

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE



RIGORÓZNÍ PRÁCE

Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkci ledvin

Vedoucí rigorózní práce: doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Olomouc, 2019

Mgr. Pavla Koláčková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc. za vedení, poskytnutí odborné rady a pomoc při zpracování rigorózní práce. Dále bych chtěla poděkovat panu doc. MUDr. Davidovi Vránovi, Ph.D. za odborné vedení diplomové práce, pomoc při zpracování výsledků studie a jeho ochotu spolupracovat na této práci. V neposlední řadě i pacientům, kteří byli součástí této práce.

„Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Olomouci 2. 1. 2019

Mgr. Pavla Kolářková

1. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Pavla Kolářková

Školitel: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Název diplomové práce: *Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkci ledvin*

Cílem této práce je porovnání používaných vzorců pro odhad glomerulární filtrace. Vybranou skupinu pacientů reprezentují pacienti s časným stádiem karcinomu jícnu, kteří jsou léčeni neoadjuvantní terapií. Tuto terapii tvoří radioterapie a chemoterapie, kterou tvoří cisplatina a fluorouracil. Cisplatina má nefrotické účinky.

Metodika se snaží co nejpřesněji popsat aktuální stav pacienta. Charakteristika pacienta se skládá z biochemického rozboru, anamnézy pacienta a rozboru renálních funkcí. Budeme sledovat vliv komorbidit a konkomitantní farmakoterapii na funkci ledvin.

Výsledky tvoří vzájemné porovnání jednotlivých výpočtů. Každý pacient má vytvořenou vlastní renální anamnézu, včetně porovnání jednotlivých odhadů glomerulární filtrace. Celkový počet pacientů je ovlivněn nepříznivou prognózou, účastí některých z nich v klinických studiích a rychlou progresí onemocnění.

Výstupem z této práce bude porovnání odhadů glomerulární filtrace a její praktické uplatnění při výpočtu podávaných cytostatik.

2. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Candidate: Mgr. Pavla Kolářková

Supervisor: Doc. RNDr. Vladimír Semecký, CSc.

Title of the diploma thesis: *Neoadjuvant therapies in patients with oesophageal carcinoma and the effect of therapy on renal function*

The aim of this work is to compare the formulas used to estimate the glomerular filtration. The selected group of patients are patients with early oesophageal cancer who are treated with neoadjuvant therapy. This therapy consists of radiotherapy and chemotherapy, which consists of cisplatin and fluorouracil. Cisplatin has nephrotic effects.

Methodology strives to describe as accurately as possible the current condition of the patient. The patient's characteristics consists of a biochemical analysis, a anamnesis of the patients and an analysis of the renal function. The effect of comorbidities and concomitant pharmacotherapy on renal fiction is monitored.

Results of this work provide a comparison of individual calculations. An individual renal anamnesis has been created for each patient, including a comparison of individual glomerular filtration estimates. The overall number of patients is affected by an unfavourable prognosis, involvement of some them in clinical trials and a rapid progression of the disease.

The output of this work will be a comparison of the glomerular filtration estimates and its practical application in the calculation of administered cytostatics.

3. Úvod

Neoadjuvantní terapie rakoviny jícnu je vhodná pro tumory v časných stádiích bez případného rozšiřování metastáz do ostatních částí těla. Vzhledem k očekávanému úspěšnému terapeutickému efektu je pro lékařský tým důležité, co nejméně nevratně poškodit organismus pacienta. V této práci se budeme zabývat případným poškozením renálního systému.

Případné renální poškození je možné sledovat pomocí odhadů renálních clearance. V praxi se používají nejčastěji tři odhady GF, jsou to Cockcroft-Gaultův, MDRD a CKD-EPI. Česká odborná společnost nefrologická a Česká odborná společnost klinické biochemie se přiklání k nejnovějšímu výpočtu odhadu GF, tedy k CKD-EPI. V následujícím textu budou porovnány s dalšími dvěma odhady.

Kromě nefrologické anamnézy se budeme zabývat i jednotlivými farmakologickými anamnézami, ve kterých se často vyskytují zajímavé lékové interakce. Pacient bude sledován po dobu pobytu na lůžkovém oddělení Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v průběhu rok 2017.

U pacientů očekáváme pokles renálních funkcí vzhledem ke způsobu eliminace cytostatik. Proto budou pacienti rozděleni na dvě skupiny. V první z nich budou ti, kteří mají snížené renální funkce před začátkem chemoterapie nebo v den prvního podání chemoterapie. Druhou skupinu budou tvořit pacienti se získanou sníženou renální funkcí.

4. Zadání a cíl diplomové práce

Práce se bude zabývat problematikou neoadjuvantní terapie u karcinomu jícnu a jejím vlivem na funkci ledvin. Z farmakologického hlediska se používá kombinace chemoterapeutik cisplatiny a fluorouracilu, metabolity obou léčiv jsou vylučovány převážně pomocí ledvin. U pacientů je indikována také radioterapie a chirurgický zákrok, všechny tyto intervence jsou u pacientů ve stejném léčebném schématu.

Pro práci bude vybráno 11 pacientů s normální nebo porušenou funkcí těchto exkretčních orgánů, hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc, na Onkologickém oddělení. U obou skupin bude sledováno ovlivnění činnosti ledvin od prvního podání výše uvedených léčiv až do ukončení léčby.

V práci si ověříme předpoklad, jak musí být dávka léčiv snížena vůči ledvinovým funkcím, a zda je možné vytvořit jednoduchý vzorec pro výpočet dávky u nefrologických onemocnění. K určení dávky se na pracovišti používá vzorec pro výpočet ledvinové clearance podle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). V práci bychom rádi zjistili, zda je možné vytvořit úměrnosti dávky na ledvinových funkcích.

U pacientů budeme sledovat také přidružené komorbidity a jejich terapii, zda jednotlivá onemocnění mohou ovlivnit výsledky chemoterapie, radioterapie, chirurgický zákrok a především vitální schopnosti ledvin.

Cílem této práce by mělo být ověření vztahu ledvinových funkcí na dávce podané chemoterapie. Do jaké míry by měla být dávka redukována při snížení renální clearance, aby bylo dosaženo terapeutického efektu. Cílem práce je vytvořit srovnání jednotlivých komorbidit, jak ovlivňují prognózu onemocnění pacienta.

5. Obsah

1. Abstrakt.....	4
2. Abstract.....	5
3. Úvod.....	6
4. Zadání a cíl diplomové práce	7
5. Obsah	8
6. Teoretická část.....	11
6.1. Karcinom jícnu	11
6.2. Klasifikace karcinomu jícnu podle TNM	13
6.3. Diagnostika karcinomu jícnu	15
6.4. Možnosti terapie.....	16
6.5. Chemoterapie	16
6.5.1. Chemoterapeutikum cisplatina	17
6.5.2. Chemoterapeutikum fluorouracil	18
6.5.3. Nová léčivá látka nivolumab	18
6.6. Radioterapie	18
6.7. Chirurgická léčba	19
6.8. Protokol RTOG 8501	19
6.9. Fyziologické funkce ledviny	19
6.10. Fyziologické hodnoty ledvin.....	20
6.11. Glomerulární filtrace a metody vyšetření.....	21
6.11.1. Rovnice Cockrofta a Gaulta	22
6.11.2. Rovnice MDRD	22
6.11.3. Rovnice CKD-EPI.....	23
7. Praktická část.....	24
7.1. Metodika.....	24

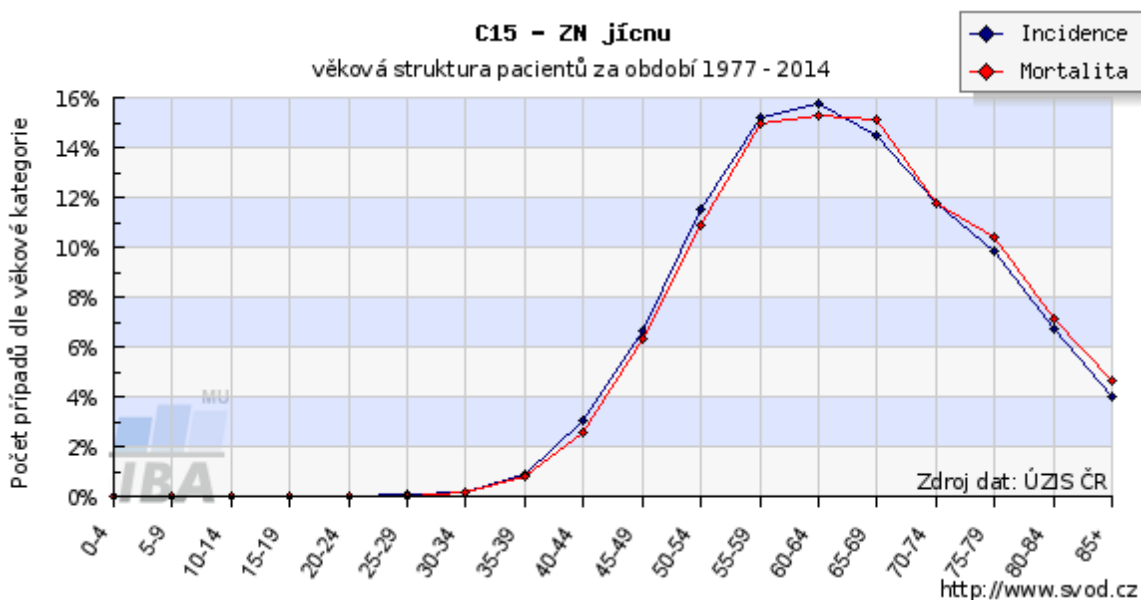
7.2.	Sledované biochemické parametry	24
7.3.	Dokumenty potřebné k provedení studie	25
7.4.	Provedení studie	26
7.5.	Zpracování lékařské dokumentace	26
8.	Výsledky studie	27
8.1.	Pacient číslo 110	29
8.2.	Pacient číslo 129	32
8.3.	Pacient číslo 147	35
8.4.	Pacient číslo 156	39
8.5.	Pacient číslo 165	42
8.6.	Pacient číslo 174	45
8.7.	Pacient číslo 183	48
8.8.	Pacient číslo 192	51
8.9.	Pacient číslo 201	54
8.10.	Pacient číslo 813	57
8.11.	Pacient číslo 912	61
8.12.	Skupina pacientů s mírným poklesem GF	65
8.13.	Skupina pacientů s trvalým poklesem GF	65
8.14.	Ideální výpočet dávky cytostatik	66
9.	Diskuze	67
10.	Závěr	70
11.	Přílohy	71
12.	Seznam grafů	79
13.	Seznam tabulek	80
14.	Seznam použitých zkratk	81
15.	Bibliografie	82

6. Teoretická část

6.1. Karcinom jícnu

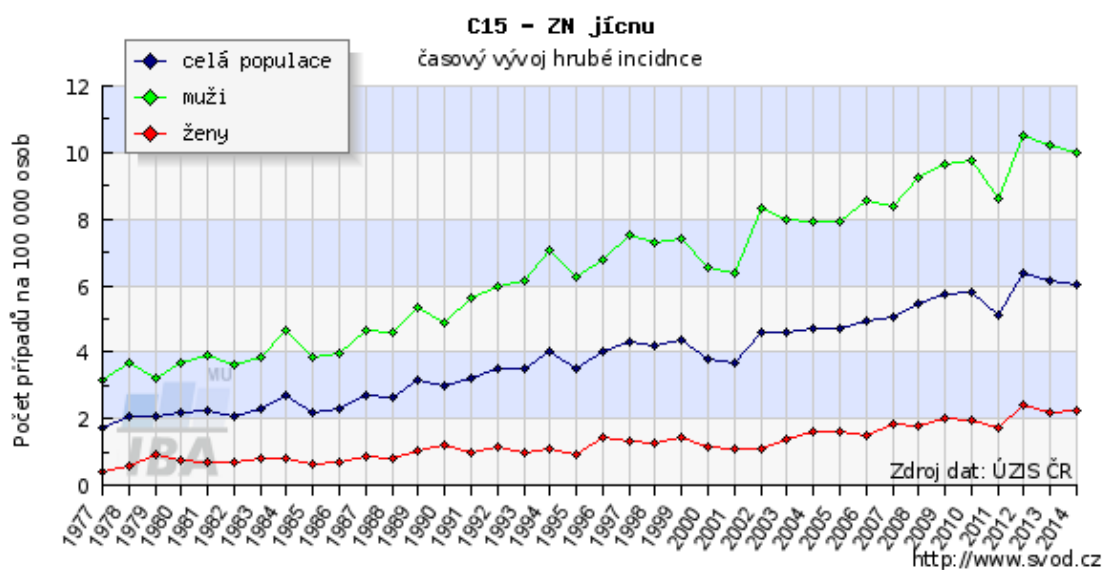
Karcinom jícnu je onkologické onemocnění trávicí soustavy s poměrně nelichotivou prognózou přeživších. Pacienti bohužel kvůli neurčitým příznakům navštíví ordinaci lékaře až v pokročilých stádiích onemocnění. Celková míra pětiletého přežití ve Spojených státech se pohybuje okolo 15%, přičemž většina umírá do jednoho roku od doby, kdy jim byla stanovena diagnóza. Kvůli tomuto faktu je také šestou nejčastější příčinou úmrtí související s onkologickými onemocněními. Nejčastěji se vyskytuje mezi padesátým a sedmdesátým rokem, především u mužské populace. Podle statistických údajů se jedná o poměr 7,7 mužů na 100 000 obyvatel a 2,8 žen na stejný počet obyvatel. Mezi rizikové faktory patří kouření, nadměrná konzumace alkoholu, kořeněných jídel, nedostatečná, nekvalitní výživa nebo tzv. prekancerózy v této části trávicí soustavy. (1)

Česká populace kopíruje trend prognózy pro vyspělé země, nejčastější incidence onemocnění se vyskytuje mezi 50 a 70 lety, především v mužské populaci. Situaci vykresluje následující graf (Graf 1: Věková struktura pacientů v české populaci v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR), který popisuje věkové rozdělení pacientů v letech 1977 až 2014. Nejohroženější věkovou skupinou jsou lidé ve věku 55 až 69 let. Incidence je statisticky o několik desetín procent vyšší než mortalita až do 70. roku života, kdy se tento trend obrací, převládá mortalita nad incidencí. (2)



Graf 1: Věková struktura pacientů v české populaci v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR (2)

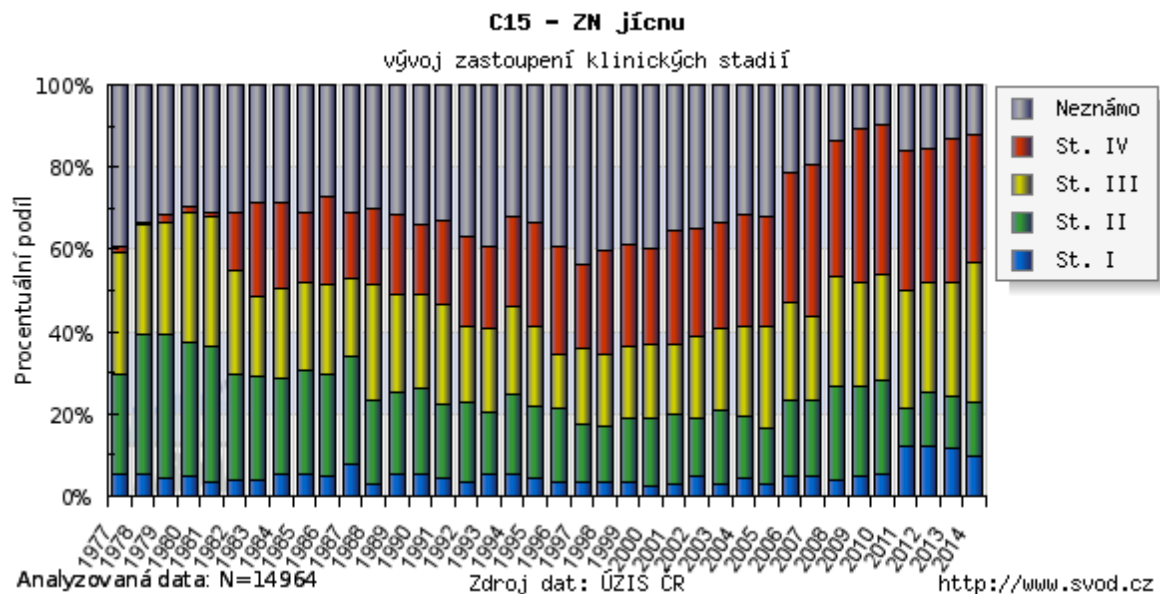
Graf (Graf 2: Rozložení pacientů podle pohlaví: muži a ženy v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR) sleduje generační rozdělení pacientů s touto diagnózou v přepočtu na 100 000 obyvatel ve stejném časovém úseku. Mužská populace pacientů s tímto onemocněním v těchto letech stoupla ze tří pacientů na deset pacientů na 100 000 obyvatel, tedy incidence, okolo které kumulují hodnoty posledních deset let. Ženy následují stejný trend ve zvyšování počtu pacientů, z 0,5 pacienta se počet zvýšil na 2 pacienty na 100 000 obyvatel. Pokud bychom vycházeli ze statistických údajů, ročně rakovina jícnu postihuje 600 pacientů v České republice. (2)



Graf 2: Rozložení pacientů podle pohlaví: muži a ženy v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR (2)

V posledních letech dochází k přesnější diagnostice tohoto typu nádoru, což způsobuje zvyšování počtu pacientů v první fázi a bohužel i v poslední čtvrté fázi onemocnění. Deseti procentům všech pacientů v roce 2014 bylo diagnostikováno první stádium. Patnácti procentuálním zastoupením je charakterizováno druhé stádium. Zhruba třetinu pacientů tvoří třetí stádium onemocnění. Čtvrté stádium bylo lékaři diagnostikováno třiceti procentům pacientů. S neznámým stádiem dle uvedeného grafu (Graf 3: Procentuální podíl zastoupení v jednotlivých klinických fázích onemocnění. Převzato analýzy ÚZIS ČR) bylo hlášeno deset procent pacientů.

(2)



Graf 3: Procentuální podíl zastoupení v jednotlivých klinických fázích onemocnění. Převzato analýzy ÚZIS ČR (2)

6.2. Klasifikace karcinomu jícnu podle TNM

Pro usnadnění komunikace mezi zdravotníky byl vytvořen systém hodnocení karcinomů TNM, kde jednotlivá písmena popisují charakter karcinomu.

Písmeno T popisuje velikost nádoru a jeho vztah k okolním strukturám, především prorůstáním do okolních tkání. Pokud se v klasifikaci objeví T_{is} , znamená to, že se jedná o karcinom in situ. T_0 značí, že nádor se ve tkáni nevyskytuje a T_x , že jej nelze klasifikovat. Zjednodušené rozlišení jednotlivých stupňů s jejich charakteristikami jsou uvedeny následující části (Tabulka 1: Charakteristika jednotlivých stupňů tkáňového rozšíření podle TNM klasifikace (podle článku Cancer staging)). (3)

Stupeň	Charakteristika stupně
T ₀	Karcinom in situ
T _I	Rakovinné buňky jsou lokalizované v jednom orgánu, jsou snadno chirurgicky odstranitelná
T _{II}	Rakovinné buňky jsou rozšířeny do okolních tkání
T _{III}	Rakovinné buňky jsou rozšířeny i do vzdálených tkání, uzlin
T _{IV}	Rakovinné buňky se rozšířily do celého těla a/nebo metastazovaly

Tabulka 1: Charakteristika jednotlivých stupňů tkáňového rozšíření podle TNM klasifikace (podle článku Cancer staging (3))

Písmeno N charakterizuje nádor ve vztahu k lymfatickým uzlinám, zda se vykytují nebo ne, pokud ano, zda jsou volné či srostlé, ale ještě volné nebo srostlé s okolními tkáňovými strukturami. Charakteristiku jednotlivých stupňů popisuje následující část (Tabulka 2: Charakteristika jednotlivých stupňů postižení lymfatických uzlin nádorovými buňkami (podle klasifikace TNM) Tabulka 2). (4)

Stupeň	Charakteristika
N _x	Lymfatické uzliny nelze zhodnotit
N ₀	Lymfatické uzliny nejsou v okolí rakovinného ložiska
N ₁	Lymfatické uzliny jsou postiženy v nejbližším okolí nebo v malém počtu, jsou tzv. volné
N ₂	Lymfatické uzliny jsou postiženy i ve vzdálenějších místech a/nebo ve větším počtu, jsou prorostlé do tkáňových struktur
N ₃	Rakovinné buňky zasáhly uzliny ve vzdálených místech a ve velkém rozsahu

Tabulka 2: Charakteristika jednotlivých stupňů postižení lymfatických uzlin nádorovými buňkami (podle klasifikace TNM) (4)

Písmeno M značí výskyt metastáz v těle pacienta. Zde se vyskytuje škála M₀ nepřítomnost metastáz, další stupeň M₁, kdy jsou metastázy přítomny. Poslední možností je M_x, kde je nelze klasifikovat, v současnosti se nepoužívá, protože je kladen důraz zjistit přítomnost metastáz. Přehled popisuje následující tabulka. (Tabulka 3: Charakteristika jednotlivých stupňů výskytu metastáz (podle TNM klasifikace) Tabulka 3) (5)

Stupeň	Charakteristika
M ₀	Metastázy nejsou přítomny
M ₁	Metastázy se v organismu vyskytují
M _x	Metastázy nelze určit

Tabulka 3: Charakteristika jednotlivých stupňů výskytu metastáz (podle TNM klasifikace) (5)

Rakovina jícnu má několik podtypů, nejčastější byl v nedávných letech spinocelulární karcinom (80-95%), který je v posledních letech vytlačován adenokarcinomem a jejich vzájemný poměr se vyrovnává. Pro spinocelulární karcinom jsou častější příčinou nikotinismus, alkoholismus a rizikový faktor gastroesofageálního reflexu s Barrettovým jícnem. Pro adenokarcinom je typičtější mladší věk pacienta, obezita, achalázie, přítomnost *Helicobacter pylori* nebo papilomaviru či následky po poleptání jícnu. Pro statistické účely se tyto podtypy nerozdělují. (6)

6.3. Diagnostika karcinomu jícnu

Prvním úkolem onkologa je prozkoumat pacientům habitus, klinické příznaky onemocnění, především problémy s polykáním, chrapotem, dlouhodobým kašlem či pocitem gastroesofageálního reflexu (GERD) a hlavně jeho vyloučení. Často bývá GERD označován jako prekanceróza, nezhoubné onemocnění, které může přejít do onkologického onemocnění. Velký význam u nádorových onemocnění má výživa pacienta a stav trávicího traktu, zda je schopný přijímat potravu a udržet potravu či nikoliv. (1) (7)

Histologické ověření nádoru je důležitým vodítkem pro stanovení klinického stádia onemocnění a správnou volbu dané léčby, jak chirurgické, tak pomocí medikace. Ezofagoskopie, kdy je pomocí endoskopu možné odebrat materiál pro histologické i cytologické vyšetření. Endosonografie využívání ultrazvukovou sondu. Mezi neinvazivní vyšetření patří rentgenové (RTG) vyšetření s kontrastní látkou, nejčastěji baryem, počítačová tomografie (CT) a pozitronová emisní tomografie (PET). (7)

6.4. Možnosti terapie

Možností terapie je hned několik, od chirurgické resekce nádorové tkáně, ozáření tumoru a chemoterapie. Nejčastěji se používá kombinace vyjmenovaných typů. V naší práci budeme popisovat neoadjuvantní terapii, která podle nejnovějších výsledků vykazuje nejlepší prognózu přeživších a nejnižší recesí tumoru. (1)

U pacientů s karcinomem jícnu se nejvíce využívá neoadjuvantní terapie, která terapie se liší pořadím prováděných lékařských intervencí. Nejprve je provedena cytostatická terapie, následuje ozařování a ohraničený nádor je následně operativně odstraněn.

6.5. Chemoterapie

Podle typu nádoru se podá jeden z cytostatických derivátů platiny, nejčastěji cisplatina, při renální dysfunkci se volí mezi karboplatinou nebo oxaliplatinou. Druhou chemoterapeutickou látkou využívanou v kombinaci s předchozím derivátem platiny jsou antimetabolit fluorouracil nebo alkaloidy odvozené od taxolu: paklitaxel a docetaxel.

Z cytostatických preparátů se v naší studii používá režim CFU podle protokolu RTOG8501, tedy kombinace cisplatiny a fluorouracil, který se podává v kontinuální infuzi nebo každé tři týdny. Chemoterapie se skládá z intravenosních infuzí, nejprve cisplatiny (dávka 80 mg/m²) a následně fluorouracilu (dávka 375 mg/m²). Tato kombinace je nejčastěji používanou v České republice. (7)

Vzhledem k rychlému progresu onemocnění se podle nejnovějších studií doplňuje do kombinace cisplatina a fluorouracil ještě chemoterapeutikem ze skupiny antracyklinových antibiotik s interalkylačním mechanismem účinku epirubicinem, bohužel ne s příliš dobrou prognózou pro pacienta z ohledu na toxicitu této kombinace oproti CFU. (1)

Další možnou kombinací u pacientů s nemetastazujícím karcinomem jícnu je použití kombinace karboplatiny, paklitaxelu a vhodné dávky záření. Chemoterapie dosahuje obdobných výsledků terapie. Pacienti brzy popisují úlevu od dysfagie, ale vyskytuje se riziko častějších hematologických nežádoucích účinků. (8)

U karcinomu jícnu se v neoadjuvantní terapii využívá kombinace docetaxelu a cisplatina. Podle dosavadních studií je srovnatelná účinkem s režimem CFU, ale prognóza přežití a recese je srovnatelný. Tato kombinace je lépe snášena organismem, výskyt nežádoucích účinků, kromě závažné hematologické toxicity, je statisticky nižší. (9)

6.5.1. Chemoterapeutikum cisplatina

Cytostatická látka cisplatina patří do skupiny komplexních sloučenin platiny, u kterých je terapeutickým účinkem navázání na strukturu DNA a tím zabránění její další replikaci. Mezi schválené indikace patří metastatické nádory pohlavních orgánů především testikulární, vaječnicků, děložního čípku, prsu a pokročilá rakovina močového měchýře. Dále se používá u rakoviny hlavy a krku, včetně mozkových tumorů a neuroblastomu, plic, z tumorů zažívacího traktu jícnu, žaludku a rekta. Typickými nežádoucími účinky je závažná nefrotoxicita a myelosuprese, dále nauzea, vomitus, flu-like syndrom a ototoxicita, kterou je nejvíce ohrožena dětská populace. (10) (11)

Cisplatina je především vylučována ledvinami, vzhledem k malému distribučnímu objemu (0,5 l/kg) se nepřilíší kumuluje v tukových buňkách, proto se eliminačním poločas dlouhý 0,3-1 hodin, ale terminální eliminace trvá 2-5 dní. Po tuto dobu by měla být snižená hodnota glomerulární filtrace, která by se po uplynutí této doby opět vrátila do fyziologických hodnot Doporučené dávkování s ohledem na glomerulární filtraci (GF) je následující: při GF do $1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ se dávka neredukuje. Při snížení GF na hodnoty mezi $0,83 - 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ je doporučeno snížit dávku na 75 procent a v rozmezí GF $0,67-0,83 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ redukce 50 %, při nižší GF se nedoporučuje použití cisplatin, ale derivátů s nižší potenciální nefrotoxicitou. (12) (13)

Princip nefrotoxicity cisplatin není plně pochopen. Stejně jako ostatní deriváty vstupuje do tubulů ledvin pomocí transportérů organických kationtů OCT2 a vystupují z nich pomocí transportérů pro vylučování léčiv a toxinů MATE 1. Ostatní deriváty ale nezpůsobují tak silnou nefrotoxicitu. Dochází k hromadění metabolitů cisplatin v tubulárním kanálu především v malých a středních artériích. (14)

6.5.2. Chemoterapeutikum fluorouracil

Fluorouracil patří mezi pyrimidinové antimetabolity s pozměněnou bází ve struktuře. Využívá fyziologické pochody a blokuje působení tymidin syntézy. K jeho indikacím patří nádorové onemocnění celého trávicího traktu včetně slinivky, rakoviny prsu a děložního čípku. Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří nauzea a vomitus, alopecie, myelosuprese, změna smyslového vnímání, včetně fotofobie, a kardiotoxicita. Fluorouracil je kontraindikovaný u pacientů s variantním enzymem dihydropyrimidondehydrogenázy, který léčivo metabolizuje. (15) (16)

6.5.3. Nová léčivá látka nivolumab

Nejnovější účinnou látkou je monoklonální protilátka nivolumab, typu anti-PD-1. Zatím je látka registrována s indikací melanom, nemalobuněčný karcinom plic, renální karcinom, Hogdkinův syndrom a skvamózní karcinom hlavy a krku. Často se ve studiích kombinuje u metastatických tumorů s ipilimumabem. Typickým nežádoucím účinkem je flu-like syndrom a kožní vyrážky. (17) (18)

Pacienti jsou zařazeni do klinické studie protokol CA 209-577 společnosti Bristol-Myers Squibb s účinnou látkou nivolumabem. Tato studie se zaměřuje na pacienty po úspěšné terapii pomocí cytostatik a záření a po chirurgické resekci zhoubného nádoru jícnu. Výsledky od tohoto data nemohou být publikovány z důvodu probíhající studie. Nivolumab je v současnosti jednou z nejfrekventovanější zkoušených látek v probíhajících klinických studiích na našem pracovišti ve Fakultní nemocnici Olomouc. Jedná se o randomizovanou, multicentrickou studii fáze 3 s dvojitým zaslepením. (19)

6.6. Radioterapie

Radioterapie probíhá souběžně s chemoterapií, kdy se podle typu nádoru volí normofrakcionace, hyperfrakcionace a hypofrakcionace. Normofrakcionace se skládá z pěti po sobě jdoucích denních cyklů k dosažení celkové dávky. Hyperfrakcionace se provádí několikrát denně v nižších dávkách. Hypofrakcionace se podává jedno nebo dvě ozáření ve vysokých dávkách. Podle vzdálenosti od nádorové tkáně dále

rozdělujeme teleterapii, vzdálenou několik centimetrů od orgánu, nebo brachyterapii, kdy je zářič umístěn na kůži nebo těsné blízkosti nádorové tkáně. (20)

6.7. Chirurgická léčba

Pokud se jedná o nádor bez metastáz nebo v pokročilém stádiu je vhodná chirurgická léčba na zničení případných nádorových buněk, které nebyly zničeny předchozí chemoterapií či radioterapií. Chirurgická resekce se provádí v období nejméně rizikovém pro pacienta, čeká se do doby, než má dostatečné biochemické parametry potřebné k chirurgickému výkonu. Obvykle je to 4-6 týdnů po ukončení chemoterapie a radioterapie. (7) (21)

6.8. Protokol RTOG 8501

Pro neoadjuvantní terapii karcinomu jícnu se podle České odborné onkologické společnosti používá protokol RTOG 8501, který se skládá z chemoterapie: 5-fluouracilu v dávce 375 mg/m^2 v deseti po sobě jdoucích infuzích a jedné infuzi cisplatinu v dávce 80 mg/m^2 , a radioterapie o síle 50 grayů v 25 frakcích. Po ukončení chemoterapie a radioterapie následuje chirurgický zákrok, který se provádí obvykle po 4-6 týdnech.

6.9. Fyziologické funkce ledviny

Ledviny jsou jedním z hlavních exkretčních orgánů. Jejich hlavní fyziologickou funkci spočívá extrakci odpadních látek dusíkatého charakteru, tvorba primární moči a její zkoncentrování na hypertonickou definitivní moč, pomáhají vylučovat řadu xenobiotik. Dále také udržování homeostázy a acidobazické rovnováhy, tedy k udržení stálého extracelulárního objemu, pH, koncentrace elektrolytů. Mají endokrinní funkci při tvorbě erythropoetinu, kalcitriolu a reninu, pomocí renin-aldosteron-angiotenzinový systému ovlivňují krevní tlak. (22)

6.10. Fyziologické hodnoty ledvin

Fyziologické hodnoty zjišťujeme nejjednodušeji pomocí biochemického vyšetření moči a krve, proto ji budeme dále používat i my. Dále můžeme využít fyzikální zkoušky, ultrazvuk, sonografii, dynamickou scintigrafii ledvin, CT vyšetření, uteruskopii a případně i biopsii ledvin. (23)

Referenční hodnoty při vyšetření moči jsou následující: Pro chemické stanovení je pH mezi 5 až 7, relativní hustota mezi 1,016 až 1,022 kg/l, bílkoviny by maximálně měly dosahovat hodnoty 0,3 g/l, negativní by měli být testy pro glukózu, ketolátky, bilirubin a dusitany. Hodnota urobilinogen se může pohybovat mezi 3,2 a 16 $\mu\text{mol/l}$, krev do 5 elementů na μl , leukocyty do 10 na μl . V sedimentu hodnotíme přítomnost erytrocytů do 33 za sekundu, leukocyty do 67 za sekundu, válce méně než jednoho za sekundu, ale může být fyziologicky pouze hyalinní. V následující tabulce (Tabulka 4: Fyziologické hodnoty sledované ve vzorku moči) jsou uvedeny fyziologické hodnoty stanovované v moči. (24)

Biochemický parametr	Fyziologická hodnota
pH	5-7
Relativní hustota	1,016-1,022
Bílkovina	Do 0,3 g/l
Glukosa	Negativní
Ketolátka	Negativní
Bilirubin	Negativní
Urobilinogen	3,2-16 $\mu\text{mol/l}$
Krev	Do 5 $\mu\text{mol/l}$
Leukocyty	Do 10/ μl
Dusitany	Negativní

Tabulka 4: Fyziologické hodnoty sledované ve vzorku moči

6.11. Glomerulární filtrace a metody vyšetření

Glomerulární filtrace je fyziologický proces, který pomocí glomerulů čistí protékající krev pomocí mikroporézních membrán, které brání větším molekulám bílkovin pronikat skrz membrány. Na procesu se také podílí elektrostatické bariéry, které umožňují kladně nebo neutrálně nabitým bílkovinám snadněji skrz membrány. (22)

Důvodem proč je pro všechny zdravotníky důležité vědět, jak fungují pacientovi ledviny, je fakt, že každý desátý pacient trpí chronickými renálními onemocněními. V praxi se nejvíce využívají odhady glomerulární filtrace z důvodu snazšího sběru dat, nevyžadují celodenní sběr moči. (25)

Metody rozdělujeme do 3 skupin: metody přímého měření GF se sběrem moči, bez sběru moči a vypočtený odhad glomerulární filtrace. Do první metody přímého měření glomerulární filtrace se sběrem moči patří clearance inulinu a renální clearance endogenního kreatininu. Druhou skupiny bez nutnosti sběru moči zastupují koncentrace kreatininu v séru, cystatinu C v séru a radionuklidová metoda. Výpočty odhadů na podkladě odhadu clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta, pomocí vzorce MDRD a CKD-EPI a na podkladě stanovení sérového cystatinu C. (26) (27)

Hodnoty GF se podle CKD rozdělují do pěti kategorií G1 až G5, kdy G5 je renální selhání. Kategorie G1 je větší nebo rovna hodnotě $1,5 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$. U kategorie G2 se hodnoty pohybují mezi $1,0$ až $1,49 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$. Kategorie 3 se dělí na dvě podskupiny: 3a mírně až středně snížená GF v rozmezí $0,75$ až $0,99 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$ a 3b středně až těžce snížená v rozmezí hodnot $0,5$ do $0,74 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$. Kategorie G4 dosahuje hodnot mezi $0,25$ a $0,49 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$. Renální selhání odpovídá hodnotám nižším než $0,25 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^2$. Grafický přehled kategorií popisuje následující tabulka (Tabulka 5: Kategorie CKD podle GF. Převzato z Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad GF a vyšetřování proteinurie). Tabulka 5). (28)

Kategorie	GF [ml.s ⁻¹ .1,73 m ²]
G1	≥ 1,5
G2	1,0 – 1,49
G3 a	0,75 – 0,99
G3 b	0,5 – 0,74
G4	0,25 – 0,49
G5	≤ 0,25

Tabulka 5: Kategorie CKD podle GF. Převzato z Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad GF a vyšetřování proteinurie).

6.11.1. Rovnice Cockrofta a Gaulta

Nejstarší vzorec pro odhad renální clearance byl vytvořen před 35 lety. Výpočet se provádí z těchto hodnot: věku, hmotnosti a hladiny sérového kreatininu. Zohledňuje rozdílné fyziologické rozdíly mezi mužským a ženským pohlavím. Výpočet je vhodný pro mladší pacienty s optimálním povrchem těla nebo nižšími hodnotami povrchu těla. Pro kardiologické, diabetické, starší pacienty je bohužel nevhodný pro široký rozptyl výsledků a nepřesnostem. Odhad clearance je vypočítána v mililitrech za sekundu, věk se uvádí v letech, hmotnost v kilogramech a sérový kreatinin v μmol/litr. Rovnice jsou uvedeny v následujících vzorcích (Vzorec 1: Výpočet odhadu podle Cockrofta a Gaulta, první vzorec pro muže, druhý vzorec pro ženy). (27)

$$Cl_{muži} = \frac{(140 - věk) \cdot hmotnost}{48,9 \cdot sérový kreatinin}$$

$$Cl_{ženy} = 0,85 \cdot \frac{(140 - věk) \cdot hmotnost}{48,9 \cdot sérový kreatinin}$$

Vzorec 1: Výpočet odhadu podle Cockrofta a Gaulta, první vzorec pro muže, druhý vzorec pro ženy

6.11.2. Rovnice MDRD

Rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) vznikla pozorováním velké skupiny respondentů, kdy se hodnotil vliv nízkoproteinové diety pacienta a rychlost

progrese chronických renálních onemocnění. Nevýhodu je určena pouze pro již existující renální onemocnění, nezohledňuje černošskou populaci a věk pacienta. Nelze také využít u transplantovaných pacientů, těhotných žen a dětí. Rovnice zohledňuje koncentraci kreatininu v mikromolech na litr, věk v letech, koncentraci močoviny v milimolech na litr, koncentraci v albuminu v gramech na decilitr. U žen je potřeba tuto hodnotu vynásobit číslem 0,762. Vzorec nalezneme pod textem (Vzorec 2: Vzorec pro výpočet GF podle MDRD (C_{kr} koncentrace kreatininu, $C_{moč}$ koncentrace močoviny, C_{alb} koncentrace albuminu), první vzorec pro muže a druhý pro ženy). (27) (29)

$$Cl_{muži} = 2,83 \cdot (0,0113 \cdot C_{kr})^{-0,999} \cdot věk^{-0,176} \cdot (C_{moč} \cdot 2,8)^{-0,17} \cdot C_{alb}^{0,318}$$

$$Cl_{ženy} = 2,83 \cdot (0,0113 \cdot C_{kr})^{-0,999} \cdot věk^{-0,176} \cdot (C_{moč} \cdot 2,8)^{-0,17} \cdot C_{alb}^{0,318} \cdot 0,762$$

Vzorec 2: Vzorec pro výpočet GF podle MDRD (C_{kr} koncentrace kreatininu, $C_{moč}$ koncentrace močoviny, C_{alb} koncentrace albuminu), první vzorec pro muže a druhý pro ženy

6.11.3. Rovnice CKD-EPI

Nejnovější rovnicí je CKD-EPI, která zohledňuje navíc rasu i rozšíření pro celou populaci, kromě dětí a těhotných v třetím trimestru. U pacientů snadněji odhaduje první a druhé stádium renálního onemocnění, proto je vhodná i pro rutinní kontroly.

Výpočet CKD-EPI kde, C_{kr} je koncentrace sérového kreatininu, κ je pro rozdílné pohlaví, pro ženy 0,7 a pro muže 0,9, K je korelační koeficient pro černošskou populaci 1,159 a pro ostatní 1. Pro ženy je nutné výpočet upravit koeficientem 1,018. (Vzorec 3: Výpočet odhadu glomerulární filtrace podle CKD-EPI, kde C_{kr} je koncentrace sérového kreatininu, K korelační koeficient pro černošskou populaci. První vzorec pro muže a druhý vzorec pro ženy.) (30)

$$Cl_{muži} = 141 \cdot \min\left(\frac{C_{kr}}{0,9}\right)^{-0,411} \cdot \max\left(\frac{C_{kr}}{0,9}\right)^{-1,209} \cdot 0,993^{věk} \cdot K$$

$$Cl_{ženy} = 144 \cdot \min\left(\frac{C_{kr}}{0,7}\right)^{-0,329} \cdot \max\left(\frac{C_{kr}}{0,7}\right)^{-1,209} \cdot 0,993^{věk} \cdot 1,018 \cdot K$$

Vzorec 3: Výpočet odhadu glomerulární filtrace podle CKD-EPI, kde C_{kr} je koncentrace sérového kreatininu, K korelační koeficient pro černošskou populaci. První vzorec pro muže a druhý vzorec pro ženy.

7. Praktická část

7.1. Metodika

Práce je vypracovávána ve spolupráci s Onkologickou klinikou FNOL z lékařské dokumentace a laboratorních výsledků pacientů v průběhu hospitalizace. Kromě onkologické kliniky se do práce zapojila i chirurgická klinika, především gastroenterologie, kde byli pacienti hospitalizováni pro následnou resekci jícnu.

Laboratorní výsledky moči jsou hlavním nepřímým ukazatelem renálních funkcí, podle nich je možné vypočítat odhady clearance. Hodnoty clearance jsou esenciální pro výpočet správného dávkování chemoterapeutik.

Hlavním přínosem této práce by mělo být vytvoření jednoduchého vzorce pro pacienty s renální insuficiencí. Také by vypočtená dávka více zohledňovat aktuální biochemické parametry, nejen povrch těla pacienta, jak je tomu doposud.

7.2. Sledované biochemické parametry

Před každým započatým cyklem bylo u pacientů provedeno biochemické vyšetření krve a moče. Jednalo se o kompletní stanovení mineralogramů, krevních elementů, analýzy rozkladných mechanismů organismu a organoleptickou zkoušku moči.

Rozbor krve se skládá z rozboru těchto hodnot: nejprve minerálů, tedy sodné, draselné, chloridové a vápníkové ionty, vápník korigovaný na albumin, hořečnaté ionty. Dále také se zjišťuje funkce metabolických a eliminačních orgánů pomocí močoviny, kreatininu, glomerulární filtrace kreatininu, kyseliny močové, celkového bilirubinu, jaterních funkcí alaninaminotransferázy a aspartátamino-transferázy, alkalické fosfatázy, laktátdehydrogenázy, alfa-amylázy, lipázy, troponinu T, N-terminálního propeptidu mozkeho natriuretického peptidu, celkové bílkoviny, albuminu a prealbuminu. Také je důležitá hodnota C-reaktivní proteinu, osmolarita a glukóza v séru.

Z krevních elementů jsou to leukocyty, erytrocyty, hemoglobin, hematokrit, střední objem erytrocytu, hemoglobin erytrocytu, střední barevná koncentrace erytrocytu,

šíře distribuce erytrocytů, trombocytů, střední objem trombocytů. Absolutní a relativní počty těchto krevních derivátů: lymfocytů, monocytů, neutrofilů, eozinofilů a basofilů.

Rozbor moči hodnotí především organolepticky moč a stanovuje v sedimentu moči tyto parametry: glukózu, bílkoviny, bilirubin, urobilinogen, pH, přítomnost krve, nitrily, zákal, specifickou hmotnost a barvu. Dále také další patofyziologické elementy jako erytrocyty, leukocyty, bakterie, kvasinky, epitelie, přítomnost a typy válců, krystalů, spermií a hlenu.

Biochemické parametry a z nich vypočítané odhady GF vybrány podle následujícího klíče: Vstupní odhad GF, ne starší než 1 rok, v první a poslední den cyklu, kontrolní odběr týden po ukončení chemoterapie a kontrolní odběr po čtyřech měsících od začátku chemoterapie.

7.3. Dokumenty potřebné k provedení studie

Studie byla provedena na Onkologickém oddělení Fakultní nemocnice Olomouc pod dohledem doc. Davidem Vránou. Práci schválila etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého dne 15. května 2017 v Olomouci, její vyjádření se nachází v příloze číslo 1 a 2. Její kladné vyjádření bylo podpořeno všemi zúčastněnými a předsedou etické komise doc. MUDr. Vladkem Hoříčkou, CSc. schválen pod referenčním číslem 66/17. (Příloha 1: Vyjádření etické komise FNOL a LF UPOL)

V provádění práce se také kladně vyjádřil odbor kvality, plné znění se nachází v příloze číslo 3. O schválení práce rozhodl Odbor kvality FNOL pod vedením Mgr. Jiřiny Cahlíkové, MBA. (Příloha 2: Vyjádření odboru kvality FNOL).

Informace o studii a informovaný souhlas schválilo první oddělení FNOL a všichni dále uvedení pacienti byli seznámeni s průběhem studie a souhlasili se zpracováním do této studie. Originály všech informovaných souhlasů jsou uloženy u kandidáta. (Příloha 3: Informace pro pacienta a informovaný souhlas s poskytnutím klinických údajů).

7.4. Provedení studie

Do studie bylo zahrnuto celkem 11 pacientů lůžkového oddělení A Onkologické kliniky FNOL. Kritériem pro pacienty byla diagnóza rakovina jícnu, podle MNK C15.x rozsáhlost postižených tkání, potenciální tvorba metastáz a postižení lymfatického systému. Důležitou roli také hraje způsob léčby, vybrali jsme si pacienty s neoadjuvantní terapií. Nejprve jsou pacientům podávány chemoterapie současně s radioterapií a po následné rekonvalescenci je provedena chirurgická resekce.

Každý pacient zároveň souhlasil se zpracováním osobních údajů, včetně laboratorních výsledků a lékařské anamnézy. Originály podepsaných informovaných souhlasů jsou uloženy ve FNOL. V příloze číslo 3 je zobrazen nevyplněný informovaný souhlas, který byl schválený etickou komisí FNOL a UPOL, odborem kvality FNOL a právním oddělením FNOL. (Příloha 3: Informace pro pacienta a informovaný souhlas s poskytnutím klinických údajů)

7.5. Zpracování lékařské dokumentace

Lékařská dokumentace pro nás skrývala nejdůležitější informace pro naši studii. V lékařské dokumentaci jsou dohledatelné všechny záznamy, včetně laboratorních výsledků pacienta. Dalším důležitým zdrojem informací pro nás bezpochyby je lékařská anamnéza, kterou jsme použili k dalšímu rozčlenění pacientů do jednotlivých skupin. Vytvořili jsme jednotlivé skupiny pacientů podle přidružených komorbidit. Z farmakologického hlediska nás také zajímal interakční potenciál farmakoterapie přidružených onemocnění a její míra ovlivnění účinku chemoterapie.

8. Výsledky studie

Práce poukazuje na pacienty s rakovinou jícnu, kteří jsou léčeni neoadjuvantní terapií a byli hospitalizováni na Onkologickém oddělení FNOL. Diagnóza byla vybrána pro příznivější prognózu přežití pacientů a také pro možnost delšího sledování nežádoucích nefrotoxických účinků.

Podnětem ke zpracování právě ovlivnění funkce byl fakt, že všechny léčivé přípravky jsou schvalovány s dnes již nevyhovujícím výpočtem glomerulární filtrace podle Cocrofta a Gaulta. Odborné společnosti se ale v praxi snaží prosadit nejnovější poznatky, tedy rovnici CKD-EPI. Mezistupeň mezi nimi je rovnice MDRD, která bude v následujících výsledcích taky zahrnuta.

Velké rozdíly mezi jednotlivými výpočty odhadu glomerulární filtrace jsou uvedeny u jednotlivých pacientů v tabulce a pro lepší znázornění rozdílu i v grafu. Potvrdili jsme si domněnku o nepřesnosti výpočtu odhadu GF podle Cockrofta a Gaulta. Rovnice MDRD není vhodná pro pacienty s nižší hladinou sérového kreatininu pod hodnotu 50 μmol na litr.

Kromě nefrologické anamnézy jsme se zaměřili na farmakologické aspekty léčby a podpůrnou medikamentózní terapii. Onkologické oddělení je doposud bez klinického farmaceuta, proto je možné zde narazit na řadu lékových problémů, je zde potenciální velký prostor pro klinické uplatnění farmakologických poznatků klinického farmaceuta.

Studie se zaměřuje na činnosti ledvin v průběhu chemoterapeutické a radioterapeutické terapie. Všichni pacienti byli léčeni pomocí stejného protokolu RTOG8501, tedy kombinace 5-fluouracilu v dávce 375 mg/m^2 a cisplatiny v dávce 80 mg/m^2 . Radioterapie probíhá současně s chemoterapií.

S podáním cytostatik přímo souvisí premedikace pro zlepšení snášení cytostatických roztoků, proto bývá pacientovi podán intravenózně ondasetron (Zofran[®]) a dexamethason (Dexamed[®]). Dochází zde k výrazné lékové interakci, která vede k prodloužení QT intervalu. Vzhledem k velkým objemům podávaných roztoků je zde vysoké riziko vzniku arytmií typu torsade de pointes. Dalšími rizikem je kardiotoxicita samotných cytostatik. Standardně pacientům není provedeno EKG, pouze při pozitivní kardiologické anamnéze. U pacientů s prokázaným prodloužením QT intervalu by se mělo správně postupovat takto: setrony by měli být nahrazeny

jinými méně rizikovými antiemetiky. Dexamethason ponechán, protože je u něj nižší riziko a podávalo by se po co nejkratší dobu a pod důslednějším sledováním.

V průběhu zpracování této práce došlo ke změně pozitivního listu, z pantoprazol na omeprazol. Z našeho pohledu nejvýraznější změnu jsme pocítili ve změně pantoprazolu (Controloc[®]) za omeprazol (Helicid[®]). Omeprazol je méně vhodný zástupce inhibitorů protonové pumpy, z důvodu farmakologických vlastností, především většího interakčního potenciálu a méně vhodného poločasu účinku. Pacientům jsou standardně nasazeny inhibitory protonové pumpy, zde by bylo na zvážení lékařů, jestli je to opravdu nutné u všech pacientů plošně nebo by se vytypovala nejrizikovější skupina pacientů, kterým by se podávaly.

Ze studie se potvrdily předpokládané jevy změny biochemických hladin vápníku, draslíku, hořčíku, glukózy, bílkoviny, albuminu a C-reaktivního proteinu. Změny v oblasti draslíku, hořčíku a inzulínu jsou vzájemně propojeny pomocí sodno-draslené pumpy, inzulínových a rank kanálů. Nedostatek vápníku a hořčíku může být způsobený také dlouhodobějším užíváním inhibitorů protonové pumpy, které jsou nasazeny jako protekce vzniku možných komplikací a zároveň terapie GERD.

Obecně dochází k výrazným poklesům celé krevní řady, je to dáno následky chemoterapie a radioterapie. Lidské tělo tento problém poměrně snadno umí vykompenzovat, proto není potřebná podpurná farmakoterapie.

Výrazné poklesy v hematologických parametrech jsou u onkologických pacientů očekávané. U sledovaných pacientů k tomuto poklesu dochází především na konci druhého cyklu. Podle míry snížení či zvýšení hematologických výsledků biochemie je potřeba zasáhnout farmakoterapeuticky. V některých případech, například při trombocytopenii, je třeba zvážit i odložení cytostatické terapie či její úplné vynechání.

Nedostatek bílkovin a prealbuminu se vyskytuje u většiny pacientů se začátkem druhého cyklu chemoterapií. Tento problém je řešen pomocí sippingu s vyšším obsahem proteinové složky.

8.1. Pacient číslo 110

Žena, 1963, která pracuje jako prodavačka má kromě zkoumaného onemocnění sledovanou hypertenzi, reflexní ezofagitidu, včetně drobné ulcerace a bulbitidu. Pacientka nepije, ale je občasná kuřačka, jedna cigareta každý druhý den. Jinak se cítí bez obtíží. Diagnóza byla stanovena 10. 12. 2017 a ohodnocena jako T2-3N0M0. Z rodinné anamnézy nás zajímal sklon k cévní mozkové příhodě, kterou oba rodiče několikrát prodělali. Ostatní rodinná anamnéza byla pro sledování nevýznamná.

V první cyklu ve dnech 4. 1. 2017 - 9. 1. 2017 byly vypočítány tyto dávky cytostatik: cisplatina v dávce 159,7 mg v hodinové infuzi, kterou následovalo deset kontinuálních infuzí o obsahu 749 mg fluorouracilu. Den po první chemoterapii byly naměřeny pouze vyšší hodnoty leukocytů v moči. První cyklus chemoterapie doprovázela tato farmakoterapie: pantoprazol 20 mg (Contorloc[®]) dvakrát denně na potlačení možného zhoršení GERD. Kvůli špatné schopnosti pacientky přijímat běžnou stravu byl navrhnut sipping 125 ml (Nutridrink[®]). Jako analgetikum při mírných bolestech paracetamol/tramadol 75/650 mg (Doreta[®]). Ambroxol (Mucosolvan[®]) byl předepsán na zahlenění po dobu 3 dní. Dne 5. ledna zřejmě omylem byl podán omeprazol zároveň s pantoprazolem. Inhibitory protonové pumpy mohou zvyšovat nežádoucí účinky analgetik především v oblasti centrální nervové soustavy. Hypertenzní medikace zřejmě omylem vynechána.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 26. 1. -31. 1. 2017. Pacientce byla podávána dávka 160 mg cisplatina následována deseti infuzemi fluoruracilu 749 mg. Laboratorní výsledky byly v normě, kromě mírně zvýšené hladiny draslíku, snížených hladin hořčíku a bilirubinu. Krevní obraz vykazoval snížené hodnoty většiny krevních elementů, tedy: snížené hladiny bílých krvinek, hemoglobinu, hematokritu, trombocytů, lymfocytů a monocytů. V rozboru moči se vyskytly snížené hodnoty pH a leukocyty stále mírně zvýšené. Druhý cyklus doprovázela medikace analgetická paracetamol/tramadol (Doreta[®]) dvakrát denně při bolestech, při nespavosti zolpidem 10 mg (Sanval[®]), amlodipin na snížení krevního tlaku 5 mg (Apo-Amlo[®]), metamizol (Algifen[®]) od křečovitých bolestí na konci cyklus 25 kapek 2x denně, metoklopramid (Degan[®]) intravenózně třikrát denně, omeprazol nahradil pantoprazol dvakrát denně. Kombinace metoklopramidu a tramadolu s paracetamolem je riziková pro možný vznik serotoninového syndromu.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 17. 2. 2017-22. 2. 2017. Byla podána cisplatina v dávce 158,5 mg a deset kontinuálních infuzí s fluorouracilem v dávce 742 mg. Došlo k celkovému rozladění fyziologických hodnot pro krevní obraz. Hodnoty draslíku se pochovaly u horní hranice fyziologických hodnot, vápník na nižší hranici hodnot, po celou dobu tohoto cyklu byly hodnoty hořčičku sniženy. Vyskytly se zvýšené hladiny močoviny, kyseliny močové, jaterní funkce mírně zvýšené a hodnoty CRP. Procentuálně i poměrově byly sniženy hladiny lymfocytů, monocytů a zvýšené hladiny monocytů. Třetí cyklus doprovázela farmakoterapie složená takto: amlodipin v ranní dávce 5 mg (Apo-Amlo[®]), metamizol (Algifen Neo[®]) 25 kapek dle potřeby, omeprazol (Helicid[®]) dvakrát denně, allopurinol (Milurit[®]) jedna tableta večer, furosemid 20 mg (Furon[®]), tramadol 50 mg (Tramal[®]), metamizol (Novalgin[®]) při bolestech dvakrát jedna tableta, ondasetron (Zofran[®]) dvakrát denně. Metamizol v Novalginu[®] a Algifenu[®] stejná účinná látka, jen v jiné lékové formě, jedny jako tablety a druhé jako perorální roztok. Furosemid zvyšuje nefrotoxicita cisplatinu, proto by měla být pacienta více hydratována nebo redukována dávka. Vzhledem k poklesu renálních funkcí by bylo vhodnější redukovat více dávku podávaná chemoterapie. Tramadol snižuje účinnost ondasetronu, protože jsou metabolizovány přes stejný izoenzym CYP 2A9. U této kombinace také hrozí riziko vzniku serotoninového syndromu.

Chirurgická resekce nádoru, včetně pyroplastiky a gastroplastiky, proběhla na zdejší chirurgické klinice bez zásadních potíží dne 4. 5. 2017. Pacientka je zařazena od 11. července 2017 do klinické studie, protokol CA 209-577 společnosti Bristol-Myers Squibb s účinnou látkou nivolumabem. Aktuální stav pacientky je z onkologického hlediska stabilizovaný bez známek progresu.

Podle dohadu CG je většina vypočtených odhadů GF v rámci fyziologických hodnot, 2,61 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² jako vstupní hodnota, první cyklus začal s hodnotou 2,82 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a skončil 2,11 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Druhý cyklus jsou vypočteny hodnoty 2,41 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a 1,92 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Další měření pokračuje v nastoleném trendu, s hodnotou 1,54 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² až do měření 2 ve třetím cyklu, kdy klesly na hodnotu 1,23 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², tedy podle hodnocení GF v kategorii G2. Následující měření týden po ukončení chemoterapie plánovaného třetího cyklu ukazují zhoršení na 0,89 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², tedy se hodnoty hodnotí jako kategorie G3. Kontrolní měření 2 po čtyřech měsících po ukončení chemoterapie ukazuje

na obnovení renálních funkcí zpět na hodnoty blízké fyziologickým, tedy kategorie G2.

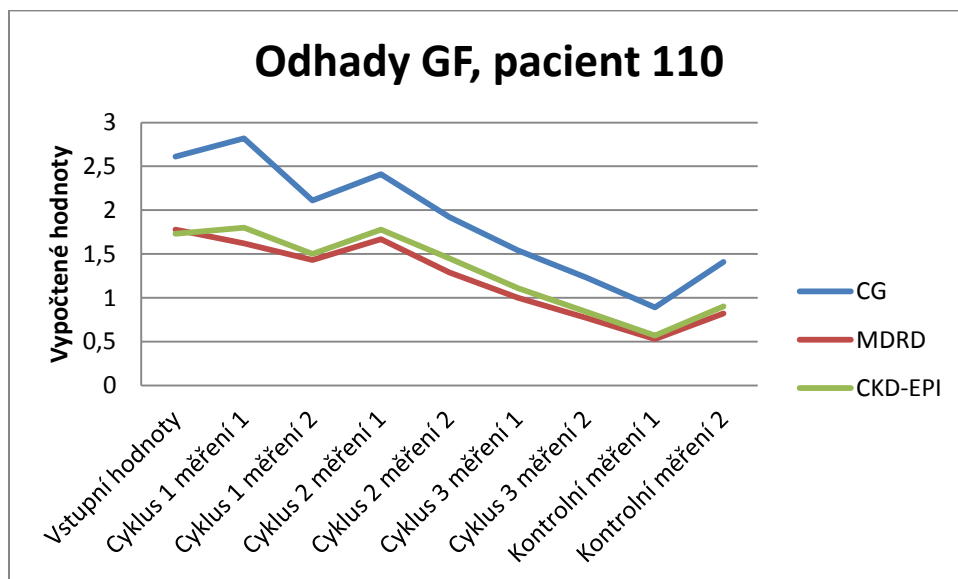
U odhadu MDRD jsou hodnoty rozdílné oproti odhadu podle CG. renální funkce klesá už při výpočtu GF před prvním podání chemoterapie. Vstupní hodnota odhadu GF je $2,62 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, potom dochází poklesu na $1,62 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a pokračuje s hodnotou $1,43 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Následně se hodnota odhadu zvyšuje na fyziologickou hladinu, $1,67 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Měření 2 po podání chemoterapie znovu vykazuje pokles hodnot na kategorii G2, tedy $1,29 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Tento pokles pokračuje i v cyklu 3, kdy hodnoty dosahují na začátku $1,00 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $0,77 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy kategorie G2. Následující výpočty GF odpovídají kategorii G3a s mírným zlepšením v posledním kontrolním měření, při prvním měření $0,89 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a při druhém měření $1,41 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Pacientka podle CKD-EPI má podle vypočteného odhadu nad hranicí fyziologické hodnoty GF. Od konce cyklu 2 poklesla na nižší hodnoty GF $1,45 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, podle nejnovější klasifikace na kategorii G2. Od třetího cyklu je hodnoty pohybovaly v kategorii G3, $0,84 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a následně $0,57 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Poslední kontrolní měření 2 ukazuje zlepšení renální funkce na hodnotu $0,90 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Pacientka měla ve vstupním měření všech odhadů GF fyziologické hodnoty. Z grafu (Graf 4: Odhady GF, pacient 110) je patrný velký rozdíl mezi odhadem CG a nejnovějším odhadem CKD-EPI, celkem téměř dvojnásobné hodnoty. Ve všech odhadech GF podle CG byly vypočteny hodnoty vyšší minimálně o polovinu oproti CKD-EPI. Odhad MDRD se pohybuje přibližně v rozmezí vypočítaných odhadů GF. Poklesy v křivkách odhadů jsou patrné u všech zmíněných ve stejném dni měření. Odhad podle CG vykazuje opožděný pokles renálních funkcí oproti ostatním srovnávaným odhadům. Při kontrolním měření 1 dochází k výraznému poklesu u odhadu podle MDRD a CKD-EPI, odhad CG ukazuje pouze mírnou změnu oproti předchozím měřením.

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	2,61	2,82	2,11	2,41	1,92	1,54	1,23	0,89	1,41
MDRD	1,78	1,62	1,43	1,67	1,29	1,00	0,77	0,53	0,82
CKD-EPI	1,73	1,80	1,5	1,78	1,45	1,11	0,84	0,57	0,90

Tabulka 6: Vypočtené odhady GF pro pacienta 110



Graf 4: Odhady GF, pacient 110

8.2. Pacient číslo 129

Muž ročník 1964, která má v osobní anamnéze jeden z hlavních predispozic, tedy vředovou chorobu, která byla diagnostikována v roce 2005. Relaps, včetně gastritidy a bulitidy, se objevil znovu v roce 2007. Pomocí biopsie stanovena histologie nálezu jako mucinózní adenokarcinom T2N0MX. Alkohol pije pacient pouze příležitostně, před mnoha lety prodělal infekční žloutenku. Jinak se léčí pouze s hypertenzí. Navíc v pacientově rodině se nachází příbuzný s onkologickou diagnózou, bratr s kolorektálním karcinomem.

První cyklus probíhal ve dnech 27. 4. -2. 5. 2017. Cisplatina byla podaná v dávce 166,5 mg a sedm kontinuálních infuzí 781 mg fluorouracilu a následují tři kontinuální infuze se 750 mg fluorouracilu. V biochemickém vzorku se vyskytla snížená hladina vápníku, zvýšené bilirubin a jaterní funkce. Na konci cyklu se objevily snížené hladiny

celkové bílkoviny a albuminu. Snížené hladiny bílých krvinek, červených krvinek, hemoglobinu, hematokritu, středního objemu erytrocytu, střední množství hemoglobinu v jednom erytrocytu a trombocyty, jen hodnoty distribuční šíře erytrocytů byly zvýšené. Poměrově a procentuálně na konci cyklu snížené i lymfocyty a neutrofilů a zvýšené monocyty. V moči zvýšené hladiny erytrocytů a pH vzorku. Přidaná farmakologická terapie se skládala inhibitoru protonové pumpy omeprazol 20 mg (Helicid[®]) a hypnotikum zolpidem 10 mg při nespavosti (Sanval[®]). První cyklus chemoterapií a ozařování pacient zvládl dobře. Ve farmakoterapii chybí antihypertenzní léčba.

Druhý cyklus probíhal opožděně kvůli špatným biochemickým výsledkům ve dnech 13. 6. -18. 6. 2017. Cisplatina byla podaná v dávce 160 mg a deset kontinuálních infuzí s 725 mg fluorouracilu. V průběhu hospitalizace se vyskytla trombocytopenie, která byla dále sledována se závěrem, že se jedná o myelodysplastický syndrom. Pacient terapii zvládá dobře, mírné dysfagické obtíže při polykání pevného sousta. Pacientovi byly naměřeny snížené hladiny vápníku, hořčíku, celkové bílkoviny a albuminu. Naopak zvýšené hladiny těchto hodnot bilirubin a jaterních funkcí. Farmakologická terapie se skládala ze omeprazolu 20 mg dvakrát denně (Helicid[®]) a zolpidem 10 mg při nespavosti (Sanval[®]).

Třetí cyklus neprobíhal kvůli trombocytopenii. Podle původního plánu měl být cyklus pouze posunut, na konziliu bylo rozhodnuto o nepodání posledního cyklu a navrženo dlouhodobé sledování kvůli velmi špatným jaterním hodnotám. Přidaná farmakologická terapie se skládala omeprazolu 20 mg (Helicid[®]) a zolpidem 10 mg při nespavosti (Sanval[®]).

Resekce nádoru proběhla dne 12. 9. 2017 s vážnými komplikacemi. V polovině října 2017 se pacientův stav výrazně zhoršil, prodělal septický stav způsobený hnisavou bakteriální peritonitidou. Poškozeny byly i eliminační orgány, včetně jaterního selhání. Empiricky byl nasazen piperacilin s tazobaktamem (Tazocin[®]) a rifaximin (Normix[®]). Podle antibiotického konzilia změněna kombinace antibiotik na vankomycin (Vancomycin Kabi[®]) s meropenem (Meronem[®]). Nyní je pacient v režimu sledování kvůli možným zpožděným pooperačním komplikacím.

Pacient se po celou sledovanou dobu pohybovat podle CG ve fyziologických hodnotách, tedy v kategorii G1. Odhad GF podle CG byl u pacienta při vstupu $4,06 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, který odpovídá fyziologickým parametrům. Hodnoty odhadu GF

v první cyklu jsou $2,34 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,84 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus začíná hodnotou $1,77 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a končí $1,64 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření odpovídají fyziologickým hodnotám, tedy $1,53 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $2,62 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

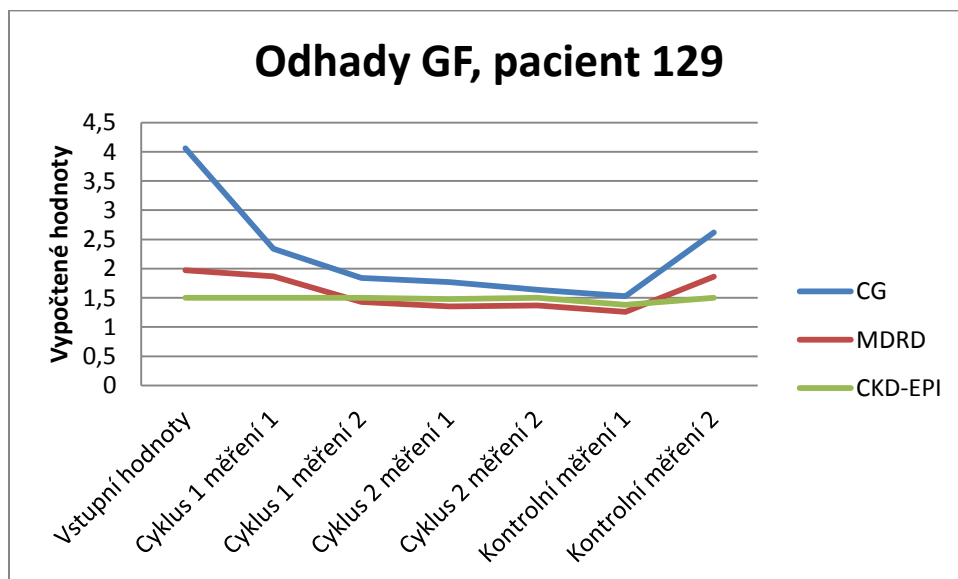
Odhad MDRD ale vypovídá o odlišném stavu renálních funkcí pacienta. První dvě vypočítané hodnoty jsou fyziologické, vstupní hodnota $1,97 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a hodnota před prvním podání cytostatik $1,87 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Měření na konci prvního cyklu vypovídá o očekávaném ovlivnění GF, hodnoty se snížily na $1,43 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy patří do kategorie G2. V této kategorii se pacientovi hodnoty pohybují po celou dobu chemoterapie. Druhý cyklus pokračuje s hodnotami $1,35 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ na začátku cyklu a $1,37 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ na konci cyklu. První kontrolní měření po týdnu po ukončení chemoterapie je $1,26 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Pozitivní hodnotou zlepšení je kontrolní měření 2 po 4 měsících od začátku cytostatické terapie, $1,86 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CKD-EPI se pohybuje po celou sledovanou dobu nad hranicí fyziologických hodnot, $1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy v kategorii G1. Pouze měření na začátku druhého cyklu měření 1 a kontrolní měření 1, týden po ukončení chemoterapie, dosahuje na kategorie G2, vypočtené hodnoty $1,48 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,38 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Pokud budeme hodnotit odhad CKD-EPI u tohoto pacienta, je v rámci fyziologických hodnot a mírné snížení GF jsou očekávaná.

U tohoto pacienta je obtížné posoudit správnost odhadů GF, který z nich je nejvíce odpovídající skutečnému stavu. Odhad podle CG vykazuje velmi příznivé fyziologické hodnoty oproti zbývajícím dvěma odhadům, které se svými odhady pohybují na hranici mezi kategorií G1 a G2. Grafické znázornění rozdílů mezi jednotlivými odhady GF se nacházejí v následujícím grafu (Graf 5: Odhady GF, pacient 129). Vzhledem k tomu, že nebyl podán třetí cyklus chemoterapie, je potřeba tento fakt zohlednit při kritickém hodnocení stavu renálních funkcí. U ostatních pacientů docházelo k výraznému snížení GF právě v tomto cyklu.

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	4,06	2,34	1,84	1,77	1,64	1,53	2,62
MDRD	1,97	1,87	1,43	1,35	1,37	1,26	1,86
CKD-EPI	1,80	1,77	1,57	1,48	1,50	1,38	1,50

Tabulka 7: Vypočtené odhady GF pro pacienta 129



Graf 5: Odhady GF, pacient 129

8.3. Pacient číslo 147

Muž ročník 1957, je silný kuřák, cca 20 cigaret denně, teď se snaží úplně přestat. Také má astma bronchiale, axiální hiátovou hernii, postulcerózní deformaci bulbu do duodena. V lednu 2015 prodělal traumatický pneumotorax vpravo. Z rodinné anamnézy otec zemřel na infarkt myokardu, matka pneumonii, ale oba v průběhu svého života měli pozitivní onkologický nález. Dlouhodobá farmakoterapie pacienta je standardní astmatická léčba, budesonid s formoterolem (Symbicort®), salbutamol (Ventolin®), ipratropim (Berodual®) a mukolytikum erdosteine (Erdomed®). Po jejunostomii také inhibitor protonové pumpy omeprazol (Apo-Ome®) a výživa pomocí sipping (Nutrison multifibre®). Pacient tuto medikaci měl po celou dobu terapie na Onkologické klinice.

První cyklus probíhal ve dnech 19. 9. - 24. 9. 2017. Byla podána chemoterapeutická medikace 135,4 mg cisplatiny a desetkrát 635 mg fluorouracilu. Pacient první cyklus chemoterapie a radioterapie zvládal dobře. V průběhu prvního cyklu se objevili očekávané patofyziologické jevy, snížené hladiny chloridů, draslíku, clearance kreatininu, bilirubinu a celkové bílkoviny, zvýšená hladina močoviny a LHD. Z hematologického hlediska také zvýšené hladiny bílé krvinky a středního objemu erytrocytu. Po ukončení prvním cyklu chemoterapie i snížené hladiny červených krvinek, hemoglobinu a hematokrit. Zvýšené hladiny bílých krvinek, středního objemu erytrocytů a trombocytů pokračují až do konce druhého cyklu. Z farmakologického hlediska nebyla přidána žádná další medikace oproti vstupní medikaci.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 26. 10. - 31. 10. 2017. Pacient dostal 121,5 mg cisplatiny a 570mg fluorouracilu v deseti infuzích. Vzhledem k vypočteným renálním hodnotám by lékař měl zvažovat i možnost odložení cisplatiny, popřípadě její nepodání. Subjektivně se pacientův stav výrazně zhoršil, cítí celkovou slabost, únavu, nemůže jíst ani polknout tekutiny. Z aplikace více jak 100 ml sippingu má silný průjem. Za poslední měsíc zhubl 8 kg, za poslední 3 měsíce celkem 26 kilogramů. Z objektivního laboratorního měření jsou patrné snížené hodnoty sodíku, draslíku, chloridů, vápníku a glomerulární filtrace a celkové bílkoviny a albuminu. Zvýšené hladiny hořčíku, močoviny a kreatininu. Po ukončení druhého cyklu změny v krevních řadách, tedy snížené hodnoty bílých krvinek, červených krvinek, hemoglobinu a hematokritu, doprovázené procentuálně zvýšené hladiny monocytů. Z pohledu farmakologického by bylo také vhodné u pacienta doplnit i další psychiatrické léčivo, ideálně antidepresivum.

Třetí cyklus probíhal netypicky započatý fluorouracilem v dávkách 591 mg v termínu od 16. 11. - 20. 11. 2017 v deseti infuzích a následně 126 mg cisplatiny podaná až 22. 11. 2017 po dosažení vhodných renálních a výživových parametrů. Toho dne byla také ukončena radioterapie. Laboratorní výsledky jsou velmi podobné předchozím cyklům, snížené hladiny sodíku, draslíku, chloridů, vápníku, hořčíku, clearance kreatininu, bilirubinu, celkové bílkoviny a albuminu. Zvýšené hladiny močoviny a kreatininu se vyskytují na začátku cyklu. V průběhu cyklu došlo ke zvratu ze zvýšených hladin hořčíku, močoviny a kreatininu na snížené hodnoty. Hladiny CRP výrazně kolísají mezi 17 a 123 mg/l. Prohloubily se rozdíly v krevních řadách, snížené hladiny bílých a červených krvinek, hemoglobinu, hematokritu. Zvýšené

hladiny středního objemu erytrocytů, množství hemoglobinu v červených krvinkách, trombocyty a distribuční šíře červených krvinek. Dále pokračuje snížená hladina lymfocytů a zvýšené hodnoty monocytů a neutrofilů v procentuálních hodnotách. Koagulační faktory vykazují zvýšené hodnoty. Farmakoterapie doplněna pouze o analgézií pomocí opiátu fentanyl 50 mcg/h (Fentalis transdermální náplast®).

Na začátku prosince přijat pro celkové zhoršení stavu, objektivně zjištěna leukocyturie, elevace CRP a výrazná anémie. Empiricky nasazeny antibiotika – amoxicilin a kyselina klavulánová. Navýšena i analgezie o 50 procent na 100 mcg/h fentanyl. Stav je nyní uspokojivý, proto se plánují předoperační vyšetření a následná operace na přelomu března a dubna.

Vstupní hodnoty bohužel nebyly změřeny, proto jako srovnávací hodnotu budeme brát odhad před podáním první chemoterapie. Odhad podle CG se pacient pohybuje podle renální funkce v kategorii se středně sníženou až velmi sníženou GF. První cyklus ukazuje stejnou hodnotu $0,98 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve druhém cyklu dochází výraznému poklesu na hodnotu $0,47 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, z terapeutického hlediska by bylo vhodné nepodávat cisplatinu a naplánovat její odložení. Mírné zlepšení přichází na konci tohoto cyklu na hodnotu $0,70 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pokračuje v optimistickém trendu z předchozího měření, tedy zlepšení vypočtených hodnot odhadu GF na $0,84 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $0,94 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření po týdnu od ukončení chemoterapie je $0,39 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy vysoké riziko renálního selhání. Naštěstí kontrola čtyři měsíce od začátku terapie je příznivější s hodnotou odhad GF $1,20 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad MDRD ukazuje mírné poškození funkce GF v rozmezí kategorií G2 a G3. První cyklus se pohybuje v hodnotách $1,14 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,15 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve druhém cyklu se hodnoty odhadů snižují do kategorie G3, a to na hodnoty $0,49 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $0,78 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Zlepšení GF a návrat do kategorie G2 se objevil v průběhu třetího cyklu, hodnoty dosahují na začátku $1,31 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,49 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Výrazný pokles se znovu objevuje při kontrolních měření a možné renální poškození kategorie G3, hodnoty při prvním měření $0,53 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a při druhém měření $0,92 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

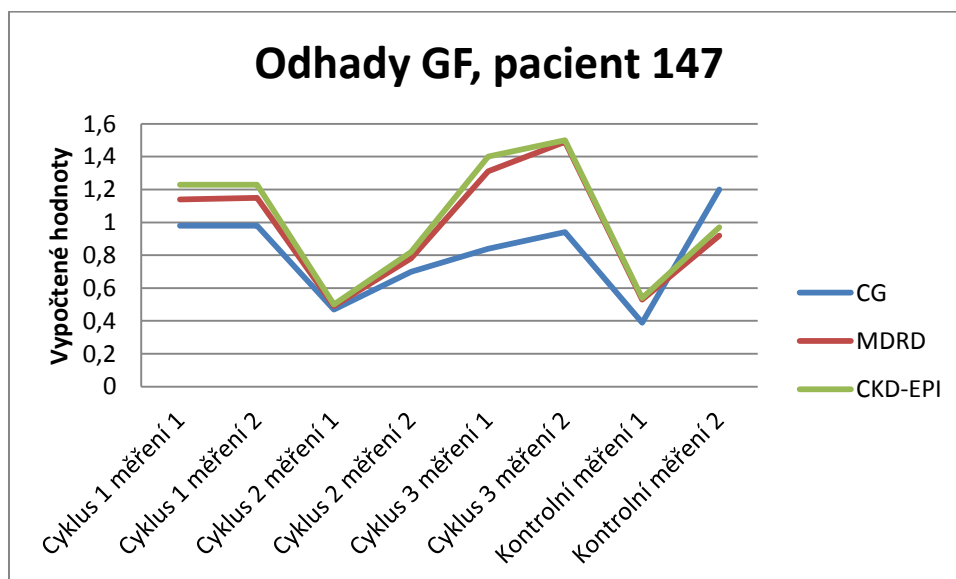
Odhad CKD-EPI se pohybuje v hladinách kategorií G2 a G3. První cyklus svědčí o mírném renální nedostatečnosti, $1,23 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ v obou měřeních. Ke snížení

do kategorie G3 dochází na začátku cyklu 2 na hodnotu $0,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a pokračuje až do konce toho cyklu $0,82 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve třetím cyklu dochází ke zlepšení renálních funkcí na hodnoty $1,4 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Při kontrolních měřeních dochází k výraznému poklesu do kategorie G3 na hodnoty $0,54 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $0,97 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CG vykazuje nižší hodnoty než ostatní dva sledované výpočty. Podle CG by měla být chemoterapeutická dávka posunuta od druhého cyklu. Odhady MDRD a CKD-EPI jsou velmi podobné, pouze s přijatelnou vzájemnou odchylkou, Velký rozdíl se ukazuje u odhadu CG. Rozdílnost mezi jednotlivými odhady GF následují v grafu. (Graf 6: Odhady GF, pacient 147).

	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	0,98	0,98	0,47	0,70	0,84	0,94	0,39	1,20
MDRD	1,14	1,15	0,49	0,78	1,31	1,49	0,53	0,92
CKD-EPI	1,23	1,23	0,50	0,82	1,40	1,50	0,54	0,97

Tabulka 8: Vypočtené odhady GF pro pacienta 147



Graf 6: Odhady GF, pacient 147

8.4. Pacient číslo 156

Muž ročník 1960, který v dětství prodělal mozkovou obrnu, od puberty navíc epileptik a hypertonik. Od brzkého mládí navíc chronická obstrukční plicní nemoc, kvůli kterému je od dvaceti let v invalidním důchodě. Před pěti lety se objevily depresivní stavy. Vředová choroba jako předchorobí diagnostikována před 10 lety. Karcinom byl diagnostikován jako adenokarcinom T3N1Mx. V alergické anamnéze je pozitivní alergie na náplast a skořici. Celá rodina, včetně všech pěti sourozenců, trpí diabetem mellitem a vysokým tlakem. U dvou bratrů se objevila rakovina plic, jeden z nich zemřel na následky rakoviny plic. Dlouhodobá medikace se skládá z těchto léků: na snížení krevního tlaku valsartan 80 mg (Valzap[®]), na zlepšení kognitivních funkcí vinpocetin 10 mg (Cavinton[®]), na léčbu astmatu salmeterol a flutikazon (Seretide[®]) dvakrát denně po dvou vdeších a ipratropium (Atrovent[®]) ráno a večer po dvou vdeších a v poledne po jednom, citalopram (Esoprex[®]) a trazodon 75 mg (Trittico AC[®]). Podle osobní anamnézy bychom měli počítat i s antiepileptickou terapií, která chybí.

První cyklus probíhal ve dnech 1. 3. - 6. 3. 2017. První cyklus byl farmakologicky řešen pomocí cytostatik 162 mg cisplatina a kontinuální dávkou 759 mg fluorouracil po dobu 5 dní. Pacient zvládl tento cyklus subjektivně bez větších potíží. Laboratorně zjištěna pouze zvýšená hladina kreatininu a snížený odhad glomerulární filtrace kreatininu. Z hematologického hlediska snížená hladina trombocytů a lymfocytů, zvýšená objem krevních destiček a neutrofilů. Podpůrná psychoterapie byla escitalopram 20 mg (Esoprex[®]), trazodon snížen na 50 mg (Trittico[®]). Na snížení rizika možného vzniku torsády bylo správně použito místo inhibitoru protonových pump prokinetikum ve skupiny antagonistů histaminových H₂ receptorů, ranitidin 150 mg jako prokinetikum (Ranisan[®]). Na potlačení nežádoucích účinků terapie třikrát denně thiethylperazin (Torecan[®]). Riziková kombinace ondasetronu a escitalopramu z důvodu prodloužení QT intervalu. Inhalačně podávaný flutikason a salmeterol (Seretide[®]) má také a navíc nejvyšší závažnost potenciální interakce, ale vzhledem k lokálnímu použití předpokládáme pouze 10 procent z celkového účinku.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 22. 3. 2017 - 27. 3. 2017. Byla podána cytostatická terapie v infuzích s cisplatinou v dávce 160 mg a desetkrát infuze

s fluorouracilem v dávce 745 mg. Pacient terapii zvládal dobře, subjektivně i objektivně bez potíží. Biochemické parametry nebyly výrazně sníženy, jejich hladiny buď fyziologické, nebo v přijatelných mezích na hranicích fyziologických hladin. Ve druhém cyklu došlo podle záznamů k redukci farmakoterapie, která se skládala z escitalopramu 20 mg (Esoprex[®]), trazodonu 50 mg (Trittico[®]) a thiethylperazinu (Torecan[®]). Je možné, že se jednalo pouze o chybějící záznamy. Inhalační léčba by měla nadále pokračovat. Ze záznamu zmizel i podávaný antagonist H₂ receptorů - ranitidin.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 13. 4. - 18. 4. 2017. Chemoterapie se skládala z 160 mg cisplatinu a kontinuální podávání fluoruracilu 745 mg v deseti dávkách. Pacient terapii zvládal dobře, subjektivně i objektivně bez potíží. Z laboratorních výsledků je patrný velký pokles renálních funkcí. Dále také escitalopram 20 mg (Esoprex[®]), trazodon 50 mg (Trittico[®]), nově k medikaci přidáno hypnotikum zolpidem 10 mg (Sanval[®]) při nespavosti.

Dne 14. 7. 2017 byla provedena extirpace jícnu na zdejší chirurgické klinice. Operaci zkomplikoval anafylaktický šok, zřejmě na operační materiál gelaspon. Při poslední kontrole zjištěno zhoršení pacientova stavu a pokračující výrazný úbytek váhy. Podle výsledků kontrolního provedení PET/CT a potvrzení domněnky neúspěšné terapie, se zvažuje přechod na paliativní terapii s cytostatickou terapií v protokolu paclitaxel weekly.

První cyklus u tohoto pacienta nebyl změřen, proto jako výchozí hodnotu budeme brát první měření před podáním chemoterapie. Odhad podle CG se pacient vyskytuje střídavě v kategorii G2 a G1 s fyziologickými hodnotami. V průběhu prvního cyklu hodnoty dosahovaly 1,45 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a 2,43 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Druhý cyklus pacient začal s hodnotou 1,22 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², tedy kategorie G2, a na konci tohoto cyklu zakončoval s hodnotou 1,98 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², která odpovídá fyziologickým hodnotám. Celý třetí cyklus se pohybuje v kategorii G3, na začátku cyklu hodnota odhadu GF 1,32 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a na konci 1,00 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Kontrolní měření poukazuje na stabilní pokles renálních funkcí. Týden po ukončení chemoterapie byly vypočítány hodnoty 1,12 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a 4 měsíce po ještě nižší hodnoty 0,80 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², což je kategorie G3.

Odhad MDRD vykazuje výrazně nižší hodnoty oproti předchozímu odhadu CG. První cyklus vykazuje hodnoty před zahájením chemoterapie v kategorii G2

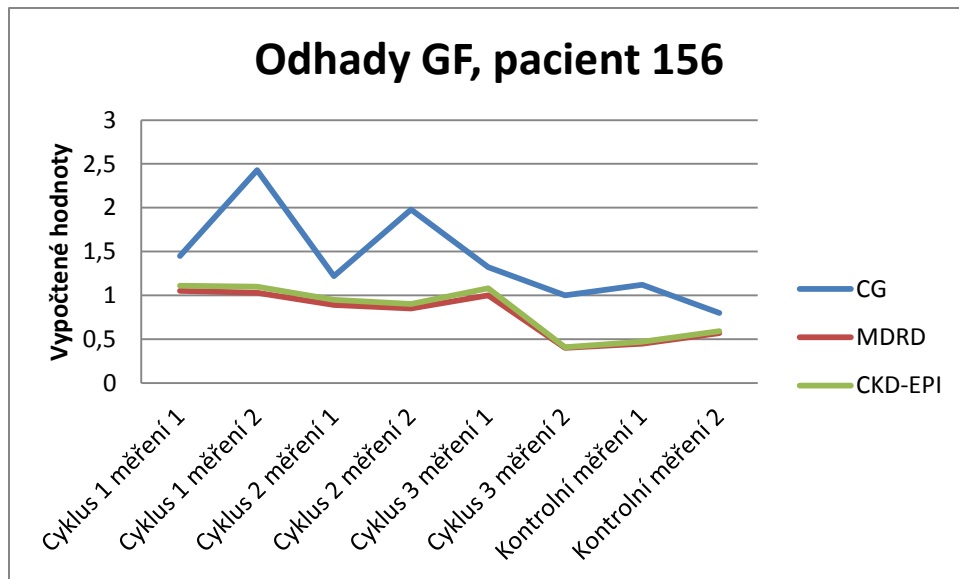
1,05 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a na konci 1,03 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Druhý cyklus se nese v kategorii G3 s hodnotami 0,89 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a 0,85 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Měření a výpočet odhadu na začátku třetího cyklu ukazuje hodnotu 1,00 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a na konci dochází k výraznému snížení na 0,40 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², což odpovídá kategorii G4. Snížení GF potvrzuje i následující kontrola po týdnu s hodnotou 0,45 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Pozdější kontrolní měření 2 stále ukazuje snížení GF na hodnotě 0,57, což odpovídá kategorii G3.

Odhad CKD-EPI ukazuje podobné hodnoty jako předchozí odhad MDRD. První cyklus s hodnotami na začátku 1,11 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a na konci 1,10 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Druhý cyklus popisuje hodnoty odhadů na začátku 0,95 ml.s⁻¹.1,73 m⁻² a na konci 0,90 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Třetí cyklus se vyznačuje hodnotami 1,08 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², kategorie G2, a zhoršení GF po podání poslední dávky chemoterapie pokles do kategorie G3 0,41 ml.s⁻¹.1,73 m⁻². Kontrolní měření týden po ukončení chemoterapie dosahuje hodnot 0,47 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², kategorie G4, a poslední sledované měření hodnotu 0,59 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², tedy kategorii G3.

Odhody dle CG byly ve většině případů až dvojnásobnými oproti nejnovějšímu standartu CKD-EPI. Rozdíly mezi odhady MDRD a CKD-EPI jsou minimální a přijatelné pro případné odchylky měření. Grafické znázornění rozdílu u jednotlivých odhadů nalezneme v následujícím grafu (Graf 7: Odhady GF, pacient 156). Druhé měření v třetím cyklu ukazuje na výrazné snížení GF u všech sledovaných odhadů GF. Všechny odhady také ukazují fakt, že renální funkce byly poškozeny a trvale sníženy.

	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,45	2,43	1,22	1,98	1,32	1,00	1,12	0,80
MDRD	1,05	1,03	0,89	0,85	1,00	0,40	0,45	0,57
CKD-EPI	1,11	1,10	0,95	0,90	1,08	0,41	0,47	0,59

Tabulka 9: Vypočtené odhady GF pro pacienta 156



Graf 7: Odhady GF, pacient 156

8.5. Pacient číslo 165

Muž narozený v roce 1959, trvale bez medikace a pozitivní alergické anamnézy. Denně vykouří 7 až 8 cigaret. V předchorobí pankreatitidy a perforace vředu pyloru s peritonitidou v roce 2010. Od prosince 2016 zhubl 20 kilogramů, má problémy polknout i polotuhou stravu. Diagnostikován spinocelulární karcinom T2N0M0 v oblasti krčního jícnu a adenokarcinom rektosigmoidea. Rodinná anamnéza otec zemřel na rakovinu žaludku, matka na karcinomy v gynekologické oblasti

První cyklus probíhal ve dnech 3. 3. - 8. 3. 2017. Pacientu byla podána cisplatina v dávce 123,1 mg a kontinuální infuze s fluorouracilem v dávce 641 mg desetkrát. Biochemické hodnoty vypovídají o hyperurikémii, hypermagnezémii, hypokalcémii. Snížená je také hladina celkové bílkoviny a albuminu. Moč má vysoké pH a velmi vysoký obsah leukocytů, kontrolní CRP je zvýšené. Z hematologického pohledu má pacient vyšší hladiny leukocytů a trombocytů, snížený hemoglobin a hematokrit. Nutritivní podpora pomocí sippingu (Nutridrink sipp®) a k výplachům ústní dutiny zvlhčující roztoky (Caphosol®). Pacient nemůže polykat ani tekutou stravu, celkově se cítí velmi slabý, s bolestí v hrudní oblasti páteře. Hospitalizace proběhla jinak bez dalších komplikací.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 24. 3. - 29. 3. 2017. Cisplatina byla podána v dávce 125,5 mg a desetkrát fluorouracil 654 mg. Došlo ke změně v mineralogramu,

objevily se snížené hladiny chloridů, vápníku a zůstaly zvýšené hladiny urey. Nově se u pacienta objevila hypercholestrémie. V moči je změřeno vysoké pH, vyšší obsah leukocytů a erytrocytů. Hematologický rozbor pokračuje v nastoleném trendu zvýšených hladin leukocytů, nově i zvýšené hladiny neutrofilů a snížené hladiny erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu. Druhý cyklus podpořen sippingem a diklofenakem (Almiral[®]) intravenózně při bolestech. Z farmakologického hlediska by bylo vhodné zvážit možnost i jiné analgezie, z důvodu předchozího zánětu v zažívacím traktu. Pacient nemůže stále polykat a ani pít tekutou stravu, stav pacienta komplikuje neustálý pocit žízně.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 25. 4. - 30. 4. 2017. Třetí cyklus pomocí 120 mg cisplatina a desetkrát 679 mg fluorouracil. Z biochemického hlediska pokračuje pokles již snížených hodnot, doplněný nově o změny lymfocytů a monocytů. Ošetření kůže poškozené ozařováním pomocí dermatologik mast s bacitraciemi a neomycinem (Framykoin[®]), borglycerin IPLP, panthenol ve formě pěny (Panthenol foam[®]), mast s retinolem (Infadolan[®]). Nutrice je podpořena díky vysokoenergetické výživě (Nutrison energy[®]).

Pacient propuštěn do domácí péče, další lékařská péče proběhla v bližší nemocnici ve Šternberku. Na chirurgickém oddělení byl mu znovu zavedený PEG. Z důvodu slabosti a pokračujícího hubnutí se pacient nedostavuje na kontroly a posílá za sebe náhradníky z rodiny či známých.

Odhad podle CG se zpočátku u pacienta pohybuje na hranici mezi fyziologickou hladinou a mírně sníženou funkcí GF. První měření před začátkem podávání chemoterapeutik dosahuje hodnoty odhad $GF_{1,49} \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. V prvním cyklu odhad podle CG klesá do kategorie G2 s mírně sníženou GF, na začátku cyklu s hodnotami $1,46 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,45 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve druhém cyklu dochází k dalšímu poklesu dohadu GF v rámci stejné kategorie G2, před začátkem chemoterapie $1,22 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci tohoto cyklu hodnota odhadu $1,17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Na začátku třetího cyklu došlo podle odhadu CG ke zlepšení renálních funkcí, $1,32 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ale vzápětí došlo k výraznému poklesu na hodnotu $0,59 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy do kategorie G3. V této kategorii se pacient pohybuje i při obou kontrolních měření, po týdnu od ukončení chemoterapie $0,65 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a po delším časovém úseku $0,80 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

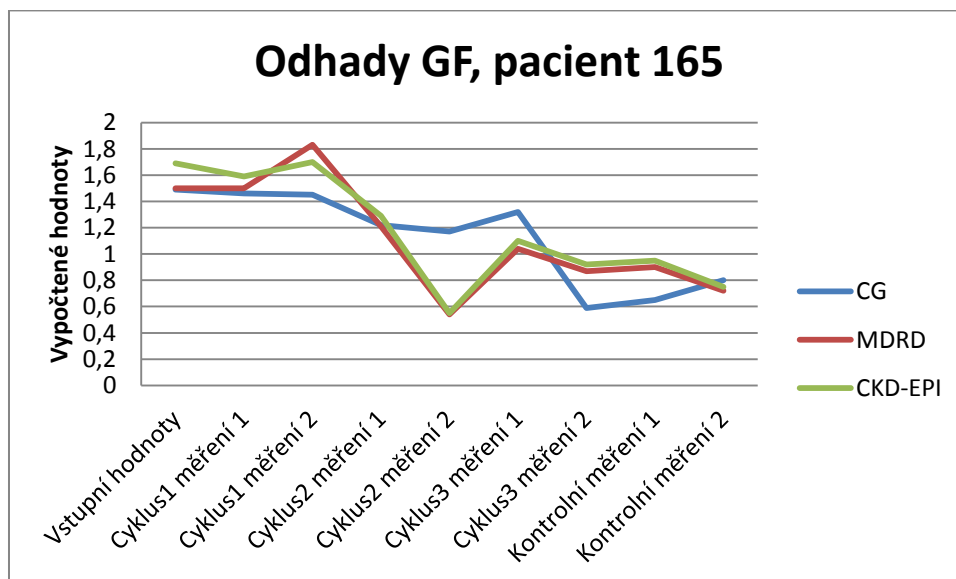
Odhad MDRD před podáváním chemoterapeutik $1,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. V prvním cyklu ve fyziologických hladinách $1,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci prvního cyklu $1,83 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus znamenal zhoršení GF do kategorie G2 s hladinou $1,21 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a další výrazná pokles do kategorie G3 v rozmezí jednoho cyklu $0,54 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus značí zlepšení GF podle tohoto odhadu, na začátku cyklu $1,04 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci se objevuje opět zhoršení do kategorie G3, na hladinu $0,87 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření 1 pokračuje ve výše uvedeném poklesu GF v kategorii G3 s hodnotou $0,90 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Poslední kontrolní měření dosahuje nejnižší hodnoty $0,72 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Nejnovější odhad CKD-EPI ukazuje vstupní hodnoty nad fyziologickou hranicí s hodnotou $1,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus v obou měřeních pokračuje s hraniční fyziologickou hodnotou $1,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,50 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve druhém cyklu dochází k poklesu do kategorie G2 s hladinou $1,29 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Následuje další snížení na kategorii G3 s hodnotu $0,55 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus začíná mírným zlepšením GF na hodnotu $1,10 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, ale po dokončení chemoterapie dochází opět k poklesu na hladinu $0,92 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření ukazuje dlouhodobější pokles GF na hladiny $0,95 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a pokračuje po 4 měsících s hladinou $0,75 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Porovnání jednotlivých odhadů dochází opět k výraznému rozkolísání hodnot. Pokud budeme brát jako srovnávací křivku CKD-EPI, dochází u dalších dvou odhadů k velmi rozdílným hodnotám. Ale vstupní i poslední měření GF vychází z velmi podobných hodnot. Z počátku mají téměř shodné hodnoty odhady CG a CKD-EPI do cyklu C2 měření 2, kdy se všechny odhady téměř shodují a následují podobné hodnoty MDRD a CKD-EPI. Ve všech sledovaných odhadech je patrný pokles GF ve druhém cyklu při prvním měření a tento pokles pokračuje dále do konce sledování s různou intenzitou. Grafické znázornění těchto odhadů nalezneme v následujícím grafu (Graf 8: Odhady GF, pacient 165).

	Vstupní hodnoty	Cyklus1 měření 1	Cyklus1 měření 2	Cyklus2 měření 1	Cyklus2 měření 2	Cyklus3 měření 1	Cyklus3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,49	1,46	1,45	1,22	1,17	1,32	0,59	0,65	0,80
MDRD	1,50	1,50	1,83	1,21	0,54	1,04	0,87	0,90	0,72
CKD-EPI	1,69	1,59	1,70	1,29	0,55	1,10	0,92	0,95	0,75

Tabulka 10: Vypočtené odhady GF pro pacienta 165



Graf 8: Odhady GF, pacient 165

8.6. Pacient číslo 174

Pacient ročník 1963 po resekci žaludku v 18 letech. V roce 2014 zjištěna ulcerace anastomózy, zároveň byl diagnostikován diabetes melitus 1. Typu. Pacient má v anamnestické historii akutní gastritidy, hepatopatie, závislost na alkoholu a tím způsobenou výraznou malnutrici a výrazný vitamínový deficit způsobený nadměrným užíváním alkoholu. Denně pacient vypije 4 až 5 piv, nyní se snaží omezovat, snaží se taky omezovat cigarety z 20 denně na 2 za den. Otec zemřel na rakovinu tlustého střeva. Trvalá medikace pacient je analgezie pomocí paracetamolu s tramadolem (Doreta[®]), inzulín prandiální (Humulin R[®]) a dlouhodobě působící inzulín (Humulin N[®]).

První cyklus probíhal ve dnech 5. 9. - 10. 9. 2017. Dávka cisplatin je 135,1 mg a fluorouracilu 633 mg. Z biochemického hlediska u pacienta jsou naměřeny nižší hladiny sodíku, chloridů, ale zvýšený CRP na hodnotu bakteriální infekce. Podle rozboru moči jsou také výrazně zvýšené leukocyty v moči. Z hematologického rozboru jsou patrné zvýšené leukocyty, snížené erytrocyty, hemoglobin a hematokrit, dále snížené lymfocyty B a zvýšené monocyty B a neutrofilů. Pacient je výrazně katechický, ale jinak se cítí dobře. První podání cytostatik komplikované nauzeou i přes premedikaci. Další medikace je zolpidem (Sanval[®]) při nespavosti, metoklopramid (Degan[®]) jako prokinetikum třikrát denně, tramadol s paracetamolem (Zaldiar[®]) od bolesti čtyřikrát denně. Pacient je diabetik 1. typu, proto se u něj setkáváme s inzulínem, krátkodobý inzulín (Humulin R[®]) a dlouhodobý inzulín (Humulin N[®]), oba ve stejné dávce po 4 jednotkách. Nutrice podpořena pomocí Nutrisonu. Vzhledem k diabetu by bylo u pacienta vhodné použít nutritivní podporu pomocí speciálního sippingu pro diabetiky. Při bolestech doplněna medikace o diklofenak (Almiral[®]) intravenózně. U pacienta se vyskytuje více rizikových faktorů pro vznik serotoninového syndromu, metoklopramid, ondasetron a tramadol výrazně zvyšuje riziko. Podle způsobu aplikace kortikosteroidů a analgezie můžeme uvažovat o zhoršení stavu pacienta kvůli zhoršení vředové choroby. Kombinace ondasetronu a potencovaného paracetamolu může působit mírně antagonisticky.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 26. 9. - 1. 10. 2017. Pacientovi byly podány infuze s 138,2 mg cisplatin a desetkrát infuze s fluorouracilem v jednotlivé dávce 647 mg. Pacient se cítí dobře, objektivně ale biochemické vyšetření ukazuje snížené hodnoty vápníku, ale nejvýraznější pokles je u hladin draslíku a hořčíku. Z rozboru krve je viditelný pokles leukocytů, erytrocytů, hemoglobinu, hematokrit. Pouze hladiny monocytů nepatrně rostou. Po vyšší dávce sippingu se objevily občasné průjmy. U pacienta nadále pokračuje preventivní zvýšená antiemetická terapie. Do medikace přidána substituce draslíku (Kalnormin[®] 1g) a magnesia 1 mg (Magnesium lactate Biomedica[®]) denně kvůli výrazné hypokalémii a hypomagnezémii.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 18. 10. - 23. 10. 2017. Dávka cisplatin 138,2 mg a fluorouracilu 647 mg v deseti infuzích. Z biochemického rozboru pokračuje pokles mineralogramu, celkové bílkoviny a albuminu. Nežádoucí účinky cytostatik rozvrátily všechny krevní řady mimo fyziologické hodnoty. U pacienta se výrazně prohloubila pancytopenie a minerální rozvrat, především hypomagnezie a hypokalémie.

Přetrvává stav s nauzeou s občasným vomitem žaludečních šťáv. Pacient se snaží postupně přejít na polotekutou stravu.

Nyní je pacientův stav dále sledovaný bez známek remise, během léčby došlo ke kompletní regresi nádoru. Chirurgické resekce nádoru zatím neproběhla, plánuje se na jaro 2018.

Podle odhadu dle CG pacient první cyklus má ve fyziologických hodnotách, tedy $2,28 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus pokračuje v tomto stejném trendu s hodnotu $1,88 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. K mírnému poklesu dochází na konci druhého cyklu na hodnotu $1,41 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus začíná v kategorii G2 se sníženou hladinou GF na hodnotě $1,39 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Na konci tohoto cyklu ale následuje pokles na hodnotu $0,92 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy od kategorie G3. Mírného zlepšení je vypočítáno v posledním kontrolním měření $1,06 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad MDRD v prvním cyklus je $1,72 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus poklekuje na hranici fyziologických hodnot v kategorii G2 $1,45 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a při dalším měření v tomto cyklu $1,75 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus se opět na počátku vrátily fyziologické hodnoty $1,72 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, ale opět byly vystřídány mírným snížení hladin na $1,07 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření ukazuje návrat mírné snížení GF na hodnoty $1,27 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

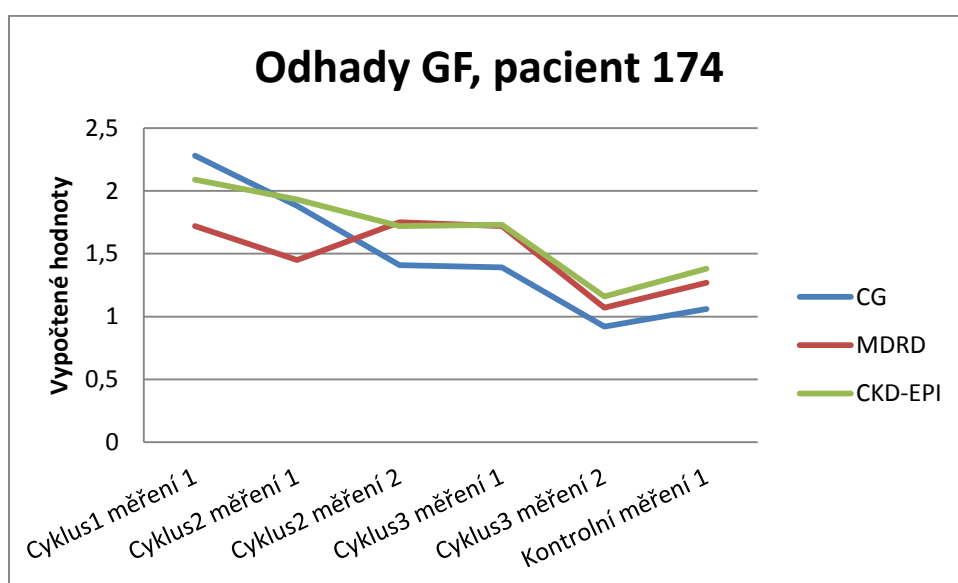
Odhad CKD-EPI v první cyklu je podle vypočtených hodnot v kategorii G1 ve fyziologických hladinách. Druhý cyklus pokračuje nad touto hladinou, tedy $1,93 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,72 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus opět pokračuje ve fyziologickém rozmezí s hodnotou $1,73 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, ale na konci cyklu pozorujeme snížení hladiny na $1,16 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Poslední kontrolní měření ukazuje trvalejší snížení GF na hodnotu $1,38 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Bohužel chybí vstupní hodnoty, proto za vstupní hodnoty budeme považovat před podáním cytostatik v prvním cyklu. Nebylo provedeno ani měření na konci prvního cyklu před propuštěním do domácí péče. Kontrolní měření po 4 měsících neprovedeno. Pokud budeme porovnávat jednotlivé odhady, v počátku jsou velmi rozdílné. Společný znak snížení odhadu GF se objevuje na konci třetího cyklu. Pokud budeme považovat na nejsprávnější odhad CKD-EPI, ostatní dva odhady jsou nevypovídající o skutečném stavu GF, a proto se mělo zvážit jejich nepoužití

v klinické praxi. Grafické znázornění rozdílnosti odhadu nalezneme v následujícím grafu (Graf 9: Odhady GF, pacient 174).

	Cyklus1 měření 1	Cyklus2 měření 1	Cyklus2 měření 2	Cyklus3 měření 1	Cyklus3 měření 2	Kontrolní měření 1
CG	2,28	1,88	1,41	1,39	0,92	1,06
MDRD	1,72	1,45	1,75	1,72	1,07	1,27
CKD-EPI	2,09	1,93	1,72	1,73	1,16	1,38

Tabulka 11: Vypočtené odhady GF pro pacienta 174



Graf 9: Odhady GF, pacient 174

8.7. Pacient číslo 183

Žena ročník 1977, která pracuje jako prodavačka, už více než půl roku pociťuje dysfagii a bolest v oblasti sternu, během tohoto období zhubla deset kilogramů. Patientka i její bratr trpí neurofibromatózou prvního typu. Matka pacientky zemřela na nespecifikovaný tumor v CNS. Pomocí histologie byl nádor diagnostikován jako adenokarcinom T2N0Mx.

První cyklus probíhal ve dnech 11. 7. - 16. 7. 2017. Pacientce byla podána infuze s 129,6 mg cisplatinou a deseti dalšími s fluorouracilem v dávce 607 mg. Z biochemického hlediska všechny parametry se nacházejí ve fyziologických

hladinách, pouze mírně snížené leukocyty v krvi. Pacientka zvládala terapii dobře, vyskytly se dysfagické potíže, které byly potlačeny vyššími dávkami antiemetik ze skupiny setronů. Z farmakologického hlediska byla terapie podpořena inhibitorem protonové pumpy omeprazolem 20mg (Helicid[®]) a kombinací antiemetik metoklopramidem (Degan[®]) třikrát denně s ondasetronem (Zofran[®]) dvakrát denně.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 1. 8. – 6. 8. 2017. Pacientka dostala 129,6 mg cisplatinu a deset infuzí s fluorouracilem v dávce 607 mg. Pacientka cyklus zvládala dobře, pouze mírné dysfagické potíže při polykání tuhé stravy. Z biochemického rozboru vyplývají snížené hladiny celkové bílkovin a zvýšené hladiny chloridů a draslíku. Krevní rozbor ukazuje snížené leukocyty, erytrocyty, hemoglobin a také hematokrit. Druhý cyklus podpořen farmakologicky antiemetickou trojkombinací s ondasetronem (Zofran[®]) dvakrát denně, thiethylperazinem (Torecan[®]) jedenkrát denně a metoklopramidem (Degan[®]).

Třetí cyklus probíhal ve dnech 28. 8. - 2. 9. 2017. Byla podána chemoterapie s infuzemi cisplatinu 129,6 mg a desetkrát fluorouracilu 607mg. Cyklus probíhal podle očekávání bez komplikací s podobnými laboratorními hodnotami jako v předchozím cyklu. Podle rozboru krve a moči pokračují snížené hladiny celkové bílkoviny, snížené leukocyty, hemoglobin, hematokrit, erytrocyty a lymfocyty. Zvýšené hodnoty vykazují monocyty a neutrofily. Třetí cyklus byl podpořen pouze jedním antiemetikem ondasetronem (Zofran[®]), nově přidán sipping od začátku cyklu.

Dne 7. 11. 2017 byla provedena exstirpace jícnu s následnou plastikou okolních orgánů. Na začátku roku 2018 pacientka podstupovala reedukaci hlasu kvůli poškození hlasivek během resekce tumoru. Z onkologického hlediska je pacientka bez známek progresu nádoru.

Odhad podle CG vykazuje hodnoty v kategorii G1 a G2, tedy na fyziologické hladině a s mírně sníženými hodnotami. Vstupní hodnoty odhadu GF jsou u tohoto pacienta $1,35 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus pacient vykazoval tyto hodnoty, před podáním cytostatik $1,39 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,34 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus probíhal s obdobnými hodnotami, na začátku cyklu $1,30 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $1,17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pacient začal s hladinou GF na vypočteném odhadu $1,54 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření 2 byla vypočtena hodnota $1,62 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

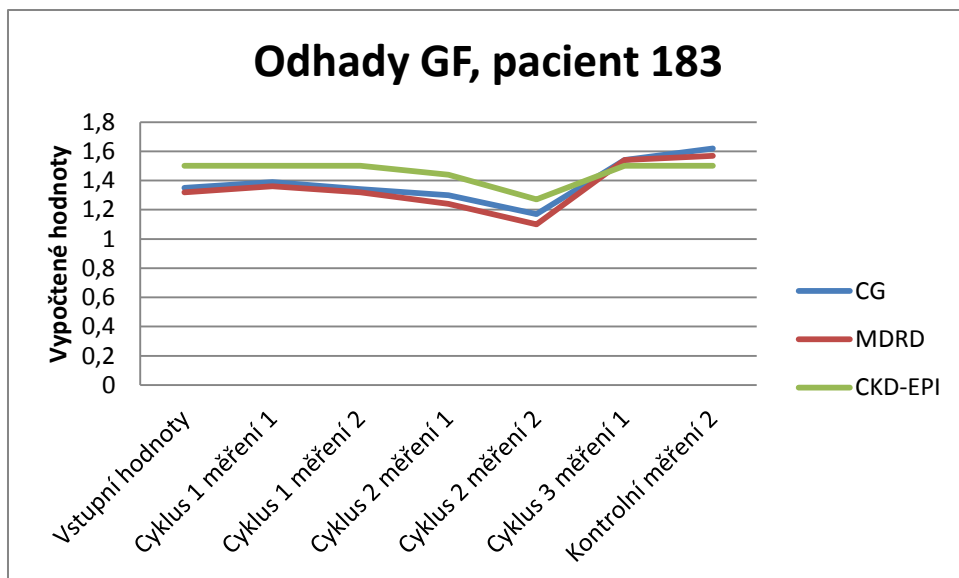
Odhad MDRD se pohybuje v přibližně stejných hodnotách jako odhad CG. Vstupní hodnoty pacienta jsou $1,32 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus byl začat s odhadem GF na hodnotě $1,36 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Cyklus pacient dokončuje s hladinou GF na hodnotě $1,32 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Ve druhém cyklu se hladiny GF pohybují mezi $1,24 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,10 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus je u pacienta vypočten dohad GF na hodnotu $1,54 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Při posledním kontrolním měření 2 je ve fyziologické kategorii, tedy s hodnotou $1,57 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CKD-EPI vykazuje fyziologickou hranici anebo mírný pokles odhadu GF. První tři odhady jsou téměř shodné, tedy vstupní měření i celý cyklus C1, ve fyziologickém rozmezí s hodnotami okolo $1,5 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus u tohoto pacienta naznačuje snížení odhadu GF na hodnotu $1,44 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a další snížení na konci cyklu $1,27 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus vykazuje zlepšení GF na fyziologickou hranici $1,5 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Tento trend pokračoval i při posledním měření, hodnota odhadu GF je $1,5 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Ve všech jednotlivých odhadech je patrné setrvalý trend, pacientovy renální funkce se mění jen mírně. Všechny odhady upozorňují na pokles GF ve stejném dni měření. Vypočtené odhady ukazují na přibližně stejné hodnoty, proto je u tohoto případu možné použít pro výpočet správného dávkování všechny tyto odhady. U pacienta nebyly změřeny biochemické parametry na konci třetího cyklu a kontrolní měření 1, proto do porovnání nebudou zařazeny. Grafické znázornění jednotlivých vypočtených odhadů GF jsou uvedeny v následujícím grafu (Graf 10: Odhady GF, pacient 183).

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,35	1,39	1,34	1,30	1,17	1,54	1,62
MDRD	1,32	1,36	1,32	1,24	1,10	1,54	1,57
CKD-EPI	1,53	1,58	1,53	1,44	1,27	1,5	1,5

Tabulka 12: Vypočtené odhady GF pro pacienta 183



Graf 10: Odhady GF, pacient 183

8.8. Pacient číslo 192

Muž 1960, léčící se s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční a po infarktu myokardu. Dlouhodobě užívá STEMI terapii, tedy betablokátor. Vzhledem k prodělanému infarktu by měla být trvalá medikace rozšířena ještě o statin a vhodnou antiagregační terapii. Pracuje ve skladu, žije s manželkou, alkohol pije pouze příležitostně. Otec pacienta zemřel na karcinom tlustého střeva v 58 letech, matka žije, ale má v anamnéze melanom a kolonoskopii po resekci tumoru v této oblasti. Pacient výrazně zhubl v průběhu 4 měsíců, zvládá sníst pouze kašovitou stravu. Podle histologie byl diagnostikován adenokarcinom TxN1M0.

První cyklus probíhal ve dnech 29. 6. - 4. 7. 2017. Cytostatickou medikaci tvořily infuze s cisplatinou v dávce 170,8 mg a následovalo osm infuzí s fluorouracilem v dávce 800 mg. Změřené biochemické parametry byly ve fyziologických mezích, kromě sníženého hemoglobinu a hematokritu, zvýšené byly pouze hladiny CRP. První cyklus podpořila ještě konkomitantní medikace tvořená metoklopramidem (Degan[®]), při nespavosti zolpidem (Sanval[®]). Z trvalé medikace pokračuje nízká dávka betablokátoru bisoprololu 1,25 mg (Bisoprolol PMS[®]). Od 2. června nasazen inhibitor protonové pumpy pantoprazol 40 mg (Controloc[®]) jedenkrát denně, antiemetická terapie doplněna navíc o thiethylperazin (Torecan[®]), ondasetron (Zofran[®]), dexametason intravenózně 8 mg (Dexamed[®]).

Druhý cyklus probíhal ve dnech 19. 7. - 24. 7. 2017. Pacientu byla podána cisplatina 173,3 mg a osm infuzí s dávkou 761 mg fluorouracilu. Subjektivně se pacient necítí dobře, má problémy s polykáním a přijímáním stravy. Z objektivního hodnocení se nově objevila snížená hladina bílkoviny, dále pokračují změny ve sníženém hemoglobinu a hematokritu. Nadále přetrvává zvýšená hladina CRP. Druhý cyklus byl pantoprazol nahrazen omeprazolem v ekvivalentní dávce. Dále pokračovala stejná medikace kombinace antiemetik metoklopramid (Degan[®]) a ondasetron (Zofran[®]) dvakrát denně. Při nespavosti byl pacientovi podán zolpidem 10 mg (Sanval[®]) na noc. Bisoprolol 1.25 mg byl vysazen kvůli hypotenznímu stavu u pacienta. Při propuštění byla podpořena nutrice pomocí sippingu (Nutridrink[®]), na zvlhčení ústní dutiny kloktací směs dvakrát denně a borglycerin 0,3% IPLP.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 16. 8. - 21. 8. 2017. Pacientovi byla podána cisplatina v dávce 173,3 mg a fluorouracil 761 mg po deseti infuzích. Potíže s polykáním se snižují, pacient přijímá i polotuhou stravu. Z měření biochemických parametrů se objevuje zvýšená hladina draslíku a snížená celková bílkovina. Z hematologického hlediska dochází k rozkolísání hodnot, snižují se leukocyty, erytrocyty, hemoglobin, hematokrit a lymfocyty B. Naopak monocyty se zvyšují. Třetí cyklus byl podpořen konkomitantní medikací s inhibítorem protonové pumpy omeprazolem 20 mg (Helicid[®]) dvakrát denně, kombinaci antiemetik metoklopramidem (Degan[®]), ondasetronem (Zofran[®]), thiethylperazinem (Torecan[®]) a dexamethasonem (Dexamed[®]). Nutrice byla podpořena sippingem (Nutrison[®]), boraxglycerin IPLP na kloktání ke zvlhčení sliznic dutiny ústní.

Pacient byl operován 8. 11. 2017 a byl mu odstraněn kompletně jícen a následně provedena plastika okolních tkání. Pacient je nyní bez komplikací pravidelně sledován.

Odhad podle CG se po celou dobu pohybuje ve fyziologických hodnotách. Vstupní měření nebylo provedeno, pacient přeložen z jiné nemocnice k následné onkologické terapii. Jako vstupní hodnoty použijeme hodnoty z prvního cyklu, odhad GF tento den dosahuje hladiny $1,67 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Na konci prvního cyklu se odhad GF pohybuje na hodnotě $1,51 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus se pohybuje v rozmezí mezi dvěma měřeními na hodnotách $1,67 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,59 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus se objevují opět fyziologické hodnoty odhadu GF,

a to $1,81 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,68 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření a odhad GF je po čtyřech měsících od zahájení terapie na hodnotě $1,60 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

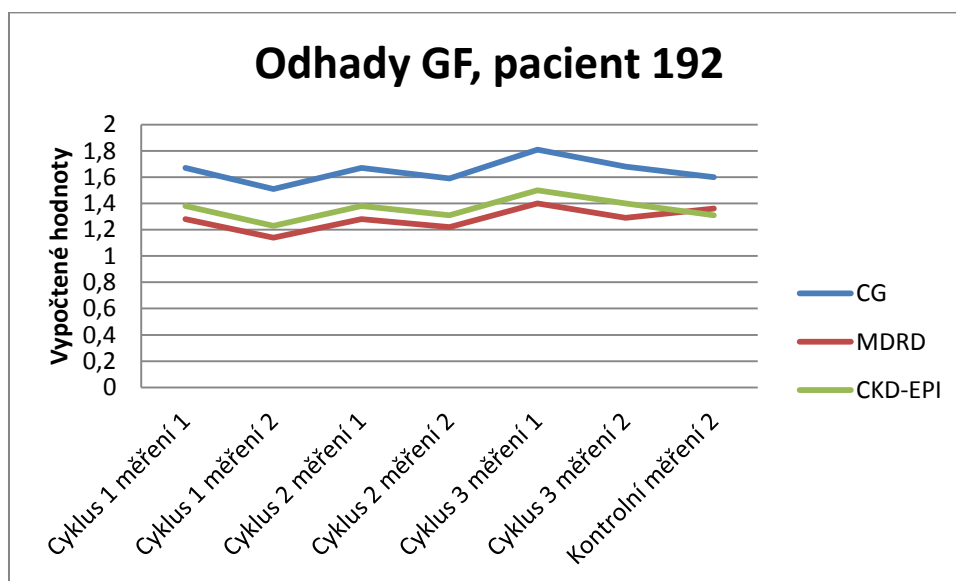
Odhad MDRD je o něco skeptičtější podle nižších hodnot vypočtených odhadů GF. Hladina odhadu před podáním první cytostatické terapie je $1,28 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Na konci prvního cyklu je hodnoty odhadu pohybují stále v kategorii G2, tedy $1,14 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus má obdobné vypočtené výsledky, na začátku cyklu $1,28 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,22 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pokračuje v trendu z minulých cyklů, a to s hodnotami na začátku $1,40 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $1,29 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření po čtyřech měsících dosahuje hodnoty $1,36 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CKD-EPI se u pacienta pohybuje v rozmezí kategorie G2 a nebo na hranici kategorií G1 a G2. První cyklus pacient začal s vypočteným výsledkem s hodnotou $1,38 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Na konci tohoto cyklu se hodnota pohybuje na hladině $1,23 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus pokračuje s hodnotami odhadu GF $1,38 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,31 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus naznačuje zlepšení GF podle tohoto odhadu na hodnoty na začátku $1,5 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $1,40 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření vykazuje mírný pokles oproti předchozímu cyklu 3 na hodnoty $1,31 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Vstupní hodnoty a kontrolní měření po týdnu od ukončení chemoterapie nebyly změřeny. Pokud budeme porovnávat jednotlivé odhady GF, můžeme pozorovat stejné poklesy a vzestupy u jednotlivých odhadů ve stejnou dobu, i když s mírnou vypočtenou odchylkou. Všechny vypočtené hodnoty se pohybují ve fyziologické kategorii G1 a nebo v tolerovatelné kategorii G2 s mírným poklesem GF u pacienta. Nejnižší hodnoty vykazují hodnoty odhadů podle CKD-EPI. Grafické znázornění vypočtených hodnot najdeme v následujícím grafu (Graf 11: Odhady GF, pacient 192).

	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 2
CG	1,67	1,51	1,67	1,59	1,81	1,68	1,60
MDRD	1,28	1,14	1,28	1,22	1,40	1,29	1,36
CKD-EPI	1,38	1,23	1,38	1,31	1,50	1,40	1,31

Tabulka 13: Vypočtené odhady GF pro pacienta 192



Graf 11: Odhady GF, pacient 192

8.9. Pacient číslo 201

Muž ročník 1944, má zvýšený cholesterol, hyperurikémii a vertebrogení algický syndrom. Z rodinné anamnézy je onkologicky nevýznamná, matka pacienta je diabetička. Dosavadní medikace je na klaustrofobii citalopram 10 mg (Citalec[®]), na hyperurikémii allopurinol 200mg (Apo-allopurinol[®]) a inhibitor protonové pumpy omeprazol 20 mg (Apo-omeprazol[®]). Problémy s žaludkem od dětství, výraznější hubnutí pacient neguje. Alkohol pije pacient příležitostně.

První cyklus probíhal ve dnech 22. 3. - 27. 3. 2017. Pacientovi byla podána cytostatická terapie složená z cisplatiny 150,2 mg a z fluorouracilu 700 mg a poté devětkrát 704 mg. Subjektivně pacient udává pocity chladu. Biochemické parametry jsou ve fyziologických hodnotách kromě zvýšené urey v krvi. První cyklus byl farmakologicky podpořen citalopramem 10 mg (Citalec[®]), omeprazolem 20 mg

(Helicid[®]), na snížení hladiny kyseliny močové purinolem v dávce 200mg první den a dále byla dávka navýšena na 300 mg (Milurit[®]), kyselinou askorbovou (Ascorutin[®]) a při nespavosti zolpidem 10 mg (Zolpidem Mylan[®]). Z pohledu možných interakcí, je potřeba zohlednit stejnou metabolickou cestou omeprazolu a citalopramu.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 12. 4. - 17. 4. 2017. Cisplatina 160 mg a desetkrát 750 mg fluorouracilu. Z mineralogramu je patrné pokračující hyperurikémie, dále také snížená celková bílkovina. Z hematologického hlediska je stále snížený hemoglobin a hematokrit, zvýšení monocytů. Druhý cyklus byl farmakologicky podpořen citalopramem 10mg (Citalec[®]), omeprazolem 20 mg dvakrát denně (Helicid[®]), na snížení kyseliny močové purinolem v dávce 300 mg (Milurit[®]). Pro podporu výživy byl nasazen od 16. 4. 2017 sipping 3x denně (Nutridrink[®]). Subjektivně pacient udává pocity chladu při podávání cytostatik.

Třetí cyklus probíhal ve dnech 5. 5. - 10. 5. 2017. Cytostatickou medikaci tvoří cisplatina 156,4 mg a fluorouracil 791 mg v deseti infuzích. Subjektivně pacient udává stále pocity chladu. Z laboratorních hodnot lze vyčíst vzestup azoturie, pokles hořčíku, hyperurikémii a zvýšení kreatininu. Z hematologického rozboru vyplývá leukopenie, snížený hemoglobin, hematokrit a lymfocyty a naopak zvýšené monocytů. Třetí cyklus byl farmakologicky podpořen citalopramem 10 mg (Citalec[®]), omeprazolem 20 mg dvakrát denně (Helicid[®]), na snížení kyseliny močové purinolem v dávce 100 mg (Milurit[®]). Od 3. 5. 2017 byl nasazen při otocích dolních končetin a zlepšení eliminace cytostatik pomocí ledvin furosemid intravenózně. U furosemidu ale může nastat zvýšené riziko nefrotoxicity cytostatik kvůli zvýšené expozici cisplatině v reálním systému. S ohledem na vzestup dusíkatých látek, snížení odhadu GF a podání cisplatině a furosemidu by bylo vhodné zvážit i možnost většího snížení podávané dávky cytostatik. Kvůli hypomagnezémii byla nasazena suplementace hořčíku. Pro možné důvody vzniku hypomagnezémie by mohla být stávající medikace s furosemidem a omeprazolem.

Chirurgická resekce včetně plastiky okolních orgánů byla provedena 2. 8. 2017 na zdejší chirurgické klinice. Pacient si po výkonu stěžuje na silné bolesti v epigastriu, dušnost a časté zvracení. Do farmakoterapie přidány prokinetika, analgetika a antidepresiva. Od začátku roku 2018 je pacient sledován kvůli četným pooperačním potížím, z onkologického hlediska se neobjevily zatím známky recidivy.

Odhad podle CG u tohoto pacienta se pohybuje v kategorii G2 a na konci sledování dochází k poklesu GF do kategorie G3. Vstupní hodnotou tohoto pacienta je vypočtený odhad s hodnotou $1,25 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. První cyklus pokračuje podle výpočtu se sníženou GF na hodnotách na začátku $1,26 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a na konci cyklu $1,17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Druhý cyklus probíhal v podobném stavu GF jakou u prvního cyklu, na začátku odhad GF dosahoval hodnoty $1,11 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a na konci $1,18 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Třetí cyklus započal s hladinou odhadu GF na hodnotě $1,1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$, ale došlo k mírnému zhoršení v průběhu tohoto cyklu do kategorie G3 na hodnotu $0,95 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Kontrolní měření ukazují trvalejší změny v renálním systému podle vypočtených hodnot, $0,87 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ týden po ukončení chemoterapie a $0,95 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ při kontrole po 4 měsících od začátku podávání cytostatik.

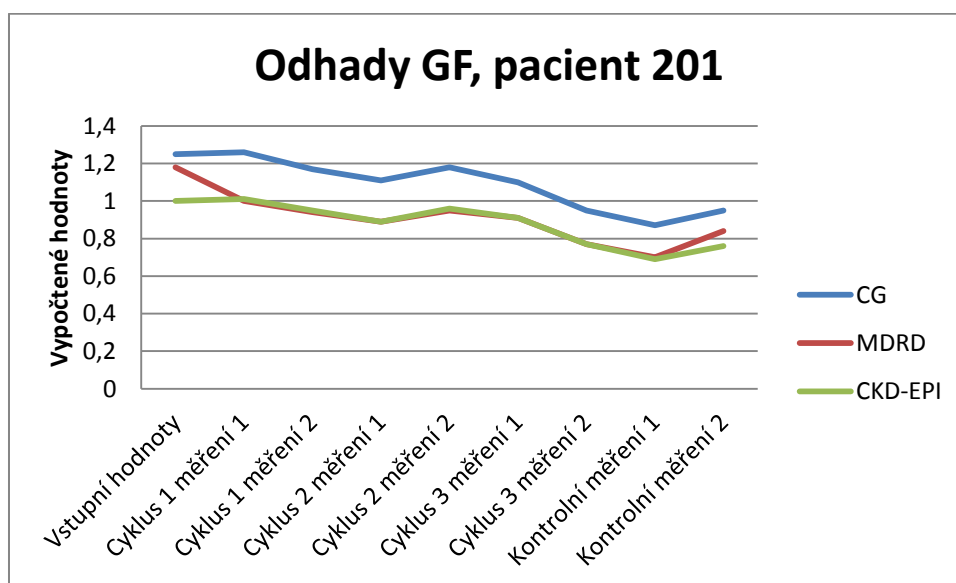
Odhad MDRD má po celou sledovanou dobu nižší vypočtené hodnoty oproti odhadu podle CG. Vstupní měření dosahuje hodnoty odhadu GF mírně sníženou GF $1,18 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Při prvním cyklu dochází ke změně GF na hodnoty $1,00 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a $0,94 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$, což odpovídá kategorii G2 a hraniční hodnotě mezi G2 a G3 kategorií. Další cyklus pokračuje ve stejném trendu s hodnotami v kategorii G3, $0,89 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a $0,95 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Třetí cyklus se nadále pohybuje v kategorii G3, na začátku cyklu s hodnotou $0,91 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a na konci cyklu s hodnotou $0,77 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Kontrolní měření po ukončení cytostatické terapie poukazuje na trvalejší poškození GF, odhady GF jsou týden po ukončení cytostatické terapie $0,70 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a čtyři měsíce od začátku terapie $0,84 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$.

Odhad CKD-EPI jsou velmi podobné jako hodnoty MDRD. Vstupní odhad GF je na hodnotě $1,00 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. První cyklus pacient začal s odhadem GF na hodnotě $1,01 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a ukončil s hodnotou $0,95 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Druhý cyklus také pokračoval ve stejné kategorii G3 jako cyklus minulý, na začátku cyklu s hodnotou $0,89 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a na konci $0,96 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Třetí cyklus znamená další pokračování v trendu v kategorii G3 s vypočtenými hodnotami odhadu GF $0,91 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a $0,77 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$. Kontrolní měření odhadu GF po týdně po ukončení terapie je $0,69 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$ a čtyři měsíce od zahájení cytostatické léčby $0,76 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^2$.

Pokud budeme porovnávat jednotlivé odhady, odhad podle CG vykazuje stejné přibližně stejné poklesy hladin ve stejných okamžicích probíhajícího sledování jako zbylé dva odhady. Odhad MDRD a CKD-EPI se kromě jednoho měření prolínají se téměř identickými hodnotami odhadu GF. Grafické znázornění rozdílnosti odhadu podle CG a shodnosti dalších dvou odhadů podle MDRD a CKP-EPI jsou graficky znázorněné v grafu (Graf 12: Odhady GF, pacient 201).

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,25	1,26	1,17	1,11	1,18	1,10	0,95	0,87	0,95
MDRD	1,18	1,00	0,94	0,89	0,95	0,91	0,77	0,70	0,84
CKD-EPI	1,00	1,01	0,95	0,89	0,96	0,91	0,77	0,69	0,76

Tabulka 14: Vypočtené odhady GF pro pacienta 201



Graf 12: Odhady GF, pacient 201

8.10. Pacient číslo 813

Muž ročník 1953 trpí dysfagií přibližně rok zpět, je schopný sníst pouze kašovitou stravu. Diagnostikován adenokarcinom distálního jícnu typu TxN1M0. Ostatní onemocnění ischemická choroba srdeční, vtrebrogenní algický syndrom, dyslipidémie, cholecystolithiasa, apendektomie v 33 letech spojená se zánětem ilea. Následovala hypofunkce štítné žlázy, nyní je v pořádku. Matka žije, je zdravá, otec

zemřel tragicky ve 40 letech, sestra se léčí s Cronovou chorobou. Trvalá medikace je tvořena vhodnou kombinací při ischemické chorobě srdeční. Antiagregantní terapie je léčena pomocí trimetazidinu 35 mg (Protevasc[®]) jednou ráno, protektivně kyselina acetylsalicylová (Anopyrin[®]) 100 mg po obědě, jako antiagregantium klopidogrelem 75 mg (Trombex[®]), betablokátor bisoprolol 5 mg (Bisoprolol Mylan), na snížení cholesterolu statin rosuvastatin (Rosucard[®]) a ezetimib 10 mg (Ezetrol[®]), na snížení krevního tlaku perindopril 5 mg (Prestarium Neo[®]). Pracuje jako OSVČ, žije s rodinou. Dlouhodobě kouří denně 15 cigaret od 18 let, alkohol pije denně 1 dcl tvrdého alkoholu. Z onkologického hlediska rodinná anamnéza bezvýznamná.

První cyklus probíhal ve dnech 22. 5. - 27. 5. 2017. Pacientovi byly podány infuze s cisplatinou v dávce 167,9 mg a desetkrát infuze s 787mg fluorouracilu. Objektivní hodnocení pacientova stavu nám poskytují biochemická vyšetření, nacházíme zde výraznou hypokalcinémii, hypomagnezémii a hypokalémii. Celkově jsou hematologické hodnoty všech krevních řad sniženy, nejvíce erytrocyty a hemoglobin. První cyklus trvalá medikace na léčbu ischemické choroby srdeční, nově přidaná laktulóza na dlouhodobou zácpu a suplementace draslíku pomocí draslíku (Kalium chloratum Medica[®]). V této farmakoterapii jsou zřetelná rizika zvýšeného krvácení do gastrointestinálního traktu z kombinace dexamethasonu a anopyrinu. Vzhledem k trvalé medikaci antiagregancií v duální kombinaci by bylo vhodné v častějších intervalech měřit koagulační faktory. Perindopril a současné užívání draslíku vede ke zvýšenému riziku hyperkalémie, ale u pacienta podle laboratorních výsledků monitorujeme hypokalémii. Zřejmě kvůli podávaným velkým objemům iontových roztoků.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 12. 6. - 17. 6. 2017. Cytostatická terapie se skládala z cisplatin v dávce 167,9 mg a fluorouracilu desetkrát 787 mg. Z laboratorních hodnot pokračuje stále stejně sniženy hladiny draslíku, vápníku a hořčíku. Nově dochází ke snížení bilirubinu a celkové bílkoviny. U krevních řad pokračuje trend z minulého cyklu, nejvíce oproti fyziologickým hodnotám je snížen hemoglobin, erytrocyty a hematokrit. Druhý cyklus doprovázela stejná medikace jako předchozí cyklus, byla navýšena terapie na zácpu pomocí laktulózy v maximální dávce a glycerinových čípků. Nutriční podpora proběhla také pomocí sippingu (Nutridrink[®]).

Třetí cyklus probíhal ve dnech 4. 7. - 9. 7. 2017. Chemoterapie byla tvořena cisplatinou v dávce 160 mg a fluorouracilem 750 mg desetkrát. Celkově se pacient cítí slabý, polykání výrazně zhoršeno, tekutiny zvládá dobře, ale pouze v malém množství. Po dobu chemoterapie pacient pociťoval silnou nauzeu. Z biochemických rozborů můžeme sledovat nadále snížené hladiny magnézia, kreatininu, draslíku a celkové bílkoviny. Objevuje se zvýšená hladina glukózy jak v krvi, ale především v moči. Z krevního obrazu je patrné snížená hladina leukocytů, erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu, barviva erytrocytu. Z diferenciálu snížené lymfocyty, monocyty a zvýšené eozinofily. Koagulačně je pacient ve fyziologických hodnotách. Třetí cyklus byla změněna trvalá medikace, perindopril vyřazen, bisoprolol snížen a hypolipidemická terapie zrušena úplně a doplněn draslík (Kalnormin®). Nutriční podpora zvýšena na dvakrát denně pomocí sippingu (Nutridrink®).

Po třetím cyklu pacient se stále se zhoršujícími subjektivními obtížemi i objektivními biochemickými parametry. Velmi nízké hladiny draslíku, vápníku, hořčíku, kreatininu. Glukóza v moči je stále velmi zvýšená. Hematologicky přetrvávají stejné hladiny jako minulý cyklus, snížené leukocyty, erytrocyty, hemoglobin, hematokrit, z diferenciálu lymfocyty B a monocyty. Přechod na paliativní chemoterapii v sedmi cyklech v režimu Paclitaxel weekly od 14. 11. 2017 do 18. 1. 2018.

Odhad podle CG se pohybuje ve fyziologických hodnotách kategorie G1 a ke konci sledování pacienta dochází k poklesu GF do kategorie G2. Vstupní hodnoty odhadu GF jsou u pacienta $1,56 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus jsou vypočteny odhady GF na začátku $1,69 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,43 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus probíhal na rozhraní kategorií G1, tedy s hodnotou $1,62 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, a kategorií G2, s hodnotou $1,05 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pokračoval s odhady GF na hodnotě $1,22 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,21 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření týden po ukončení chemoterapie ukazují zhoršení GF na hodnoty $0,31 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a poslední sledované kontrolní měření zobrazuje trvalejší ovlivnění GF s hodnotou $0,47 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad MDRD se pacient pohybuje zpočátku v kategorii G2 a v průběhu se jeho ledvinové funkce snižují na kategorii G3. Vstupní hodnoty odhadu GF jsou u tohoto pacienta na hodnotě $1,23 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus se GF pacienta pohybuje na začátku cyklu s hodnotou $1,35 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $1,12 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus je zpočátku doprovázen zlepšením GF na hodnotu $1,30 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$,

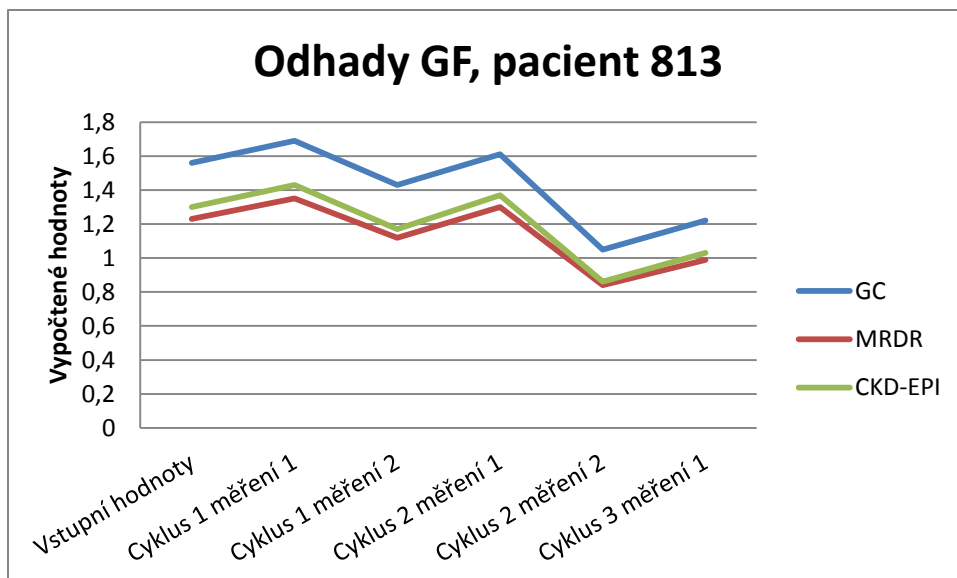
ale po podání cytostatické terapie dochází ke zhoršení do kategorie G3 na hodnotu $0,84 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pacienta začal s hodnotou $0,99 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a pokračuje ve snížené hodnotě $0,72 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření po týdny od ukončení podávání cytostatik je $0,47 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření 2 ukazuje přibližně podobnou hodnotu $0,49 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CKD-EPI dosahují nižších hodnot než předchozí dva porovnávané odhady. Pacient má vstupní hodnoty GF $1,30 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus se pohybuje v kategorii GF G2 s hodnotami $1,43 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus začíná s hodnotou $1,37 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, ale po podání dalšího cyklu dochází ke snížení GF na hodnotu $0,86 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pacient začal s hodnotami $1,03 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a zakončil s hodnotou $0,66 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření ukazovalo trvalejší následky na renální systém, první měření ukazuje hodnotu $0,27 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a druhé měření $0,45 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad podle CG vykazuje nejvyšší hodnoty oproti předchozím dvěma. Stejný trend poklesu i zvýšení hodnot GF je pozorovatelný u všech odhadů ve stejném čase. Odhad MDRD se velmi blíží k hodnotám odhadu CKD-EPI. Nejnižších hodnot dosahuje hladina hodnot odhadu CKD-EPI. Porovnání jednotlivých odhadů popisuje následující graf (Graf 13: Odhady GF, pacient 813).

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,56	1,69	1,43	1,61	1,05	1,22	1,21	0,31	0,47
MDRD	1,23	1,35	1,12	1,30	0,84	0,99	0,72	0,47	0,49
CKD-EPI	1,30	1,43	1,17	1,37	0,86	1,03	0,66	0,27	0,45

Tabulka 15: Vypočtené odhady GF pro pacienta 813



Graf 13: Odhady GF, pacient 813

8.11. Pacient číslo 912

Muž ročník 1959, od února 2017 zhubnul více jak šest kilogramů s přetrvávajícími dysfagickými potížemi. Subjektivně se cítí bez obtíží, polyká pouze řídkou stravu a enterální výživu aplikuje pomocí jejunostomie. Histologicky byl stanoven spinocelulární karcinom T3N1M0. Pacient se léčí s hypertenzí, benigní hyperplazií prostaty. V dětství prodělal žloutenku (1968), operaci hemoroidů v roce 2000, je alergický na včelí bodnutí. Trvalá farmakoterapie je perindopril 2mg večer (Prenessa®) a tamsulosin 4 mg (Omnic®). Nyní exkuřák, dříve vykouřil 20 cigaret denně a alkohol příležitostně. Z rodinné anamnézy bratr zemřel na tumor v oblasti rekta, otec prodělal rakovinu ledvin, matka zemřela na ischemickou chorobu srdeční.

První cyklus probíhal ve dnech 16. 5. - 21. 5. 2017. Pacientovi byla podána cytostatická terapie s cisplatinou v dávce 146 mg a deset infuzí s fluorouracilem v dávce 648 mg. Pacient subjektivně cítí slabé teploty, třesavku neměl, polykat už nemůže ani tekutiny. Z biochemického rozboru krve je patrná zvýšená hladina draslíku, hypomagnezémie, zvýšená hladina kreatininu, velmi nízká hladina celkové bílkoviny a albuminu, hyperglykémie, leukocyty v moči zvýšené. Hematologický rozbor ukazuje snížený hemoglobin, hematokrit, lymfocyty B a zvýšené neutrofilie v diferenciálu. Koagulačně je pacient ve fyziologických hladinách. Konkomitantní terapie se skládala z antihypertenziva perindoprilu 2 mg (Prenessa®), analgezie

ibuprofen (Ibalgin[®]) od bolesti třikrát denně. Přidaná podpurná terapie při podávání cytostik se tvořena metoklopramidem (Degan[®]) třikrát denně, ondasetron (Zofran[®]) a nutriční podpora sippingem (Nutrison[®]). Z trvalé medikace byla dočasně vyloučena terapie benigní hyperplazie prostaty, tamsulosin (Omnic[®]). Vzhledem k nežádoucímu účinku u tamsulosinu by bylo vhodnější zvážit i možnost jej ponechat a vyloučit z medikace perindopril ve velmi nízké dávce. Jako rizikovou kombinaci můžeme považovat kombinaci ibuprofenu a dexamethasonu kvůli možnému vzniku vředu v léčené oblasti horního trávicího traktu. U pacienta se objevila krev ve stolici, která může být potvrzením potenciace tohoto nežádoucího účinku.

Druhý cyklus probíhal ve dnech 6. 6. - 11. 6. 2017. Cytostatická terapie se skládala z cisplatin v dávce 146 mg a byla následována deseti kontinuálními infuzemi s jednotlivou dávkou 684 mg fluorouracilu. Z biochemických rozborů vyplývá hyponatrémie, hypokalciémie, hypochlorémie, hypomagnezémie, snížená celková bílkovina a albumin také. Zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu na hodnotách bakteriální infekce. Z hematologického hlediska zvýšené hladiny hemoglobinu a hematokritu, z diferenciálu zvýšené lymfocyty B a monocyty B. Pacientovi byla provedena korekce hypotenze a mineralogramu úpravou medikace. Do trvalé medikace byl nově přidán midazolam při nespavosti (Dormicum[®]), chlorid draselný jako suplementace hypokalciémie (Kalnormin[®]) dvakrát denně, analgetikum ibuprofen (Ibalgin[®]) dle potřeby při bolestech a inhibitor protonové pumpy pantoprazol (Controloc[®]). Antiemetická terapie byla podpořena thiethylperazinem (Torecan[®]) 2x denně. Při propouštění byla medikace ještě doplněna magnesiem laktátem (Magnesium lactici Biomedica[®]). Přejodné zvracení bylo kompenzováno antiemetickou léčbou.

Mezi druhým a třetím cyklem se k onemocnění předala akutní laryngitida přeléčená pomocí kortikosteroidů inhalačních dexamethasonu (Dexamed[®]) a aescinu třikrát denně po dvou tabletách (Aescin Teva).

Třetí cyklus probíhal ve dnech 3. 7. - 8. 7. 2017. Pacientovi byla podána chemoterapie s cisplatinou v dávce 146 mg a deset infuzí s obsahem 684 mg fluorouracilu. Přetrvává občasné zvracení, zimnice trvající 3-4 dny bez teplot. Výživu přijímá pacient pouze pomocí jujenostomie. Z biochemických rozborů je patrná mírná hyponatrémie, hypochlorémie a hypomagnezémie, celková bílkovina výrazně snížení i albumin. Dále jsou zvýšené hladiny kreatininu a snížené hladiny renální clearance.

Z hematologického hlediska jsou zvýšené hladiny leukocytů a snížené hladiny erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu a křivka erytrocytů. Z diferenciálu jsou snížené lymfocyty B a zvýšené monocyty a neutrofilů. Třetí cyklus doprovázela stejná medikace jako minulý cyklus, pouze byla přidána jiná analgetická látka místo diklofenaku metamizol (Novalgin®) a sipping změněn na přípravek s vyšším obsahem bílkovin (Nutrison multifibre®).

Po kontrolním vyšetření se u pacienta objevilo zhoubný útvar i v ledvině. Podle histologie typ nádoru T4N0M0. Pacient se cítí velmi slabý a pohybově velmi omezený, velké respirační problémy, nově předepsané léky na zlepšení dýchání, theophylin (Oxyphilin®) a kodein (Codein®) na suchý dráždivý kašel. Po kontrolním PET/CT byla změněna terapie na paliativní léčbu. Na začátku ledna 2018 u pacienta akutní respirační selhání, pacient sledován na JIP plicního oddělení. V průběhu hospitalizace došlo k výraznému zhoršení pacienta, 31.1 2018 pacient umírá v klidu.

Vstupní hodnoty podle odhadu podle CG jsou u tohoto pacienta na hodnotě $1,81 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus začal s hodnotami GF $2,04 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a končil s hodnotou $2,13 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. U druhého cyklu došlo ke zhoršení GF na tyto hodnoty, na začátku cyklu $1,57 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,21 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus pokračoval v kategorii G2 podle odhadu s mírnou renální dysfunkcí s hodnotami $1,37 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,29 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Při kontrolním měření týden po skončení cytostatické terapie se objevila nejnižší vypočtení hodnota, a to $0,97 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Při dalším kontrolním měření se hodnota GF mírně zlepšila, na hodnotu $1,13 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

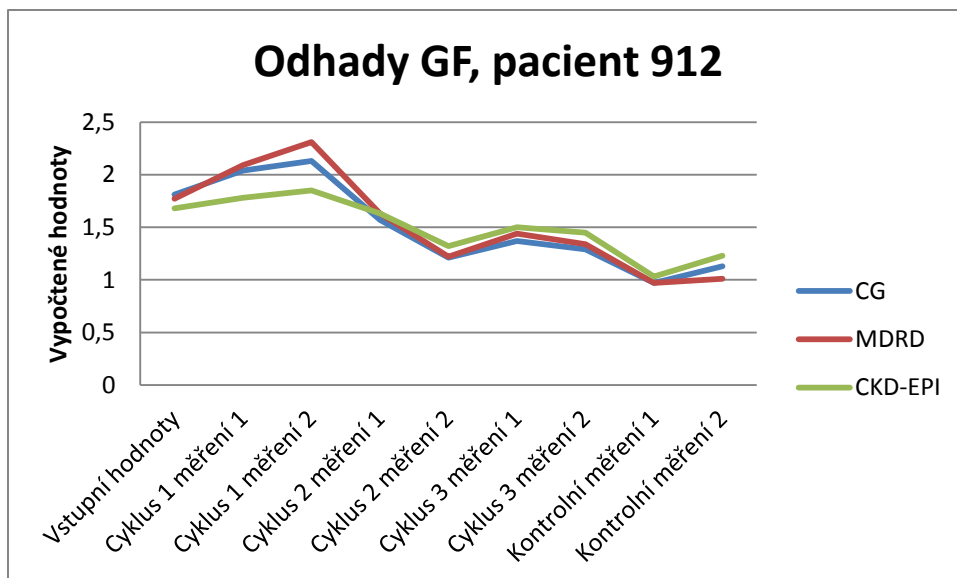
Odhad MDRD má velmi podobné výsledky jako předchozí odhad. Vstupní hodnota odhadu GF je $1,77 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus začal zlepšením GF na hodnotu $2,09 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, ale pokračoval opětovným snížením GF na hodnotu $2,31 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus ukazuje mírné snížení hodnoty GF na tyto hodnoty, na začátku cyklu $1,63 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci cyklu $1,22 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus znovu poukazuje na mírné zlepšení GF, hodnoty odhadu GF v tomto cyklu jsou $1,44 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,34 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření po týdnu od ukončení chemoterapie ukazují průběžné zhoršení GF, týden po ukončení terapie je hodnota odhadu GF $0,97 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a po čtyřech měsících od začátku terapie na hodnotě $1,01 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$.

Odhad CKD-EPI téměř shodně popisuje stejné hodnoty jako u předchozích dvou odhadů GF. Vstupní hodnota odhadu GF je $1,68 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. První cyklus se hodnoty pohybovaly ve fyziologickém rozmezí s hodnotami $1,78 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,85 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Druhý cyklus pokračoval s mírným poklesem odhadu GF na hodnotách $1,63 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a $1,32 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Třetí cyklus znamená mírné zlepšení GF, na začátku cyklu je hodnota odhadu GF $1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a na konci $1,45 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Kontrolní měření po týdnu od ukončení podávání cytostatik je na hodnotě $1,03 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ a po čtyřech měsících je hodnota o něco málo lepší, $1,23 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Porovnání jednotlivých odhadů je u tohoto pacienta velmi jednoduché. Všechny hodnoty se pohybují přibližně ve stejných hodnotách. Proto je u pacienta možné použít všechny tyto tři výpočty odhadů s přibližně stejnou správností vypočteného výsledku. Grafické znázornění shodnosti všech odhadů najdeme v následujícím grafu (Graf 11: Odhady GF, pacient 192).

	Vstupní hodnoty	Cyklus 1 měření 1	Cyklus 1 měření 2	Cyklus 2 měření 1	Cyklus 2 měření 2	Cyklus 3 měření 1	Cyklus 3 měření 2	Kontrolní měření 1	Kontrolní měření 2
CG	1,81	2,04	2,13	1,57	1,21	1,37	1,29	0,97	1,13
MDRD	1,77	2,09	2,31	1,63	1,22	1,44	1,34	0,97	1,01
CKD-EPI	1,68	1,78	1,85	1,63	1,32	1,5	1,45	1,03	1,23

Tabulka 16: Vypočtené odhady GF pro pacienta 912



Graf 14: Odhady GF, pacient 912

8.12. Skupina pacientů s mírným poklesem GF

Do skupiny jsou zařazeni pacienti, u kterých se odhad GF pohyboval v kategorii G1 a G2, maximálně jednou v kategorii G3a. Jednalo se o pacienty, u kterých došlo k poklesu renálních funkcí na konci druhého cyklu, tento pokles trval celý druhý cyklus a během kontrolních měření se vrátil zpět buď k fyziologickým hodnotám, anebo hodnotám jim blízkým.

Mezi tyto pacienty patří pacient číslo 129, 174, 183, 192 a 912. Všichni tito pacienti začali sledování s fyziologickou hodnotou. Spojuje je také to, že většina byla sledována i na jiných interních oddělení pro vyšší kardiovaskulární riziko.

8.13. Skupina pacientů s trvalým poklesem GF

Do skupiny jsou zařazeni zbývající pacienti, pacient číslo 110, 147, 156, 165, 201 a 813. U těchto pacientů došlo k poklesu už na začátku druhého cyklu. Dalším pokračováním v léčbě dochází k prohloubení snížené hladiny odhadu GF. Po ukončení terapie nedochází ihned po ukončení chemoterapie, ale stále klesá. Při prvním kontrolním měření hodnota ještě klesá, ale u druhého kontrolního měření po 4 měsících dochází alespoň mírné zlepšení.

8.14. Ideální výpočet dávky cytostatik

Vzhledem k malé skupině sledovaných pacientů by snaha o statistické zpracování a snaha o další zpracování do formy matematického výpočtu bezvýznamná. Pokud lékař vypočítává dávku cytostatik, musí především zohlednit celkový stav pacienta. Jako první musí být zohledněny správné fyziologické hodnoty hlavních eliminačních orgánů. V našem případě se jedná o správné fungování renálního a respiračního systému.

Každé léčivo se eliminuje několika možnými eliminačními cestami, proto je důležité znát všechny možné eliminační cesty. Kvůli velkým objemům doprovázených podávání cytostatik je potřeba zohlednit kardiovaskulární riziko, především srdeční selhání, včetně rodinných predispozic. Dále je potřeba zohlednit metabolické zpracování pomocí jater. U infuzí je přímá distribuce do tkání, nedochází k primární eliminaci při absorpci léčivé látky.

Správnost dávky by měla být také korigována podle dlouhodobé terapie pacienta. Pokud pacient užívá léky, které přímo či nepřímo ovlivňují metabolické cesty nebo způsob eliminace, musí být dávka chemoterapeutik zohledněna.

9. Diskuze

Onkologických pacientů v dnešní době čím dál více přibývá, nejen kvůli jinému životnímu stylu oproti našim předkům, ale také díky lepší diagnostice a včasnějšímu zachytu onkologických onemocnění. Stresové situace způsobují u pacientů vředová onemocnění, která jsou považována za prekancerózní stavy. Rakovina jícnu je jedna z diagnóz s nepříliš lichotivou prognózou pro pacienta. Často bývá odhalen až v pozdních stádiích. Pokud je diagnostikována v časných stádiích je možné použít neoadjuvantní terapii tohoto nádoru. (7)

Neoadjuvantní terapie jícnu se skládá z cytostatické terapie, radioterapie a následné chirurgické resekce. Kurativní chemoterapie se skládá ze tří cyklů s úvodní infuzí cisplatiny v dávce 80 mg/m^2 a 5-fluorouracilu v dávce 375 mg/m^2 v deseti po sobě jdoucích infuzích. Vzhledem k silným nefrotoxickým účinkům cisplatiny na renální systém je důležité pacienty dostatečně hydratovat. Rizikovými skupinami s možnou zvýšenou renální dysfunkcí jsou pacienti s kardiálním onemocněním, diabetici a dialyzovaní pacienti. Tito pacienti by měli být pečlivěji sledováni nejen pro nefrotoxické účinky, ale i pro zvýšené kardiovaskulární riziko při podávání větších objemů v krátkém časovém úseku. (6)

V naší studii jsme měli možnost sledovat léčbu u 11 pacientů, kteří byli hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Olomouc na Onkologické klinice oddělení A. Původním záměrem bylo sledování léčebného cyklu alespoň u dvaceti pacientů s výhledem možnosti lepšího statistického hodnocení. Bohužel ve sledovaném období se léčil na klinice s tímto onemocněním a typem terapie jen méně početný vzorek pacientů. Počet respondentů navíc také ovlivnil krátký časový úsek na získání vhodných pacientů, který byl ovlivněn i časovou prodlevou při schvalování nemocniční etické komise.

Všichni pacienti podstoupili stejnou terapii podle protokolu RTOG 8501. Většina pacientů také podstoupila další vyšetření přibližně ve stejný den cyklu, včetně kontrol a odběrů biologického materiálu. Biochemické parametry jsme díky tomu mohli lépe srovnávat.

Renální funkce se poměrně obtížně stanovují, proto se v praxi používají vzorce pro výpočet odhadu GF. Nejstarším z nich je odhad podle Cockcroft-Gaulta. Tento výpočet zohledňuje pouze věk, tělesnou hmotnost a sérový kreatinin. Původně byl

vypočítán pouze z malého vzorku pacientů a pro dnešní praxi je nedostačující, přesto je v praxi stále používán. Dalším vzorcem je odhad GF podle MDRD. Snaží se zohlednit více parametrů určujících renální funkce. Vzorec vytváří závislost mezi koncentrací kreatininu, močoviny a albuminu. Jedná se mezistupeň mezi odhadem CG a nejnovějším CKD-EPI. Je určený pro pacienty s již vzniklou renální dysfunkcí a nezohledňuje některé parametry. Nejnovějším vzorcem pro odhad GF je CKD-EPI, který byl vytvořen ze statistických údajů velkého množství respondentů. Podle doporučení odborných nefrologických společností je vhodné používat právě tento vzorec. (28) (29)

V předkládané práci porovnáváme výše uvedené výpočty vzorců u pacientů podstupujících neoadjuvantní terapii u rakoviny jícnu. Vzhledem k očekávanému zhoršení renálních funkcí je pro klinickou praxi důležité ve správný čas vidět pokles renálních funkcí a přizpůsobit k tomu další léčebný postup. Ledvinový aparát je jednou z možných eliminačních cest, pokud dojde ke snížení jejich funkce, je důležité reagovat redukcí jednak cytostatických infuzí, případně některých dalších léků.

Z provedených výpočtů všech našich odhadů je patrné, jak se jednotlivé výsledky se navzájem liší. Odhad podle CG nejméně reflektuje možné snížení renálních funkcí. Hodnoty odhadů podle MDRD a CKD-EPI jsou poměrně vyrovnané, proto lze použít oba dva vzorce pro správný výpočet. Pokud budeme pozorovat změny GF v čase, u všech výpočtů odhadů je možné sledovat jejich změnu přibližně ve stejný čas, popřípadě u odhadu podle CG s menším zpožděním.

V případě snížení GF by mělo dojít také ke snížení dávky léčiv eliminovaných hlavně přes renální systém, především u léků ovlivňujících kardiovaskulární a vylučovací systém. Dále by se mělo myslet i na alternativní cesty eliminace léčiv. U našich sledovaných pacientů se často vyskytovalo zhoršení v oblasti dýchacího systému, což je jedna z alternativních cest u cisplatiny, ale hlavní eliminační cesta pro fluorouracil. V kombinaci s vyšším rizikem možnosti infekcí se u pacientů setkáváme s hodnotou CRP na hodnotě bakteriální infekce bez klinických projevů.

Pokud budeme porovnávat jednotlivé odhady a jako nejsprávnější budeme považovat CKD-EPI, přijdeme u pacientů k velmi rozdílným výsledkům. U některých pacientů se vypočtené hodnoty dohadu GF shodují, u jiných dochází k diametrálním rozdílům. Obecně odhad podle CG má nejvyšší hodnoty a pokles v renální funkce je

v menší míře oproti zbývajícím odhadům GF. Odhad GF podle MDRD vychází podobně jako odhad CKD-EPI, u některých výsledků dokonce i nižší hodnoty než u zmíněného odhadu. Pokud budeme stabilně sledovat pacienta podle jednoho odhadu, vzájemné poklesy můžeme pozorovat u všech. Rozdíly jsou především správného odhadu činnosti GF. V práci byly také sledovány další komorbidity pacienta. Nejčastější komorbiditou byla předchozí infekce v oblasti horního trávicího traktu, které je považováno za precancerózní stav. Dále třetina pacientů se léčí na přidružené onemocnění dýchacího systému. Kardiovaskulární onemocnění se vyskytuje u třetiny pacientů, u nich jsme očekávali nejnižší pokles GF, ale překvapivě tento pokles nebyl tak velký, pohyboval se v kategorii G2 a G3a. U všech pacientů se vyskytla rodinná predispozice na onkologické onemocnění.

Všechny tyto okolnosti je zapotřebí zohlednit při výpočtu adekvátní dávky cytostatik. Dávka cytostatik by měla být vypočítána podle aktuálních biochemických parametrů. Pokud se renální funkce vyskytují ve fyziologických hodnotách a pacient neužívá žádné další léčivo s možným nefrotoxickým účinkem, je vhodné podat dávku cytostatik bez redukce. Pokud se objeví snížení GF, je potřeba tuto skutečnost zohlednit ve snížení aplikovaných cytostatik. Tato redukce by měla být provedena podle pravidel medicíny založené na důkazech, popřípadě podle souhrnné informace o přípravku dodávaného výrobcem.

10. Závěr

V současnosti se schéma postupu při neoadjuvantní terapii rakoviny jícnu skládá z chemoterapie, radioterapie a chirurgické resekce postižené tkáně u pacientů s časným záchytem onemocnění. Jako kurativní terapie se používá kombinace cisplatinu a 5-fluorouracilu. V této práci jsme se zaměřili na sledování ovlivnění renálních funkcí a vybraných biochemických a hematologických hodnot v průběhu chemoterapie a radioterapie s ohledem na úpravu farmakologické intervence při zvýšeném riziku nefrotoxického poškození.

Ve studii byly sledovány a laboratorně vyhodnoceny terapeutické postupy u 11 pacientů hospitalizovaných na Onkologické klinice oddělení A ve Fakultní nemocnici Olomouc. Všichni pacienti podstoupili stejnou terapii podle protokolu RTOG 8501. Většina pacientů také podstoupila další vyšetření přibližně ve stejný den cyklu, včetně kontrol.

Potvrdilo se postupné snižování renálních funkcí v závislosti na kumulovaných dávkách podávaných nefrotoxických léčiv. Laboratorně verifikované zjištění poklesu renálních funkcí vedlo k redukci dávky podávaných cytostatik. Studie dále potvrdila předpokládané změny vybraných hodnot u biochemického vyšetření, a to pokles hladin hořčíku, vápníku, celkové bílkovina a albuminu. Vzestup hodnot draslíku a hladiny CRP byly významnými nepříznivými parametry, které byly zohledněny při pokračování terapie. Z hematologického vyšetření byly potvrzeny hodnoty poklesu hemoglobinu, hematokritu a počtu erytrocytů. Největší poklesy v hodnotách oproti fyziologickým hodnotám se objevil v průběhu třetího cyklu.

Snaha vytvořit zjednodušený vzorec pro výpočet správné dávky v závislosti na renálních funkcích se vzhledem k malému vzorku respondentů nepodařilo zrealizovat. Výpočet dávky by se měl řídit podle nejnovějšího doporučení, tedy s využitím odhadu GF podle CKD-EPI. Redukce dávky by měla odpovídat úpravě renálních funkcí v průběhu další farmakologické intervence.

11. Přílohy

Příloha 1: Vyjádření etické komise FNOL a LF UPOL	72
Příloha 2: Vyjádření odboru kvality FNOL.....	74
Příloha 3: Informace pro pacienta a informovaný souhlas s poskytnutím klinických údajů.....	75



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

Etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

předseda: doc. MUDr. Vladko Horčíčka, CSc., tel: 588 443 381, e-mail: vladko.horcicka@fnol.cz

tajemnice tel., fax 588442477, e-mail: iveta.sudolska@fnol.cz

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE

Opinion of the Ethics Committee

Číslo jednací/Reference number: 66/17

Název KH/Full Title of Clinical Trial: Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkce ledvin

Žadatel/Applicant: Mgr. Pavla Koláčková, Lékárna FN Olomouc

Datum doručení žádosti/Date of submission of the Application Form: 27.4.2017

Datum jednání EK /Date of Ethics Committee's session: 15.5.2017

Vyjádření EK/ Ethics Committee's opinion:

EK vydala souhlasné stanovisko / EC issues favourable opinion

EK vzala na vědomí / Taken into account

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled/List of clinical trial sites in the Czech Republic where EC has given its opinion and will perform supervision:

Místo hodnocení/ Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
Mgr. Pavla Koláčková, Lékárna FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc	<input checked="" type="checkbox"/>	EK FNOL

Seznam hodnocených dokumentů/List of all submitted documents:

Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno Approved		Vzato na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Žádost o projednání výzkumného projektu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylabus projektu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas vč. informace pro subjekt hodnocení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Strukturovaný životopis hlavního řešitele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:

Ano/Yes Ne/No

Datum/Date: 15.5.2017

doc. MUDr. Vladko Horčíčka, CSc.

předseda EK FNOL a LF UP

Chairman of the EC FNOL and LF UP

Rozdělovník/Distribution list:

-EK
-Řešitel
1/1

ETHICS COMMITTEE
the University Hospital
and the Faculty Medicine
Palacky University in
OLOMOUC



**FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC**

Etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

předseda: doc. MUDr. Vladko Horčíčka, CSc., tel: 588443381, e-mail: vladko.horcicka@fnol.cz

**Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:
2017-05-15**

Jméno a příjmení <i>First name and surname</i>	Muž/ Žena <i>Male/ Female</i>	Odbornost <i>Specialism</i>	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK <i>Role in EC</i>	Přítomen <i>Attendance</i>		Hlasoval <i>Voted</i>	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
Doc.MUDr. Vladko Horčíčka, CSc.	M/M	internista/ <i>internist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	předseda/ <i>chairman</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc.MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.	Ž/F	pediatr/ <i>pediatrics</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.místopředseda/ <i>1.vice-chairman</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr.Jindřiška Burešová	Ž/F	neurolog/ <i>neurologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2.místopředseda/ <i>2.vice-chairman</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof.MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc.	M/M	farmakolog/ <i>pharmacologist</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUDr.Zora Krejčí	Ž/F	právník-advokát/ <i>lawyer-attorney</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr.Libor Kvapil	M/M	praktický lékař/ <i>practitioner</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc.MUDr. Pavel Maňák, CSc.	M/M	traumatolog/ <i>traumatologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. Dr. Rudolf Smahel, Th.D.	M/M	theolog/ <i>theologist</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anna Holá	Ž/F	zdravotní sestra/ <i>nurse</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. et PhDr. Lenka Hansmanová, Ph.D.	Ž/F	gynekolog/ <i>gynaecologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PharmDr. Tomáš Anděl, Ph.D.	M/M	Farmakolog / <i>pharmacologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Libuše Stárková, CSc.	Ž/F	Psychiatr / <i>psychiatrist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doc. MUDr. et Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.	M/M	hematoonkolog/ <i>hematooncology</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iveta Sudolská	Ž/F	Tajemnice / <i>secretary</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Věra Bartlová	Ž/F	Sekretářka / <i>secretary</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK/ *Employee of EC appointing authority*)

doc. MUDr. Vladko Horčíčka, CSc., v.r.
Chairperson of the EC

za správnost:
Iveta Sudolská
tajemnice EK

ETICKÁ KOMISE
Fakultní nemocnice a LF UP
I. P. Pavlova 6
775 20 OLOMOUC

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/
The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:

Ano/Yes - Ne/No

Průvodní list k sociologickému průzkumu

Název sociologického průzkumu:
Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkce ledvin

Pracoviště FNOL dotčená průzkumem: Onkologická klinika

Zadavatel: Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Datum realizace průzkumu: květen – prosinec 2017

Typ výzkumné strategie: kvantitativní kvalitativní

Stručný popis výzkumné strategie:

Např.:

1. Typ výzkumné strategie
2. Teoretické podklady, pracovní hypotézy, sociální problém...
3. Vzorkování, technika sběru dat, vzor dotazníku ...
4. Analýza a interpretace dat, hodnocení hypotéz...

Práce se bude zabývat problematikou neoadjuvantní terapie u karcinomu jícnu a jejím vlivem na funkci ledvin. Z farmakologického hlediska se používá kombinace chemoterapeutik cisplatinu a 5-fluorouracilu, metabolity obou léčiv jsou vylučovány převážně pomocí ledvin. U pacientů je indikována radioterapie a chirurgický zákrok, všechny tyto intervence jsou u pacientů ve stejném léčebném schématu.

Pro práci bude vybráno 20 pacientů s normální nebo porušenou funkcí těchto exkretčních orgánů, hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc, na onkologickém oddělení. U obou skupin bude sledováno ovlivnění činnosti ledvin od prvního podání výše uvedených léčiv až do ukončení léčby.

V práci si ověříme předpoklad, jak musí být dávka léčiv snížena vůči ledvinovým funkcím a zda je možné vytvořit jednoduchý vzorec pro výpočet dávky u nefrologických onemocnění. K určení dávky se na pracovišti používá vzorec pro výpočet ledvinové clearance podle Cockrofta a Gaulta. V práci bychom rádi zjistili, zda je možné vytvořit úměrnosti dávky na ledvinových funkcích a zda lze vyvodit vhodný matematický vzorec pro stanovení dávky medikace.

U pacientů budeme sledovat také přidružené komorbidity a jejich terapii, zda jednotlivá onemocnění mohou ovlivnit výsledky chemoterapie, radioterapie, chirurgický zákrok a především vitální schopnosti ledvin.

Cílem této práce by mělo být ověření vztahu ledvinových funkcí na dávce podané chemoterapie. Do jaké míry by měla být dávka redukována při snížení renální clearance, aby bylo dosaženo terapeutického efektu. Cílem práce je vytvořit srovnání jednotlivých komorbidit, jak ovlivňují prognózu onemocnění pacienta.

Vypracoval: *Mgr. Pavla Kolářová* **Schválil:** *Mgr. Jiřina Cahliková*
Mgr. Jiřina Cahliková, MBA
vedoucí Odboru kvality
Fakultní nemocnice Olomouc

Ukončení průzkumu:
Prosinec 2017

Poznámky:

INFORMACE PRO PACIENTA A INFORMOVANÝ SOUHLAS S POSKYTNUTÍM KLINICKÝCH ÚDAJŮ

Název rigorózní práce: Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkce ledvin

Typ sbíraných dat: Zpětné, popisné hodnocení běžných anonymizovaných klinických údajů pro vědecké účely.

Klinické pracoviště: Onkologické klinika FNOL

Odborný garant práce za pracoviště: MUDr. David Vrána, Ph.D.

Identifikace zdravotnického zařízení:

Název zdravotnického zařízení: Fakultní nemocnice Olomouc

Adresa: I.P.Pavlova 6, Olomouc

Zdravotník zodpovědný za provádění rigorózní práce ve zdravotnickém zařízení:

Jméno a příjmení: Mgr. Pavla Koláčková

Datum a podpis: _____

Příloha 3: Informace pro pacienta a informovaný souhlas s poskytnutím klinických údajů

Úvodní informace

Vážená paní, vážený pane,

žádáme Vás o souhlas se sběrem zdravotnických údajů týkajících se Vašeho onemocnění. Smyslem této rigorózní práce je ověřit vliv onkologické léčby na činnost ledvin a vytvoření jednoduchého matematického vztahu mezi dávkou podaných léčivých látek a činností ledviny. Údaje poslouží k vyhodnocení účinnosti a vlivu léčby a usnadní zapojeného pracoviště společné rozhodování o optimální léčbě.

Rigorózní práce předpokládá sběr běžných klinických údajů z Vaší zdravotnické dokumentace, která je o Vašem onemocnění vedena u ošetřujícího lékaře. V rámci této rigorózní práce nebudou prováděna žádná vyšetření navíc a nebudou používány žádné nové nevyzkoušené léky. Zpětný sběr dat nebude ovlivňovat způsob Vaší léčby. Léčbu bude, stejně jako dosud, řídit Váš ošetřující lékař v zájmu Vašeho maximálního prospěchu.

Sběr dat bude plně anonymní, tedy pouze Vaše ošetřující pracoviště (nemocnice) bude schopno identifikovat vaši osobu (jméno, RČ, bydliště) s Vašimi záznamy tak, jak je to dosud běžné. Žádné jiné klinické pracoviště ani osoba z jiné instituce nebude schopna přímo ani nepřímo identifikovat Vaši osobu, sběr dat bude prováděn pod anonymními kódy.

Využití sbíraných údajů bude vědecké. Váš souhlas tak velmi významně přispěje k získání hodnotných údajů o léčbě Vaší nemoci a napomůže jejímu dalšímu zkvalitňování a rozvoji.

Povinnosti pacienta

Pro úspěšný průběh rigorózní práce bude třeba, aby jste plně spolupracoval(a) se svým ošetřujícím lékařem a a souhlasil(a) s následujícími body:

- Řídit se lékařskými instrukcemi a přesně dodržovat jeho doporučení pro domácí léčbu
- Uvést ostatní léky, které užíváte během období, kdy budou údaje sbírány
- Uvést všechny Vaše onemocnění a zdravotní potíže

Důvěrnost záznamů

Svým souhlasem k registraci dat dáváte souhlas s případným uveřejněním výsledků dosažených v rámci rigorózní práce. Vaše totožnost nebude nikdy zveřejněna v souladu se zákony České republiky o ochraně osobních údajů. Veškeré údaje o vašem zdravotním stavu pořízené s Vaším souhlasem v této rigorózní práci budou použity zodpovědně pro celkové zpracování a to vždy plně anonymně.

Vaše práva

Váš souhlas s registrací údajů v této rigorózní práci je plně dobrovolný. Váš lékař Vás požádá o podepsání informovaného souhlasu. Svým podpisem stvrdíte, že jste byl(a) plně informován(a) o záměru rigorózní práce, účelu a rozsahu sbíraných dat a rozumíte stanoveným cílům. Váš ošetřující lékař je rovněž připraven podrobně odpovědět na Vaše dotazy nyní i kdykoliv v průběhu rigorózní práce. Pokud nebudete se svou účastí na rigorózní práci souhlasit, nebude to mít vliv na Vám poskytovanou lékařskou péči, ani na vztahy s Vaším ošetřujícím lékařem a ostatním zdravotnickým personálem. Budete mít rovněž možnost svůj souhlas kdykoli odvolat, i bez udání důvodu, ani toto rozhodnutí neovlivní úroveň lékařské péče. Váš ošetřující lékař Vás bude včas informovat, pokud by

se vyskytla informace, která by mohla mít význam pro Vaše zapojení do této rigorózní práce. Pokud budete mít i po udělení souhlasu k registraci jakékoliv potíže nebo otázky, obraťte se okamžitě na svého ošetřujícího lékaře:

Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.
jméno lékaře zodpovědného za rigorózní práci

Onkologická klinika FNOL
adresa pracoviště

Změna rozhodnutí o souhlasu k registraci klinických údajů v rigorózní práci

Váš souhlas může být v budoucnosti změněn:

1. Na základě Vašeho svobodného rozhodnutí,
2. Z rozhodnutí ošetřujícího lékaře zodpovědného za rigorózní práci
3. Pokud by z Vaší strany nebyl dodržován léčebný režim a nespolečně jste s ošetřujícím personálem, což by ohrozilo kvalitu získávaných údajů.
4. Z rozhodnutí odborného garanta rigorózní práce nebo odborné rady rigorózní práce. Odborný garant a odborná rada rigorózní práce si vyhrazují právo, v odůvodněných případech, předčasně ukončit rigorózní práci.

INFORMOVANÝ SOUHLAS PACIENTA

S poskytnutím klinických údajů v rigorózní práci

Neoadjuvantní terapie u pacientů s karcinomem jícnu a vliv terapie na funkce ledvin

Já níže podepsaný(á):

Jméno: Příjmení:

Prohlašuji, že jsem byl(a) seznámen(a) zdravotnickým pracovníkem:

Titul a jméno: Mgr. Pavla Koláčková

Pracoviště: Lékárna, oddělení sterilní přípravy

s charakterem rigorózní práce a s důvody a cíly zpětné registrace klinických údajů. Byly mi zodpovězeny všechny dotazy, které jsem v souvislosti s rigorózní prací měl(a). Navrhovaný program registrace mi byl jasně vysvětlen a beru na vědomí, že budu informován(a) o každém závažném poznatku, který bude v průběhu registrace zjištěn. Jsem obeznámen(a), že můj souhlas je dobrovolný.

Beru na vědomí, že svůj souhlas s registrací mohu kdykoliv ze své vůle přerušit, aniž by to ovlivnilo způsob mé budoucí léčby. Beru také na vědomí, že registraci klinických dat o mém onemocnění může kdykoliv ukončit můj ošetřující lékař.

Beru též na vědomí skutečnost, že v rámci této rigorózní práce bude moci identifikovat mou osobu dle poskytnutých osobních údajů jen můj ošetřující lékař. Další předávání informací bude plně anonymní (bude přidělen kód).

Po tomto seznámení si nejsem vědom(a) žádných důvodů, které by mému souhlasu s registrací dat bránily a dobrovolně s ní souhlasím.

podpis pacienta

datum

S pacientem jsem s pomocí tohoto dokumentu rigorózní práci prodiskutoval(a). Jsem přesvědčen(a), že jsem pacienta plně informoval(a) o podstatě rigorózní práce, jak je vyžadováno platnými etickými a legislativními normami. Jsem přesvědčen(a), že pacient tomuto vysvětlení porozuměl.

Mgr. Pavla Koláčková

datum

12. Seznam grafů

Graf 1: Věková struktura pacientů v české populaci v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR (4).....	12
Graf 2: Rozložení pacientů podle pohlaví: muži a ženy v letech 1977 – 2014. Převzato z analýzy ÚZIS ČR (4).....	12
Graf 3: Procentuální podíl zastoupení v jednotlivých klinických fázích onemocnění. Převzato analýzy ÚZIS ČR (4).....	13
Graf 4: Odhady GF, pacient 110.....	32
Graf 5: Odhady GF, pacient 129.....	35
Graf 6: Odhady GF, pacient 147.....	38
Graf 7: Odhady GF, pacient 156.....	42
Graf 8: Odhady GF, pacient 165.....	45
Graf 9: Odhady GF, pacient 174.....	48
Graf 10: Odhady GF, pacient 183.....	51
Graf 11: Odhady GF, pacient 192.....	54
Graf 12: Odhady GF, pacient 201.....	57
Graf 13: Odhady GF, pacient 813.....	61
Graf 14: Odhady GF, pacient 912.....	65

13. Seznam tabulek

Tabulka 1: Charakteristika jednotlivých stupňů tkáňového rozšíření podle TNM klasifikace (podle článku Cancer staging (5))	14
Tabulka 2: Charakteristika jednotlivých stupňů postižení lymfatických uzlin nádorovými buňkami (podle klasifikace TNM) (6).....	14
Tabulka 3: Charakteristika jednotlivých stupňů výskytu metastáz (podle TNM klasifikace) (7)	15
Tabulka 4: Fyziologické hodnoty sledované ve vzorku moči	20
Tabulka 5: Kategorie CKD podle GF. Převzato z Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad GF a vyšetřování proteinurie).....	22
Tabulka 6: Vypočtené odhady GF pro pacienta 110.....	32
Tabulka 7: Vypočtené odhady GF pro pacienta 129.....	35
Tabulka 8: Vypočtené odhady GF pro pacienta 147.....	38
Tabulka 9: Vypočtené odhady GF pro pacienta 156.....	41
Tabulka 10: Vypočtené odhady GF pro pacienta 165.....	45
Tabulka 11: Vypočtené odhady GF pro pacienta 174.....	48
Tabulka 12: Vypočtené odhady GF pro pacienta 183.....	50
Tabulka 13: Vypočtené odhady GF pro pacienta 192.....	54
Tabulka 14: Vypočtené odhady GF pro pacienta 201.....	57
Tabulka 15: Vypočtené odhady GF pro pacienta 813.....	60
Tabulka 16: Vypočtené odhady GF pro pacienta 912.....	64

14. Seznam použitých zkratek

CFU	chemoterapeutický režim cisplatiny a fluorouracilu
CG	odhad GF podle Cockcroft-Gaulta
CKD-EPI	odhad GF, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	počítačová tomografie
FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
GERD	gastroeosofageální reflex
GF	glomerulární filtrace
IPLP	individuálně připravovaný léčivý přípravek
LF UPOL	Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc
MDRD	odhad GF, Modification of Diet in Renal Disease
PET	pozitronová emisní tomografie
RTG	rentgenové vyšetření

15. Bibliografie

1. **NEZNÁMÝ:** *Esophageal cancer*. [Online]. Wikipedia 2017, 01-23 [Cit. 2017-05-21]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Esophageal_cancer
2. **ÚSTAV ZDRAVOTNICH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR:** *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice; Report diagnózy C15 ZN - jícnu*. [Online]. Webový portál SVOD 2017 [Cit. 2017-04-26]. Dostupné z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C15&type=pdf>
3. **NEZNÁMÝ:** *Cancer staging*. [Online]. Wikipedia 2017, 03-31 [Cit. 2017-05-21]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_staging
4. **NEZNÁMÝ:** *TNM staging system*. [Online]. Wikipedia 2016, 12-04 [Cit. 2017-05-21]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/TNM_staging_system
5. **NEZNÁMÝ:** *TNM systém klasifikace*. [Online]. Linkos 2017 [Cit. 2017-05-10]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/slovnicek/tnm-system-tnm-klasifikace/>. ISSN1801-9951
6. **DUDA M, ŽALOUDÍK J., RYSKA M.:** *Onkochirurgie II. Obecné principy diagnostiky a léčby, speciální část, orgánová onkochirurgie*. Praha : IPVZ, 2017. str. 17-20. ISBN: 978-80-87023-19-8
7. **NEZNÁMÝ:** *Nádory trávicí trubice*. [Online]. Linkos 2017. [Cit. 2017-05-10]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15-21/o-zhoubnych-nadorech-jicnu/>. ISSN1801-9951
8. **PETERS F., RULER VAN M.A.P., SLINGERLAND M., et al:** *Clinical outcomes of definitive chemoradiotherapy using carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer*. [Online]. Research gate 2017, 1-9. [Cit. 2017-05-21]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/315850793_Clinical_outcomes_of_definitive_chemoradiotherapy_using_carboplatin_and_paclitaxel_in_esophageal_cancer
9. **MIAN X., PENG Z., YA-DI Y., et al.:** Comparing docetaxel plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in esophageal squamous cell carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. [Online]. Japan Journal of Clinical Oncology 2017, 04-27. [Cit. 2018-01-02]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jjco/article->

abstract/47/8/683/3769299/Comparing-docetaxel-plus-cisplatin-versus?redirectedFrom=fulltext

10. **NEZNÁMÝ:** *Cisplatin*. [Online]. Wikipedia 2017, 12-22 [Cit. 2017-08-10].

Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cisplatin>

11. **NEZNÁMÝ:** *Cisplatin*. [Online]. Drugs 2017, 07-02 [Cit.2017-08-10]. Dostupné z:

<https://www.drugs.com/pro/cisplatin.html>

12. **UK RENAL PHARMACY GROUP:** *The Renal Drug Handbook, Third Edition*.

Oxford : Radcliffe Publishind Oxford, 2009. str 161-162. ISBN-13: 978 184619 298 2.

13. **KINTZEL P.E., DORR R.T.:** *Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function*. [Online]. Cancer Treatment reviews 1995. [Cit.

2017-12-23]. Dostupné z: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/0305-7372\(95\)90010-1/pdf](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/0305-7372(95)90010-1/pdf)

14. **YOKOO S., YONEZAWA A., MASUDA S., et al.:** *Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity*. [Online]. Biochem Pharmacol 2007, 08-01 [Cit. 2017-12-23].

Dostupné z:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295207001487>

15. **NEZNÁMÝ:** *Fluorouracil*. [Online]. Wikipedia 2017, 07-19 [Cit. 2017-08-15].

Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluorouracil>

16. **NEZNÁMÝ:** *Fluorouracil*. [Online]. Drugs 2017, 09-12 [Cit. 2017-08-15].

Dostupné z: <https://www.drugs.com/pro/fluorouracil-injection.html>

17. **NEZNÁMÝ:** *Nivolumab*. [Online]. Wikipedia 2017, 06-12 [Cit. 2017-06-26].

Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Nivolumab>

18. **NEZNÁMÝ:** *Nivolumab*. [Online]. Drugs 2017, 03-28 [Cit. 2017-06-24]. Dostupné

z: <https://www.drugs.com/mtm/nivolumab.html>

19. **NEZNÁMÝ:** *Detail klinického hodnocení CA 209-577*. [Online]. Databáze klinických hodnocení - SÚKL 2016. [Cit. 2017-08-02]. Dostupné z:

<http://www.sukl.cz/modules/evaluation/detail.php?id=42593>

20. **NEZNÁMÝ:** *Radioterapie a ozařování*. [Online]. Linkos 2017 [Cit. 2017-11-13]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/radioterapie-ozarovani/>. ISSN1801-9951
21. **FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC:** *Onkochirurgické guidelines FNOL*. Interní zdroj Chirurgické kliniky, 6. oddělení. 1. září 2017.
22. **TROJAN S., et al.:** *Lékařská fyziologie, 4. přepracované vydání*. Praha : Grada Publishing a.s., U Průhonu 22. Praha 7, 2003. str. 431-433. ISBN 80-247-0512-5
23. **ŠTĚPÁNEK J.:** *Vyšetření ledvin*. [Online]. Medicína, nemoci, studium na 1. LF 2011 [Cit. 2017-11-26]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=vysetreni-ledvin>
24. **ODDĚLENÍ KLINICKÉ BIOCHEMIE:** *Referenční hodnoty laboratorních vyšetření FNOL*. Olomouc: Fakultní nemocnice Olomouc, 2017. [Cit. 2018-01-02]. Interní dokument
25. **CORESH J., ASTOR B.C, GREENE T., et al.:** Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. [Online]. American Journal of Kidney Diseases 2003 [Cit. 2018-01-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500213>
26. **ODDĚLENÍ KLINICKÉ BIOCHEMIE:** *Vybraná laboratorní vyšetření*. Olomouc: Fakultní nemocnice Olomouc. [Cit. 2018-01-02]. Interní dokument
27. **NOVÁK V.:** *Vyšetřování glomerulární filtrace u starších osob*. [Online]. Zdravotnictví a medicína 2010, 07-05 [Cit. 2017-08-06]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/vysetrovani-glomerularni-filtrace-u-starsich-osob-451655>
28. **ZIMA T., RACEK J., TESAŘ V., et al.:** *Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetření proteinurie)*. [Online]. Česká společnost klinická biochemie ČLS JEP 2014, 03-26 [Cit. 2017-08-14]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/doporuzeni/2014/2014_Dop_nefrol.pdf
29. **JAMBOR A., HORNOVÁ L., BOŘIL P., et al.:** *Rovnice MDRD: pro a proti*. Česká společnost klinické biochemie, ČLS JEP. [Online]. 2005 [Cit. 2017-05_12]. Dostupné z: <http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/KBM20054-172.pdf>.

30. **LEVEY A S., STEVENS A.L., SCHMID CH. H., et al.:** A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [Online]. 2009, 10-19 [Cit. 2028-01-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564/>.