, zejména u opakovaného podávání. Důsledná volba vhodného opioidního analgetika s ohledem na dialyzační parametry je proto nezbytná pro prevenci závažných nežádoucích účinků, jako jsou respirační deprese, neurotoxicita či křeče [14].

Za relativně bezpečné látky u dialyzovaných pacientů jsou považovány fentanyl a metadon. Fentanyl se sice obtížně odstraňuje dialýzou kvůli vysoké vazbě na plazmatické proteiny a velkému distribučnímu objemu, nicméně mateřská látka se metabolizuje v játrech a jeho metabolity jsou inaktivní. Podobně metadon, ačkoli není dialyzovatelný, neprodukuje aktivní ani toxické metabolity, a při správném monitorování může být použit bez nutnosti úpravy dávky po dialýze [14, 18, 32].

Naopak opioidy jako morfin a hydromorfon, přestože mohou být samotnou dialýzou částečně odstraněny, produkují metabolity (např. M6G a H3G), které se mezi dialýzami hromadí a mohou vyvolat závažné neurologické nebo respirační komplikace. Obzvláště rizikové je použití morfinu, u něhož může po dialýze docházet k návratu bolesti způsobenému rychlým poklesem plazmatické hladiny. Při hemodialýze totiž koncentrace opioidů v plazmě klesá rychleji, než probíhá jejich návrat z jiných tkání, především z centrálního nervového systému. Tento nesoulad může vést k dočasnému návratu bolesti po ukončení dialýzy [14, 32].

Oxykodon se kvůli nedostatku dostupných údajů o chování během dialýzy nedoporučuje. Kodein a petidin jsou pak zcela nevhodné, neboť se jejich toxické metabolity akumuluje a dialýzou nejsou efektivně odstraněny [14, 32].

Přehled vhodnosti jednotlivých opioidních analgetik u pacientů na dialýze je shrnut v následující tabulce (viz Tabulka 8).

Tabulka 8: Doporučené použití opioidů u pacientů na dialýze

převzato z [14] a modifikováno [29, 35, 39, 40, 41]

Léčivo	Míra vhodnosti	Dávkování a sledování	Důvody pro omezení či doporučení
buprenorfin	Vhodné	Úprava dávky není třeba	Žádný efekt dialýzy na léčivo
fentanyl	Vhodné s dohledem	Užívání možné, ale látka se špatně odstraňuje dialýzou	Metabolity jsou neaktivní, ale látka není efektivně dialyzována
metadon	Vhodné s dohledem	Lze použít, ale není dialyzovatelný – vyžaduje sledování	Bez aktivních metabolitů, ale riziko kumulace samotné látky
hydromorfon	Použitelné s opatrností	Možné použití, ale riziko kumulace metabolitů, nutné monitorování	Dialýza odstraní léčivo, ale metabolity se mohou hromadit
morfin	Možné, ale rizikové	Může být odstraněn dialýzou, ale hrozí efekt „rebound“ bolesti	Dialýza může odstranit látku i metabolity, ale riziko návratu bolesti po ukončení dialýzy
tramadol	Rozporuplné	Snížit dávku, vyhnout se podávání	Rozporuplné údaje o dialyzovatelnosti – dle SPC minimální odstranění, dle některých studií významné; riziko kumulace a toxicity
oxykodon	Nevhodné	Nejsou dostupná data o odstranění účinné látky ani metabolitů	Neexistují dostatečné údaje pro bezpečné použití
kodein	Nevhodné	Hrozí akumulace a toxické účinky	Akumulace látky i metabolitů způsobuje vedlejší účinky
petidin	Nevhodné	Nejsou dostupná data, ale známé riziko toxických metabolitů	Známé riziko křečí a dalších účinků kvůli metabolitům
tapentadol	Nevhodné	Data pro pacienty na dialýze nejsou dostupná	Pravděpodobně bude do určité míry dialyzován

5.6 Hepatální poškození a individualizace léčby opioidy

Opioidní analgetika patří mezi léčiva s vysokou hepatální clearance. Játra představují hlavní místo metabolismu opioidních analgetik, během něhož dochází k přeměně původních sloučenin na farmakologicky aktivní nebo inaktivní metabolity. U pacientů s jaterním selháním je tento proces narušen, což často vede k hromadění výchozí látky při opakovaném podávání léčiva [14, 16, 17, 21, 27, 30]. Klinicky významné změny v jejich farmakokinetice byly pozorovány především u závažnějších jaterních onemocnění, jako je jaterní cirhóza, cholestáza a stavy spojené s výraznými změnami hemodynamiky, například srdeční selhání nebo šokové stavy s jaterním selháním. V těchto případech dochází ke snížení jaterního průtoku krve, což zásadním způsobem omezuje schopnost jater eliminovat opioidy a zvyšuje jejich biologickou dostupnost po perorálním podání [16, 17].

Oproti tomu akutní poškození jater, jako jsou virové hepatitidy, toxické poškození, steatóza nebo jaterní metastázy, obvykle nevedou k významnému ovlivnění metabolismu opioidů, pokud nejsou doprovázeny strukturálními nebo perfuzními změnami jaterní tkáně [17].

Z hlediska biotransformačních cest jsou oxidační a další hepatocelulární procesy narušeny výrazněji než glukuronidace, která nevyžaduje enzymy lokalizované v hepatocytech. Většina opioidů podléhá oxidaci, avšak výjimku představuje morfin, jenž je primárně metabolizován cestou glukuronidace. U pacientů s jaterním selháním může docházet k jeho akumulaci, což bylo pozorováno i v klinické praxi. Podobné riziko hromadění metabolitů vykazuje také hydromorfon, je proto vhodné ho užívat s opatrností [14, 16, 21, 30].

Opioidy mají obecně vysoký extrakční koeficient v játrech, což znamená, že játra při průtoku krve dokážou extrahovat a metabolizovat značné množství účinné látky. V těchto případech je hlavním limitujícím faktorem pro clearance nikoliv enzymatická kapacita hepatocytů, ale právě jaterní perfuze (Tabulka 9). Snížený průtok krve játry tedy vede ke zpomalení eliminace opioidů a může způsobit jejich hromadění v organismu [17].

Tabulka 9: Míra vlivu jednotlivých faktorů na jaterní clearance léčiv podle úrovně extrakce

převzato a modifikováno z [17].

Stupeň extrakce	Průtok krve játry (Q)	Vnitřní jaterní clearance (CLi)	Volná frakce v plazmě
Vysoká (> 0,7)	+++	+	+ / 0*
Střední (0,3-0,7)	++	++	++
Nízká (< 0,3)	+ / 0	+++	+++

** neplatí při i.v. podání, +++ velmi silný vliv, ++ střední vliv, + mírný vliv, + / 0 minimální nebo žádný vliv*

Kromě farmakokinetických změn je u pacientů s jaterní cirhózou patrná i zvýšená citlivost centrálního nervového systému vůči opioidům. Změny propustnosti hematoencefalické bariéry vedou k vyššímu riziku sedace a rozvoje jaterní encefalopatie i při standardních dávkách [14, 30, 42].

Změny vnitřní jaterní clearance léčiv, tedy změny metabolické kapacity hepatocytů, a změny vazby na plazmatické bílkoviny hrají v tomto kontextu sekundární roli, ačkoliv mohou přispět k celkovému ovlivnění farmakokinetiky. Například snížená syntéza albuminu, běžná u chronického jaterního onemocnění, snižuje vazebnou kapacitu plazmy a vede ke zvýšené koncentraci volné frakce léčiva v plazmě [16, 17].

Na rozdíl od renálního poškození nejsou k dispozici snadno měřitelné biochemické markery, které by přesně odrážely míru poškození jater a jejich funkční rezervu. Z toho důvodu je doporučeno zahajovat léčbu opioidními analgetiky raději nižší dávkou, kterou je následně třeba individuálně titrovat dle klinické odpovědi pacienta [16, 17, 21, 30].

5.6.1 Child-Pugh skóre a jeho význam při volbě opioidní terapie

Child-Pugh skóre (označované také jako Child-Turcotte-Pugh, CTP) je klinický nástroj používaný k hodnocení závažnosti jaterního poškození, zejména u pacientů s cirhózou. Vychází z pěti klinických a laboratorních parametrů – koncentrace bilirubinu, hladiny albuminu, hodnoty INR nebo protrombinového času, přítomnosti ascitu a stupně jaterní encefalopatie. Každý parametr je hodnocen 1–3 body, výsledný

součet umožňuje zařazení pacienta do jedné ze tří kategorií: Child-Pugh A (5–6 bodů), B (7–9 bodů) a C (10–15 bodů) [14, 43].

Přestože bylo skóre původně navrženo jako prognostický nástroj pro odhad mortality u chirurgických pacientů, v současnosti se běžně používá také při rozhodování o volbě a dávkování hepatálně metabolizovaných léčiv, včetně opioidních analgetik [25, 43]. Skóre poskytuje praktické rozdělení pacientů dle míry jaterní dysfunkce, které může sloužit jako vodítko pro klinické rozhodování v případech, kdy chybí přesnější farmakokinetická data nebo konkrétní doporučení výrobce [28].

Ačkoli jeho použití pro dávkování není zcela přesné, protože nezachycuje komplexní změny v metabolismu, v praxi zůstává Child-Pugh skóre široce akceptovaným orientačním nástrojem, zvláště u léků s úzkým terapeutickým rozmezím, jako jsou opioidy [25, 27].

5.6.2 Vliv jaterní dysfunkce na volbu opioidního analgetika

Tato Child-Pugh klasifikace se následně promítá i do konkrétních klinických doporučení, která se týkají volby opioidního analgetika a úpravy jeho dávkování.

U pacientů s jaterní cirhózou se obvykle doporučuje redukce počáteční dávky opioidů o 25 až 50 %, přičemž míra redukce závisí na klasifikaci dle Child-Pugh skóre. Child-Pugh 1 většinou redukuje úvodní dávku o 25%, Child-Pugh 2 a výše o 50%. Morfin a hydromorfon jsou považovány za relativně bezpečnou alternativu, neboť jejich metabolismus bývá ovlivněn až v pokročilých stádiích cirhózy [14, 17, 26]. Naopak kodein se u pacientů s jaterním selháním nedoporučuje, protože jeho analgetický účinek závisí na metabolické přeměně v játrech na aktivní metabolit – morfin. Při snížené jaterní funkci může být tato konverze nedostatečná, což vede ke snížení účinnosti léčiva [14, 16, 30]. Podobně není vhodné používat metadon u pacientů s těžkým jaterním poškozením. Petidin by měl být zcela vyloučen z důvodu rizika akumulace jeho toxických metabolitů [14, 16]. Tramadol by se neměl používat u pacientů s dekompenzovanou cirhózou ani u osob se zvýšeným rizikem epileptických záchvatů. Oxykodon je u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním rovněž považován za nevhodný kvůli své variabilní účinnosti a riziku kumulace [14, 15, 17, 25, 27].

Přehled extrakčních koeficientů jednotlivých opioidů viz Tabulka 10.

Tabulka 10: Extrakční koeficienty (EC) jednotlivých opioidů

převzato a modifikováno z [17].

Opioid	EC
morfin	0,7–0,8
kodein	0,7–0,8
hydromorfon	0,5
petidin	0,8–0,9
tramadol	0,0–0,8
oxykodon	?
fentanyl	0,8–1,0
sufentanil	0,8–0,9
remifentanil	?
buprenorfin	0,9–1,0

U pacientů s dekompenzovaným jaterním selháním je vhodné zahájit titraci dávky pomocí podávání „podle potřeby“, což umožňuje bezpečnější nastavení dávky i dávkových intervalů pro následnou pravidelnou léčbu. U těchto pacientů je rovněž doporučeno nejen snižovat dávky, ale i prodlužovat intervaly mezi jednotlivými podáními, zejména pokud je nutné podávat lék několikrát denně. [14, 17].

U pacientů s jaterní cirhózou je třeba pamatovat na častý výskyt opioidní zácpy, která může přispět ke vzniku jaterní encefalopatie. Podle databázové studie je užívání opioidů spojeno s vyšším výskytem encefalopatie, a to i po zohlednění věku, příčiny cirhózy a přítomnosti portální hypertenze. Z tohoto důvodu je doporučeno preventivně zahájit léčbu současně s laxativy [25, 28, 30].

Vzhledem k nepředvídatelnému prodlužování biologických poločasů jednotlivých opioidů u pacientů s jaterní dysfunkcí se obecně nedoporučuje použití lékových forem s prodlouženým uvolňováním, jako jsou retardované tablety nebo transdermální náplasti. Přednost by měly dostat přípravky s rychlým nástupem účinku a co nejkratším biologickým poločasem, které umožňují lepší kontrolu nad klinickým účinkem a mají nižší riziko kumulace. Retardované formy a náplasti je možné využít až po vytitrování denního morfinového ekvivalentu [16, 17].

U pacientů s ascitem, který často doprovází pokročilé jaterní onemocnění, je třeba zohlednit zvětšení distribučního objemu, které se týká zejména hydrofilnějších opioidů, jako jsou morfin, oxykodon a hydromorfon. Toto zvýšení distribučního objemu

může vést ke změnám v nástupu i trvání účinku, a je třeba jej zohlednit při nastavování dávkovacího režimu [17]. Fentanyl není výrazně ovlivněn samotnou funkcí hepatocytů, jeho farmakokinetika však může být při sníženém jaterním průtoku významně změněna, což je třeba při dávkování zohlednit [14,].

Přehled doporučených opioidních analgetik zobrazuje Tabulka 11 a Tabulka 12.

Tabulka 11: Doporučené použití opioidů při jaterní dysfunkci

převzato z [14] a modifikováno [15, 16, 17, 25, 27, 28, 43]

Léčivo	Míra vhodnosti	Dávkování a sledování	Důvody pro omezení či doporučení
fentanyl	Vhodné pro použití	Ve většině případů není nutná úprava dávky	Metabolismus je ovlivněn spíše průtokem krve játry než selháním samotných jater
remifentanyl	Vhodné pro použití	Standartní dávkování	Stabilní farmakokinetika
morfin	Lze použít s opatrností	Dávkovací interval by měl být prodloužen na dvojnásobek	Těžkého poškození – zpomalena přeměna na metabolity - zvýšené riziko sedace
hydromorfon	Použitelné s dohledem	Zahajovací dávka by měla být snížena o 50 %	Riziko akumulace aktivní látky
oxykodon	Omezeně vhodné	Úvodní dávka snížena na 1/2 až 1/3 běžné dávky	Může dojít k nedostatečné inaktivaci, což zvyšuje riziko útlumu CNS
buprenorfin	Omezeně vhodné	Nutný monitoring hladin jaterních enzyme, úprava dle typu a závažnosti onemocnění	Exkrece především biliární cestou, riziko poškození jater, hepatitidy
tapentadol	Omezeně vhodné	Redukce dávky nebo KI – těžké selhávání	Kumulace léčiva a jeho metabolitů
tramadol	Nedoporučuje se	25 mg po 8 hod.	Snížená produkce a metabolismus aktivních metabolitů
kodein	Nevhodné	Nepoužívat	Při těžkém jaterním selhání nemusí dojít k přeměně na aktivní morfin
metadon	Nevhodné	Nedoporučuje se podávat	Při pokročilém jaterním selhání hrozí riziko kumulace a toxicity
petidin	Nevhodné	Nepodávat	Riziko záchvatů - metabolity

Tabulka 12: Přehled konkrétních dávkovacích doporučení opioidů použití při jaterní dysfunkci

vytvořeno na základě [28, 29, 33, 38, 44 - 47]

Opioid	Mírná	Střední	Těžká
fentanyl	100 %	TD: 50%	SC: začít 12,5-25mikrog/h TD: x, 12 mikrogramů/ hod - jen když přínos převažuje riziko
remifentanil	100 %	100 %	monitoring, titrace dávky
morfin	100 %	↓ frekvence (prodloužit 1,5-2x)	PO: začít 5 mg/6-8 hod, každé 2-4 hod dle potřeby SC: začít 2,5 mg/ 2-4 hod
hydromorfon	100 % (tbl)	100 % (tbl), 25-50%, ↓ frekvence (sol., supp.)	x, začít s nejnižší dávkou (10mg) a monitoring (tbl, csp), PO/SC ↓ frekvence (po 8 hod)
oxykodon	↓ dávka o 33% nebo 50 % (tbl,csp)	↓ dávka o 33% nebo 50 % (tbl,csp)	x PO: začít 2,5 mg/8 hod (po 2-4hod dle potřeby), SC: 1,4 mg/ 2-4 hod dle potřeby
buprenorfin	100 %	TD 100%, ↓ dávka, SL/bukální x	x SL/SC: ↓ dávka o 25–50 %, bukálně 50 %
tapentadol	100 %	začít s 50 mg, další dávky s odstupem 8 hod	x
tramadol	↓ dávka	↓ dávka (50 mg/12 hod cirhóza), delší interval, monitoring	x
kodein	↓ dávka (cirhóza)	x	x
metadon	↓ dávka	↓ dávka	x
petidin	opakované podávání - 2x delší interval, 50 % až 70 %	x	x

Hodnoty vyjadřují % standardní dávky, x-nedoporučuje se, nepodávat, PO (perorálně), SC (subkutánně), SL (sublingválně), TD (transdermálně), tbl – tablety, csp – kapsle, sol. - roztok, supp. - čípky

5.7 Varianty aplikace

Možné formy podání opioidních analgetik shrnuje Tabulka 12.

Tabulka 13: Přehled dostupných forem opioidních analgetik

vytvořeno na základě [15, 16, 29, 37, 38, 44, 45, 46, 48].

Opioid	Dostupné formy podání	Dostupné v ČR
morfin	PO, IV, IM, SC, čípky	PO, IV, IM, SC
kodein	PO	PO
dihydrokodein	PO	PO
hydromorfon	PO, IV, IM, SC	PO
oxykodon	PO, IV	PO
buprenorfin	SL, TD, IM, PO	TD, SL
tramadol	PO, IV, IM	PO, IV, IM, SB, v infuzi
fentanyl	IV, IM, TD	TD, bukalně, SL, IN
sufentanil	IV, IM, SC, epidurálně	IV, epidurálně
remifentanil	IV	IV
petidin	PO, IV, IM, SC	IM, SC
metadon	PO, IV, IM, SC, rektálně	PO
nalbupin	IV, IM, SC	IV, IM, SC
tapentadol	PO	PO

Vysvětlivky: PO (perorálně), IV (intravenózně), IM (intramuskulárně), SC (subkutánně), SL (sublingválně), TD (transdermálně), IN (intranasálně)

6 DISKUSE

Tato práce se zaměřila na problematiku podávání opioidních analgetik u pacientů s jaterní cirhózou a rizikem hepatorenálního syndromu (HRS), zejména z pohledu farmakokinetických změn jednotlivých molekul u těchto onemocnění, různého bezpečnostního profilu a doporučení k dávkování. Z provedené rešerše vyplývá, že kombinace jaterní a renální dysfunkce zásadním způsobem ovlivňuje osud opioidních analgetik v těle, a tím i jejich terapeutický profil a rizikovost.

Z dostupných dat je patrné, že opioidy s aktivními či toxickými metabolity (např. morfin, kodein, petidin, hydromorfon) představují u pacientů s HRS vysoké riziko kumulace a vzniku závažných nežádoucích účinků, jako je neurotoxicita, encefalopatie či respirační deprese. Napříč literaturou panuje obecný konsenzus o nevhodnosti podávání opioidů s aktivními nebo toxickými metabolity u pacientů s pokročilým jaterním a renálním poškozením. Naopak fentanyl, remifentanyl, buprenorfin a sufentanyl jsou považovány za bezpečnější alternativy, protože jejich eliminace neprobíhá primárně ledvinami, netvoří klinicky významné aktivní metabolity a mají nízký hepatální extrakční poměr léčby [14 - 17, 25, 26, 27, 28, 31, 32].

U buprenorfinu, se však závěry studií částečně rozcházejí. Zatímco je považován za bezpečný při renálním selhání, v kontextu jaterní dysfunkce byly popsány případy hepatitidy i doporučení zvýšené opatrnosti. Některé zdroje připouští použití vyšších dávek u pacientů v terminálním stádiu jaterního onemocnění, avšak vzhledem k nedostatku klinických dat není jeho podávání u pacientů s HRS obecně doporučováno [15, 16, 17].

Přestože chybí konkrétní studie přímo u pacientů s HRS, z literatury lze vyvodit několik zásadních pravidel. Úvodní dávku opioidů je vhodné redukovat o 25–50 % podle míry hepatální dysfunkce, tj. podle Child-Pugh klasifikace (25 % u třídy A, 50 % u B/C). Dále se doporučuje prodloužit dávkovací interval, zahájit léčbu nízkou úvodní dávkou a postupně ji titrovat dle individuální odpovědi pacienta s cílem dosáhnout žádané analgetické účinnosti při akceptovatelné míře nežádoucích účinků. Před eventuálním přechodem na přípravky s prodlouženým uvolňováním nebo náplasti je nutné nejprve stanovit morfinový ekvivalent podávaného opioidu, stabilizovat dávku a ověřit její toleranci. Podobně i při renální dysfunkci je třeba upravit dávkování

s ohledem na sníženou eliminaci aktivních a toxických metabolitů. Dávkovací strategie se v praxi často opírají o obecná doporučení a orientační údaje uvedené ve SPC jednotlivých přípravků, jejichž vypovídací hodnota však není vždy dostatečná [14, 16, 17, 20, 25, 27, 28, 43].

Při srovnání SPC jednotlivých opioidů je patrné, že doporučení ohledně úpravy dávkování u pacientů s jaterním či renálním poškozením jsou většinou formulována obecně. Nejčastěji se uvádí „podávat s opatrností“, „monitorovat pacienta“ nebo „zvážit úpravu dávky“. U několika látek je sice uvedena konkrétní instrukce, například prodloužení intervalu mezi dávkami nebo snížení dávky na polovinu, výjimečně i s uvedením konkrétního dávkovacího režimu, nicméně komplexní dávkovací schémata chybějí. Tyto doporučené úpravy se týkají jak jaterní, tak renální dysfunkce, přičemž u těžkých stavů bývá léčba často nedoporučována nebo přímo kontraindikována. Některá SPC navíc výslovně uvádí, že u pacientů s poruchou funkce jater či ledvin nebyly provedeny žádné studie, což dále ztěžuje spolehlivou individualizaci léčby [29, 37-48].

Odborná literatura týkající se dávkování opioidů u jaterní a renální dysfunkce je značně nejednotná a její doporučení mají často pouze obecný charakter, existují ale zobecněné principy, které se v odborných zdrojích opakují. Většina těchto doporučení není vázána ke konkrétní lékové formě ani cestě podání a jen výjimečně uvádí přesná dávkovací schémata. Navíc se některé závěry v literatuře významně rozcházejí s informacemi uvedenými ve SPC konkrétních přípravků, což může vést k nejasnostem při aplikaci v klinické praxi. Tato nesourodost byla v práci zohledněna a ukazuje na potřebu tvorby jednotných a prakticky využitelných doporučení, která by přesně vymezovala dávkování jednotlivých opioidů s ohledem na konkrétní lékové formy a způsoby podání [14, 15, 28, 29, 34-38, 33, 43-48].

Velkou většinu dostupné literatury tvoří narativní literární rešerše, expertní doporučení a klinické souhrny. Primární výzkumné práce nebo systematické přehledy se vyskytují pouze ojediněle. Populace pacientů s hepatorenálním syndromem je v dostupné literatuře zastoupena jen minimálně. Dávkovací doporučení vycházejí z farmakokinetických modelů a z údajů o pacientech s jaterní nebo renální dysfunkcí, nikoliv z dat vztahujících se k pacientům s kombinovaným postižením obou orgánů.

Z tohoto důvodu je nutné přistupovat ke klinickému rozhodování velmi obezřetně a s důrazem na vysokou individualizaci farmakoterapie.

V literatuře výrazně chybí klinické studie zaměřené výhradně na pacienty s HRS, stejně jako standardizované dávkovací algoritmy přizpůsobené kombinované jaterní a renální insuficienci. Nedostatečně jsou také popsána data o farmakodynamice opioidů u pacientů s jaterní encefalopatií a chybí i přímá srovnání účinnosti a bezpečnosti jednotlivých molekul v této specifické populaci.

Budoucí výzkum by se měl zaměřit na klinická hodnocení bezpečnosti a účinnosti vybraných opioidů u pacientů s různým stupněm kombinované jaterní a renální dysfunkce. Potřebná je validace navrhovaných dávkovacích schémat dle Child-Pugh a GFR, vývoj algoritmů pro personalizovanou analgezii zohledňujících PK/PD vlastnosti jednotlivých látek a sledování kognitivních a neurologických dopadů opioidní léčby, zejména v kontextu HRS a jaterní encefalopatie.

Téma této diplomové práce je vysoce aktuální a klinicky relevantní. Pacienti s jaterní cirhózou a HRS často trpí bolestmi, které nelze řešit běžnými analgetiky. Správná volba opioidního analgetika může významně ovlivnit nejen kvalitu života, ale i bezpečnost léčby, prognózu a potenciálně i délku hospitalizace. Naopak neadekvátní preskripce může vést k rozvoji encefalopatie, respirační deprese či celkovému zhoršení zdravotního stavu pacienta.

7 ZÁVĚR

Tato diplomová práce ukazuje, že použití opioidních analgetik u pacientů s jaterní cirhózou a hepatorenálním syndromem představuje významné klinické riziko, vyžadující zvýšenou pozornost a individualizovaný přístup. Farmakologické rozdíly mezi jednotlivými opioidy, zejména tvorba aktivních nebo toxických metabolitů a změny v eliminaci, podtrhují nutnost opatrného dávkování a vysoce individualizovaného přístupu při volbě a dávkování opioidů.

Přínosem této práce je systematické zpracování dosavadních poznatků v kontextu kombinovaného jaterního a renálního selhání, s důrazem na jejich praktickou využitelnost. Výsledky zároveň poukazují na význam mezioborové spolupráce, zejména mezi lékařem a klinickým farmaceutem, při zajištění bezpečné analgezie u této specifické skupiny pacientů.

Racionální volba opioidní analgezie u pacientů s HRS není pouze otázkou účinnosti, ale především otázkou bezpečnosti.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [2] Subedi A, Suresh Kumar VC, Sharma Subedi A, Sapkota B. A review of hepatorenal syndrome. *Cureus*. 2021 Jul 1;13(7):e16084. doi:10.7759/cureus.16084. PMID: 34367745; PMCID: PMC8330394.
- [3] Facciorusso A. Hepatorenal syndrome type 1: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1383–91. doi:10.2147/TCRM.S205328.
- [4] Jung CY and Chang JW. Hepatorenal syndrome: current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Oct;29(4):891–908. doi:10.3350/cmh.2023.0024. PMID: 37050843; PMCID: PMC10577351.
- [5] Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, Castro-Narro G, Piano S. An integrated review of the hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol*. 2021 May–Jun;22:100236. doi:10.1016/j.aohp.2020.07.008. PMID: 32846202.
- [6] Chaney A. A review for the practicing clinician: hepatorenal syndrome, a form of acute kidney injury, in patients with cirrhosis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021 Oct 5;14:385–96. doi:10.2147/CEG.S323778. PMID: 34675586; PMCID: PMC8502008.
- [7] Tiwari N, Wong F. Hepatorenal syndrome: updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 Mar 13;22(2):32–6. doi:10.1097/CLD.0000000000000024. PMID: 37663551; PMCID: PMC10473355.
- [8] Ozturk NB, Dinc EJ, Swami A, Gurakar A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Clin Med*. 2023 Dec 29;13(1):199. doi:10.3390/jcm13010199. PMID: 38202206; PMCID: PMC10779857.
- [9] Drazilová S, Skladany L, Janicko M, Jarcuska P. Hepatorenal syndrome type 2: a frequently missed diagnosis. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(Suppl 1):S8–S15. doi:10.5114/ceh.2019.87180.
- [10] Pose E, Piano S, Juanola A, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2024 Apr;166(4):588–604.e1. doi:10.1053/j.gastro.2023.11.306. PMID: 38246506.

- [11] Sharma B, Bhateja A, Sharma R, Chauhan A, Bodh V. Acute kidney injury in acute liver failure: a narrative review. *Indian J Gastroenterol*. 2024 Apr;43(2):377–86. doi:10.1007/s12664-024-01559-5. PMID: 38578564.
- [12] Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 14;27(26):3984–4003. doi:10.3748/wjg.v27.i26.3984. PMID: 34326609; PMCID: PMC8311533.
- [13] Liu S, Meng Q, Xu Y, Zhou J. Hepatorenal syndrome in acute-on-chronic liver failure with acute kidney injury: more questions requiring discussion. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Sep 25;9(6):505–20. doi:10.1093/gastro/goab040. PMID: 34925848; PMCID: PMC8677535.
- [14] Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction [Internet]. Pain-Topics.org; 2007 Jun [updated 2007 Nov 30; cited 2025 May 12]. Available from: <https://www.pain-topics.org/pdf/opioid-safety.pdf>
- [15] Romero-Chacon K, Eckes J. Pain management in patients with hepatorenal syndrome: a literature review. *SVOA Neurol*. 2023;4(6):157–78.
- [16] Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon*. 2016 Mar 6;16(4):e32636. doi:10.5812/hepatmon.32636. PMID: 27257423; PMCID: PMC4887963.
- [17] Haláčová M. Metabolizmus opioidů a jeho vliv na interindividuální variabilitu v odpovědi na léčbu. *Bolest*. 2011;14(4):186–96.
- [18] Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009 Jul;84(7):613–24. doi:10.1016/S0025-6196(11)60750-7. PMID: 19567715; PMCID: PMC2704133.
- [19] Kotlińska-Lemieszek A. How to use opioid analgesics effectively and safely. Individual choice of the opioid in patients with cancer pain from the perspective of 2022. *Medycyna Paliatywna*. 2022;14(3):109–24. doi:10.5114/pm.2022.126738.
- [20] Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol*. 2015 Dec 15;769:71–8. doi:10.1016/j.ejphar.2015.10.049. PMID: 26522929.
- [21] Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):451–8. doi:10.4065/mcp.2009.0534. PMID: 20357277; PMCID: PMC2861975.

- [22] Barbosa J, Faria J, Queirós O, Moreira R, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative metabolism of tramadol and tapentadol: a toxicological perspective. *Drug Metab Rev.* 2016 Nov;48(4):577–592. doi:10.1080/03602532.2016.1229788. PMID: 27580162.
- [23] Alshehri FS. Tapentadol: a review of experimental pharmacology studies, clinical trials, and recent findings. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Mar 21;17:851–861. doi:10.2147/DDDT.S402362. PMID: 36974332; PMCID: PMC10039632.
- [24] Liang RJ, Shih YN, Chen YL, Liu WY, Yang WL, Lee SY, Wang HJ. A dual system platform for drug metabolism: nalbuphine as a model compound. *Eur J Pharm Sci.* 2020 Jan 1;141:105093. doi:10.1016/j.ejps.2019.105093. PMID: 31648049.
- [25] Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;29(7):1356–60. doi:10.1111/jgh.12560. PMID: 24548074.
- [26] De Iaco F, Mannaioni G, Serra S, Finco G, Sartori S, Gandolfo E, Sansone P, Marinangeli F. Equianalgesia, opioid switch and opioid association in different clinical settings: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Mar;26(6):2000–2017. doi:10.26355/eurev_202203_28349. PMID: 35363351.
- [27] Hamilton JP, Goldberg E, Chopra S. Adjusting pain medications in adult patients with cirrhosis. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2025 [cited 2025 Apr 29]. Available from: <https://www.uptodate.com>
- [28] Wilcock A, Charlesworth S, Prentice W, Selby P, McKenna M, Cripps S, et al. Prescribing in chronic severe hepatic impairment. *J Pain Symptom Manage.* 2019 Sep;58(3):515–37. doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.04.034. PMID: 31077785.
- [29] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Přehled léčivých přípravků [Internet]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; [citováno 2025 Apr 29]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
- [30] Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon.* 2014 Oct 11;14(10):e23539. doi:10.5812/hepatmon.23539. PMID: 25477978; PMCID: PMC4250965.

- [31] Owsiany MT, Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. Opioid management in older adults with chronic kidney disease: a review. *Am J Med.* 2019 Dec;132(12):1386–93. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.014. PMID: 31295441; PMCID: PMC6917891.
- [32] Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Nov;28(5):497–504. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021. PMID: 15504625.
- [33] U.S. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the use of opioids in the management of chronic pain. Version 4.0 [Internet]. Washington, D.C.: VA/DoD; 2022 [cited 2025 May 12]. Available from: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/cot/>
- [34] Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs.* 2012 Aug 20;72(12):1645–69. doi:10.2165/11635500-000000000-00000. PMID: 22867045.
- [35] Gelot S, Nakhla E. Opioid dosing in renal and hepatic impairment. *US Pharm.* 2014;39(8):34–38 [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/opioid-dosing-in-renal-and-hepatic-impairment>
- [36] U.S. Department of Veterans Affairs. Tapentadol SA (Extended Release) tablet: criteria for use [Internet]. Washington, D.C.: U.S. Department of Veterans Affairs; 2018 Mar 15 [cited 2025 May 3]. Available from: [https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/Tapentadol Sustained Action SA Tablets_031518.pdf](https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/Tapentadol_Sustained_Action_SA_Tablets_031518.pdf)
- [37] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Nalbuphin Orpha inj. sol. 10×2 ml [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-03]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0118656
- [38] Státní ústav pro kontrolu léčiv. REMIFENTANIL B. BRAUN 2 mg inj/inf plv csl 5 [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-03]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0161490

- [39] Raina R, Krishnappa V, Gupta M. Management of pain in end-stage renal disease patients: short review. *Hemodial Int*. 2018 Jul;22(3):290–6. doi:10.1111/hdi.12622. PMID: 29227577.
- [40] Odoma VA, Pitliya A, AlEdani E, Bhangu J, Javed K, Manshahia PK, Nahar S. Opioid prescription in patients with chronic kidney disease: a systematic review of comparing safety and efficacy of opioid use in chronic kidney disease patients. *Cureus*. 2024;16(3):e45485. doi:10.7759/cureus.45485
- [41] Coluzzi F, Caputi FF, Billeci D, Pastore AL, Candeletti S, Rocco M, et al. Safe use of opioids in chronic kidney disease and hemodialysis patients: tips and tricks for non-pain specialists. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:821–37. doi:10.2147/TCRM.S262843
- [42] Thomson MJ, Lok AS, Tapper EB. Appropriate and potentially inappropriate medication use in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2021 Jun;73(6):2429–40. doi:10.1002/hep.31548. PMID: 32911564; PMCID: PMC7943648.
- [43] Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):340–7. doi:10.1097/ACO.0b013e3283532b02. PMID: 22450699.
- [44] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Metadon Alkaloid 10 mg/ml por. gtt. sol. 1×10 ml [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-04]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0232615
- [45] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dolsin 50 mg/ml injekční roztok 10×2 ml [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-04]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0002716
- [46] Státní ústav pro kontrolu léčiv. Palladone-SR 8 mg, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, 60×8 mg [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-04]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0010848
- [47] U.S. Department of Veterans Affairs. A quick reference guide: identification and management of opioid use disorder [Internet]. Washington, D.C.: U.S. Department of Veterans Affairs; 2016 [cited 2025 May 4]. Available from: https://www.pbm.va.gov/PBM/AcademicDetailingService/Documents/Opioid_Use_Disorder_Quick_Reference_Guide.pdf

[48] Státní ústav pro kontrolu léčiv. DHC Continus 120 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním, 60×120 mg [Internet]. Praha: SÚKL; [cit. 2025-05-04]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0041822

9 Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1: Patofiziologie hepatorenálního syndromu (HRS)	16
Obr. 2: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č.I	21
Obr. 3: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č.II	23
Obr. 4: PRISMA DIAGRAM systematické literární rešerše č.III	25
Tabulka 1: Porovnání klasifikací hepatorenálního syndromu (HRS)	15
Tabulka 2: Hlavní metabolické cesty opioidů	28
Tabulka 3: Přehled metabolických cest opioidů	29
Tabulka 4: Vybrané substráty, inhibitory a induktory hlavních metabolických cest opioidů	30
Tabulka 5: Přehled vhodnosti užití opioidů	32
Tabulka 6: Doporučení při použití opioidů u renální dysfunkce	52
Tabulka 7: Přehled konkrétních dávkovacích doporučení opioidů při použití u pacientů s renální dysfunkcí	53
Tabulka 8: Doporučené použití opioidů u pacientů na dialýze	55
Tabulka 9: Míra vlivu jednotlivých faktorů na jaterní clearance léčiv podle úrovně extrakce	57
Tabulka 10: Extrakční koeficienty (EC) jednotlivých opioidů	59
Tabulka 11: Doporučené použití opioidů při jaterní dysfunkci	61
Tabulka 12: Přehled konkrétních dávkovacích doporučení opioidů použití při jaterní dysfunkci	62
Tabulka 13: Přehled dostupných forem opioidních analgetik	63