

Změna farmakokinetiky vybraných psychofarmak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Mgr. Michaela Jelínková¹, PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.²

¹Oddělení klin. farmacie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

²Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

Psychiatrická onemocnění a delirantní stavy léčené psychofarmaky jsou častou komorbiditou u pacientů s poškozením ledvin. Ačkoliv je zažitá představa, že většina psychofarmak je lipofilní povahy a renálně se neeliminují, tak pro celou řadu běžně podávaných léčiv to neplatí a jejich dávkování je nutné u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), nebo akutním poškozením ledvin (AKI) upravit. Předkládaný článek se věnuje vlivu zhoršených ledvinových funkcí a extrakorporálních eliminačních metod na renálně eliminovaná psychofarmaka, především tiaprid, amisulprid, sulpirid, risperidon, paliperidon, venlafaxin, lithium a další. Rovněž je věnována pozornost vlivu hypoproteinemie, která se rozvíjí u pacientů s nefrotickým syndromem na farmakokinetiku a bezpečnost terapie valproátem.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, chronické poškození ledvin, hemodialýza, antipsychotika, antidepressiva, stabilizátory nálady.

Altered pharmacokinetics of selected psychopharmaceuticals in patients with chronic kidney disease

Psychiatric illness and delirious states treated with psychopharmaceuticals are common comorbidities in patients with renal impairment. Although the conventional wisdom is that most psychopharmaceuticals are lipophilic in nature and are not renally eliminated, this is not true for a number of commonly administered drugs, and their dosing needs to be adjusted in patients with chronic kidney disease (CKD) or acute kidney injury (AKI). The present article focuses on the effect of impaired renal function and extracorporeal elimination methods on renally eliminated psychopharmaceuticals, especially thiapride, amisulpride, sulpiride, risperidone, paliperidone, venlafaxine, lithium and others. Attention is also given to the effect of hypoproteinemia that develops in patients with nephrotic syndrome on the pharmacokinetics and safety of valproate therapy.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney injury, hemodialysis, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers.

Psychiatrická onemocnění jsou běžnou komorbiditou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a deprese a úzkost jsou nejčastějšími psychiatrickými poruchami u pacientů s CKD, které významně zhoršují kvalitu jejich života (1). Rovněž delirium je častou komplikací doprovázející zhoršení klinického stavu, zejména pak u hospitalizovaných pacientů vyššího věku (2). Pacienti se schizofrenií jsou naopak ve vyšším

riziku vzniku CKD (3, 4). Roli v patogenezi CKD u těchto pacientů může hrát i fakt, že na rozvoji CKD se často podílí hypertenze a diabetes mellitus, které spolu s obezitou a dyslipidemií mohou být důsledkem nežádoucích účinků některých antipsychotik (5).

Většina psychofarmak je lipofilní povahy a renálně se neeliminují. Existuje však řada výjimek, pro které to neplatí a jejich dávkování

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato studie byla podpořena výzkumnou iniciativou ministerstva zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165) a grantem Karlovy univerzity COOPERATIO 207034 pro obory vnitřní medicíny a farmaceutické vědy.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(2):116-122

<https://doi.org/10.36290/psy.2025.020>

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 30. 4. 2025

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

jan.hartinger@vfn.cz

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

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

Klinicky významné důsledky změny farmakokinetiky léčiv při renální insuficienci

1. Snížená clearance léčiva, prodloužení biologického poločasu

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

2. Opožděný nástup účinku renálně eliminovaného léčiva

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

3. Vazba na plazmatické bílkoviny

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

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

4. Kumulace uremických toxinů

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

Vliv dialýzy na hladiny léčiv

Základní faktory, které ovlivňují dialyzovatelnost léčiva jsou

1. Vlastnosti léčiva

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

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

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

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

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

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

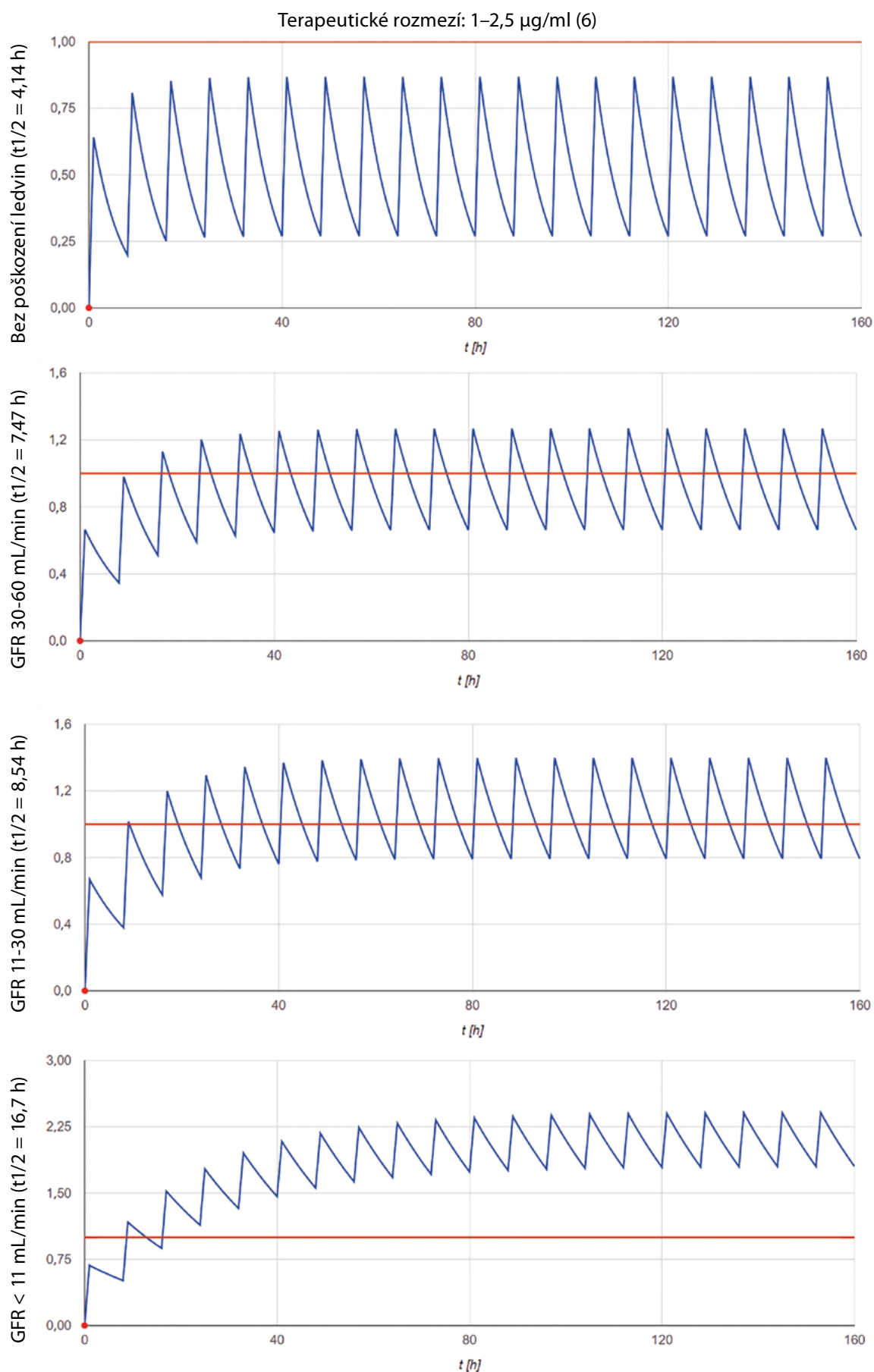
Přes výše uvedené skutečnosti a nepochybný vliv renální insuficience na hladiny celé řady psychofarmak existuje obecně velice málo studií, které by se zabývaly klinickým dopadem renální insuficience na terapii těmito léky. V následujícím textu jsou shrnuty dostupné poznatky o farmakokinetice konkrétních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

Antidepresiva

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

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

Graf 1. Průběh plazmatických hladin tiapridu při dávkování 100 mg 3× denně pacientovi vážícímu 75 kg (s distribučním objemem 107 l) s různým stupněm poškození renálních funkcí. Je zřejmé, že s klesajícími renálními funkcemi se prodlužuje poločas a doba do dosažení ustáleného stavu. Farmakokinetické parametry podle SPC a (8)



Box 1. Výpočet normalizované hladiny valproové kyseliny při hypoalbuminemii

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

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

Vzorec 1. Výpočet normalizované hladiny valproátu při hypoalbuminemii

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

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

C_H = celková (změřená) koncentrace u hypoalbuminemického pacienta

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

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

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

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

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

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

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

Antipsychotika

Na rozdíl od antidepresiv ovlivňuje renální insuficience relativně velké množství klinicky

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

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

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

Tab. 1. Farmakokinetické vlastnosti vybraných psychofarmak

	F	Vd	T1/2	Vazba na PB	Renální eliminace	Aktivní metabolit
Venlafaxin	45 % (50)	6–7 l/kg (50)	IR venlafaxin: 5 ± 2 hod, ODV 11 ± 2 hod., ER 10,7 ± 3,2 hod. ODV: 12,5 ± 2 hod. (51)	25–30 % VEN, 18–42 ODV (50)	87 %, z toho 5 % VEN, 29 % ODV (19)	ano (19)
Mirtazapin	50 % (21)	339 l ± 125 (52)	20–40 hod. (21)	85 % (21)	75 % (hlavně ve formě metabolitů) (21)	ano (21)
Trazodon	70–90 % (53)	0,89–1,5 l/kg (53)	AC, prolong: 10–13 (54)	89–95 % (8)	60–70 % ve formě metabolitů, < 1% nezměněn (8)	ano (8)
Dosulepin	30 % (55)	45 l/kg (55)	dosulepin: 14–24, metabolity: 23–46 hod. (55)	84 % (55)	56 % jako aktivní metabolity (22)	ano (55)
Amisulpirid	43–48 % (56)	5,8 l/kg (27)	12–20 hod. (51)	16 % (27)	25 % (56)	ne (56)
Sulpirid	27–34 % (57)	1–2 l/kg (31)	6,7–10 hod. (30, 31)	40 % (57)	25–30 % (29)	ne (57)
Tiapid	75 % (34)–80 % (8)	1,4 l/kg (33)	3–5 hod. (33)	ne (34)	70 % (34)	ne (33)
Risperidon p. o.	66 (58)–70 (59) %	1–2 l/kg (58)	RISP: 3 hod. u EM, 22 hod. u PM, OH- RISP+RISP: 20 hod (58)	RISP: 90 %, OH-RISP: 77 % (59)	70 % hlavně jako OH- RISP (60)	ano (59)
Paliperidon p. o.	28 % (61)	487 l (61)	23 hod. (61)	74 % (61)	59 % (61)	ne (61)
Melperon	60 % (38)	7–10 l/kg (38)	6–8 hod. (38)	32 % (38)	data chybí, především renálně (38)	data chybí
Lurasidon	9–19 % (40)	6 173 l (40)	18–31 hod. metabolity 7,5–10 hod. (40)	99,8 % (40)	9 % jako mateřská látko (40)	ano (40)
Lithium	80–100 % (41)	0,7–1 l/kg (41)	24–36 hod. (43)	0 % (41)	95 % až 80 % je reabsorbováno proximálními tubuly (62)	ne (41)
Buspiron	4 % (44)	5,3 l/kg (44)	2–3 hod. buspiron, 4,8 hod. metabolit (45)	> 95 % (44)	29–63 % převážně ve formě metabolitů (45)	ano (44)
Gabapentin	60 % (63; 49)	0,6–0,8 l/kg (63)	5–7 hod. (49)	ne (63)	80 % (64)	ne (63)
Pregabalin	≥ 90 % (48)	0,5 l/kg (48)	6,3 hod. (48)	ne (48)	> 95 % (66)	ne (48)

F – biologická dostupnost; Vd – distribuční objem; T1/2 – biologický poločas; VEN – venlafaxin; ODV – o-desmethylvenlafaxin; AC – léková forma s řízeným uvolňováním; RISP – risperidon; OH-RISP – hydroxyrisperidon; EM: extensive (normal) metabolizer; PM: poor metabolizer
*po podání dávky 300 mg, s narůstající dávkou se F snižuje

né upravit na 50–20 % původní dávky dle tíže CKD (30). Na rozdíl od amisulpridu má sulpirid menší distribuční objem (1–2 l/kg) (31), což z něj činí léčivo lépe přístupné pro odstranění z oběhu během iHD nebo CRRT (32) a pokud je pacient hemodialyzován intermitentně, bude výhodnější dávkovat sulpirid po skončení HD sezení. V případě kontinuálních metod je nutné dávku upravit dle nastavení průtoků dialyzátu/ultrafiltrátu.

V České republice často užívané antipsychotikum tiapid podléhá z podstatné části renální eliminaci. Biologický poločas se prodlužuje z 3–4 hodin na 16,5–21,6 hodin u pacientů s ESKD. Dávkování je proto nutné upravit. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je doporučeno podávat přibližně jednu čtvrtinu původní dávky. Tiapid se neváže na plazmatické bílkoviny a má relativně malý distribuční objem (1,4 l/kg) (8,

33). Tyto vlastnosti by měly vést k významné dialyzovatelnosti léčiva, což je však v rozporu s tvrzením SPC, které uvádí, že tiapid je pouze slabě dialyzovatelný (34). Evidence potvrzující toto tvrzení však chybí.

Risperidon je rozsáhle metabolizován cytochromem CYP2D6 v játrech na aktivní látku 9-hydroxy-risperidon (paliperidon). Risperidon i paliperidon jsou eliminovány převážně renálně a metabolismus risperidonu je ovlivněn polymorfismem CYP2D6. Při renální insuficienci (CrCl 59–15 ml/min) dochází ke snížení celkové clearance o 60 %. Dávkování perorálně podávaného risperidonu je vhodné upravit při poklesu CrCl již pod 60 ml/min. U pacientů s ESKD je doporučeno se podávání risperidonu vyhnout (35). Pro kandidáty depotních lékových forem risperidonu platí, že pokud tolerují minimální dávku 2 mg/den, pak lze pacienta převést na intramuskulární formu ris-

peridonu 25 mg 1x za 2 týdny (36). Významná vazba risperidonu na plazmatické bílkoviny prakticky vylučuje jeho dialyzovatelnost (37).

Paliperidon je aktivní metabolit risperidonu a je tedy minimálně metabolizován. Je k dispozici v perorální lékové formě s prodlouženým uvolňováním a ve formě depotních injekcí. 59 % podané dávky léčiva je vylučováno v nezměněné formě močí. Celková clearance paliperidonu byla snížena o 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl 50–80 ml/min), o 64 % u středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl 30–49 ml/min) a o 71 % u těžké poruchy funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min). Paliperidon nebude významněji dialyzován z podobných důvodů jako risperidon (37). Pacientům se středně a závažně sníženou funkcí ledvin by neměl být depotní paliperidon vůbec podáván.

Melperon se metabolizuje na méně účinné a neúčinné metabolity, které se vylučují

Tab. 2. Dávkování vybraných psychofarmak dle závažnosti renální insuficience

	Dávkování dle CrCl			Vliv HD	Zdroj	
Venlafaxin	< 70–30 ml/min: opatrnost, zvážit redukcí dávky o 25–50 %,		< 30 ml/min: 50 % dávky	nedialyzuje se	(18, 19)	
Mirtazapin	< 30 ml/min: 7,5–15 mg s opatrnou titrací			nedialyzuje se	(16, 20)	
Trazodon	< 20 ml/min: začít s dávkou max 150 mg a postupně titrovat			nedialyzuje se	(22, 16)	
Dosulepin	< 20 ml/min: začít s nízkou dávkou, konkrétní data chybí			nedialyzuje se	(22, 23)	
Amisulpirid	60–30 ml/min: 50 % dávky	29–10 ml/min: 33 % dávky	< 10 ml/min: nepodávat	nedialyzuje se	(27)	
Sulprid	60–30 ml/min: 50 % dávky	29–10 ml/min: 30 % dávky	< 10 ml/min: 20 % dávky	ano	(30)	
Tiaprid	80–50 ml/min 75 % dávky	49–10 ml/min: 50 % dávky	< 10 ml/min: 25 % dávky	ano	(8)	
Risperidon p. o.	60–30 ml/min: 75–50 % dávky	29–10 ml/min: 50 % dávky	< 10 m/min: 25 % dávky, nedoporučuje se	nedialyzuje se	(35)	
Risperidon i. m.	< 60 ml/min a tolerance p. o. formy lze iniciálně podat 12,5–25 mg			nedialyzuje se	(35, 36)	
Paliperidon p. o.	80–50 ml/min: 3 mg 1x denně, max 6 mg/den	49–10 ml/min: 1,5 mg 1x denně, max 3 mg/den	< 10 ml/min: nedoporučuje se	nedialyzuje se	(22, 61)	
Paliperidon i. m.	80–50 ml/min: 1. den 100 mg, následující týden 75 mg		< 50 ml/min: nedoporučuje se	nedialyzuje se	(65)	
Melperon	u CKD doporučeno snížení dávky		těžká RI: kontraindikace	data chybí, pravděpodobně se nedialyzuje	(38)	
Lithium ¹	50–10 ml/min: 50–75 % dávky, nutné TDM		< 10 ml/min: přísně individuálně za pravidelného TDM	dialyzuje se, podávat po HD, u CRRT dávkování 300–600 mg/den dle nastavení dialýzy	(8, 64)	
Buspiron	50–10 ml/min: začít s nižší dávkou		< 20 ml/min dle SPC KI nebo redukce o 25–50 % u anurických pacientů	nedialyzuje se	(22, 45)	
Gabapentin	50–79 ml/min: 600–1800 mg/den	30–49 ml/min: 900 mg/den	15–29 ml/min: 150–600 mg/den	< 15 ml/min: 150–300 mg/den	dialyzuje se 40–60 %; 100 mg po 24 hod v dny HD po HD nebo 200–300 mg pouze ve dny HD po HD	(49, 64)
Pregabalin	30–59 ml/min: 75–300 mg/den	15–29 ml/min: 25–150 mg/den	< 15 ml/min: 25–75 mg/den		dialyzuje se 50–60 %; 25–75 mg po 24–48 hod v dny HD po HD	(48, 64, 66)

CrCl – clearance kreatininu; HD – hemodialýza; CKD – chronické onemocnění ledvin; RI – renální insuficience; ESKD – konečné stadium onemocnění ledvin; TDM – terapeutické monitorování léčiv; CRRT – kontinuální náhrada funkce ledvin

¹SPC Lithium Carbonicum uvádí KI u pacientů s těžkou renální insuficiencí (CrCl < 30 ml/min)

renálně. U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou doporučeny snížené dávky, konkrétní doporučení, ani farmakokinetické studie však nejsou k dispozici. Těžká renální insuficience je kontraindikace pro podávání melperonu, obecně je však farmakokinetika tohoto antipsychotika velice málo popsána. S ohledem na jeho velký distribuční objem pravděpodobně nebude dialýza toto léčivo z oběhu odstraňovat (38, 39).

Další léčiva

Lithium je léčivo s úzkým terapeutickým oknem, což znamená, že i mírné zvýšení koncentrace může způsobit závažné nežádoucí účinky až toxicitu. Mnoho léčiv ze skupiny antihypertenziv (např. inhibitory angiotenzin-konvertujícího en-

zymu, blokátory receptorů pro angiotenzin II, thiazidová diuretika) a nesteroidních antiflogistik snižuje renální vylučování lithia, což může vést k nárůstu plazmatických koncentrací. Léčivo není metabolizováno a je eliminováno pouze renálně v nezměněné formě. Z velké části (až 80 %) je lithium reabsorbováno v proximálním tubulu z primární moči. Neváže se na plazmatické bílkoviny a má malý distribuční objem (41). Biologický poločas je u pacientů s normální renální funkcí okolo 24 hodin, u pacientů s renálním selháním se prodlužuje na 40–50 hodin (42). Monitorování plazmatických koncentrací je u tohoto léku podmínkou úspěšné a bezpečné farmakoterapie. U pacientů s CKD je nutné podávání lithia v čase přehodnocovat a sledovat nežádoucí účinky a vývoj renálních funkcí. U renální insuficience

charakterizované CrCl 50 až 10 ml/min je doporučeno podávat 75–50 % dávky, při dalším poklesu renálních funkcí je vhodné podávání přerušit nebo redukovat na 50–25 % a postupovat dle naměřených koncentrací (8, 22). SPC kontraindikuje podávání pacientům s těžkou renální insuficiencí (43). Lithium je dialyzovatelné, při intermitentní hemodialýze je doporučeno podávat po skončení HD. U lithia je nutné počítat s tzv. rebound efektem, což je opětovný vzestup koncentrace po určitém čase od ukončení dialýzy. Clearance lithia může být u pacientů v průběhu dialýzy vyšší než u zdravých jedinců kvůli vysoké tubulární reabsorpci. Při kontinuálních eliminačních metodách by dávkování mělo odpovídat nastavení průtoků dialyzátu a/nebo ultrafiltrátu. Hemodialýza je léčbou volby intoxikace lithiem (42).

Buspiron se významně metabolizuje na jeden méně účinný metabolit a více neaktivních metabolitů. Většina buspironu je vyloučena močí ve formě metabolitů, které se u renální insuficience kumulují (44). U pacientů s CrCl < 50 ml/min je vhodné zahájit podávání s nižší dávkou, např. 5–10 mg dvakrát denně (22). Vzhledem k vyšší expozici aktivnímu metabolitu buspironu je u anurických pacientů doporučeno redukovat dávku na 50–75 %. (45). Buspiron není dialyzovatelný (46).

Gabapentin a pregabalin se vyznačují zanedbatelným metabolismem a významným renálním vylučováním v nezměněné podobě. Při zahájení léčby těmito léčivy u pacientů s CKD je nutné dávku navyšovat postupně a s hodnocením terapeutického efektu vyčkat až do dosažení předpokládaného ustáleného stavu ke kterému

dochází až výrazně později, než u pacientů s normálními renálními funkcemi. Příliš rychlá titrace může vést k rozvoji nežádoucích účinků. U pacientů s ESKD se biologický poločas gabapentinu prodlužuje přibližně na 132 hodin, u pregabalínu pak na 48 hodin (47). Dávku gabapentinu je třeba upravit již při poklesu CrCl pod 80 ml/min, u pregabalínu při poklesu CrCl pod 60 ml/min. Obě léčiva jsou dialyzovatelná (48, 49).

Závěr

Z uvedeného přehledu je patrné, že dávkování psychofarmak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) vyžaduje pečlivé zvážení farmakokinetických faktorů konkrétních léčiv. Změny v clearance a vazbě na plazmatické bílkoviny mohou významně ovlivnit farmakologické účinky těchto léčiv a zvýšit riziko toxici-

ty. Depotní formy renálně eliminovaných léčiv (risperidon, paliperidon) by měly být podávány pacientům, u kterých je dostatečná míra jistoty, že jejich renální funkce jsou stabilní. U pacientů podstupujících eliminační metody, jako je dialýza, je navíc důležité brát v úvahu míru dialyzovatelnosti jednotlivých léčiv, což závisí na vaznosti na plazmatické bílkoviny, velikosti distribučního objemu a dalších vlastnostech. Vzhledem k tomu, že psychiatrické komorbidity, jako jsou deprese, úzkost a delirium jsou u pacientů s CKD relativně časté, je nezbytné sledovat jejich klinický stav a provádět případné úpravy dávkování, aby bylo dosaženo optimální terapeutické odpovědi s minimálním rizikem nežádoucích účinků. Nedostatek informací o farmakokinetice a dávkování psychofarmak v této populaci s sebou nese potřebu dalšího výzkumu v této oblasti.

LITERATURA

- Cohen SD, Norris L, Acquaviva KA, et al. Screening, Diagnosis, and Treatment of Depression in Patients with End-Stage Renal Disease. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*. 2007;2(6):1332-1342. Available from: doi:10.2215/CJN.03951106.
- Al Farsi RS, Al Alawi AM, Al Huraizi AR, et al. Delirium in Medically Hospitalized Patients: Prevalence, Recognition and Risk Factors: A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(12). Available from: https://doi.org/10.3390/jcm12123897.
- Bitan DT, Krieger I, Berkovitch A, et al. Chronic kidney disease in adults with schizophrenia: A nationwide population-based study. *General Hospital Psychiatry*. 2019;58:1-6. Available from doi:10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2019.01.007.
- Tzeng N-S, Hsu YH, Ho S-Y, et al. Is schizophrenia associated with an increased risk of chronic kidney disease? A nationwide matched-cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(1). Available from: doi:10.1136/BMJOPEN-2014-006777.
- Tašková I. Psychofarmaka v kazuistikách. Praha: Maxdorf Jesenius; 2021.
- Mohr P. Klinická psychofarmakologie. Praha: Maxdorf, 2017.
- Ward ME, Musa MN, Bailey LG. Clinical Pharmacokinetics of Lithium. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;34(4):280-285. Available from doi:10.1002/J.1552-4604.1994.TB01994.
- Seyffart G. Drug dosage in renal insufficiency. Springer Netherlands; 1991.
- Keller F, Maiga M, Neumayer HH, et al. Pharmacokinetic effects of altered plasma protein binding of drugs in renal disease. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1984;9(3):275-282. Available from: doi:10.1007/BF03189651.
- Hermida J, Tutor JC. A Theoretical Method for Normalizing Total Serum Valproic Acid Concentration in Hypoalbuminemic Patients. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2005;97(4):489-493. Available from: doi:10.1254/JPHS.FPE04007X.
- Alshogran OY, Nolin TD. Implications of Kidney Disease on Metabolic Reduction. *Current Drug Metabolism*. 2016;17(7):663-672. Available from: doi:10.2174/1389200217666160603131320.
- Turpeinen M, Koivuviita N, Tolonen A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of bupropion and its metabolites. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(2):165-173. Available from: https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2007.02866.X.
- Parent X, Marzullo C, Gutlub AM. Acide valproïque: estimation simple de la concentration sérique libre. *Annales De Biologie Clinique*. 1993;51(6):649-650. Available from: https://

- europemc.org/article/MED/8172404.
- Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, et al. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(8). Available from: doi:10.1128/AAC.00583-19.
- Šefer S, Degorijica V. About Drug Dialyzability. *Acta Clinica Croatica*. 2003;42(3):257-267. Available from: https://hr-cak.srce.hr/file/22424.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, et al. Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(10):3736-3745. Available from: doi:10.1093/NDT/GFS295.
- Khan AN, Bernardini J, Johnston JR, et al. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 1996;16(6):652. Available from: doi:10.1177/089686089601600628.
- FDA. Venlafaxine Extended Release Tablets - Label information [online]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020699s1071bl.pdf
- SÚKL. SPC Argofan. [online]. Available from: https://medialy.co/cz/drugs/7wXlnURKsdJzWnbVthn7xCVqA/argofan-75-mg-tableta-s-prodlouzenym-uvolnovanim.
- Eyler RF, Unruh M, Quinn DK, et al. Psychotherapeutic Agents in End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*. 2015;28(4):417-426. Available from: doi:10.1111/SDI.12370.
- Timmer CJ, Ad Sitsen JM, Delbressine LPC. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000;38(6):461-474. Available from: doi:10.2165/00003088-200038060-00001.
- Taylor DM. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th edition. 2021.
- Lancaster SG, Gonzales JP. Dothiepin. *Drugs*. 1989 [cited 2024Dec.23];38(1):123-147. Available from: http://link.springer.com/10.2165/00003495-198938010-00005.
- Kim D-K. Mid- and Late-Life Chronic Kidney Disease Is Associated with Parkinson's Disease, Not with an Increased Risk of Alzheimer's Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(6):597. Available from: doi:10.3390/jpm14060597.
- Rosenzweig P, Canal M, Patat A, et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Human Psychopharma-*

- cology-clinical and Experimental. 2002;17(1):1-13. Available from: doi:10.1002/HUP.320.
- Canal M, Macmahon M, Kwan J, et al. Amisulpride: kinetics in patients with renal failure. *European Neuropsychopharmacology*. 2000;10(10):330. Available from: doi:10.1016/S0924-977X(00)80404-6.
- SÚKL. SPC Amisulprid Viatris. [Internet] Available from: https://medialy.co/cz/drugs/Q48zJesoLOPEjirLqMe8o-6C4WW/amisulprid-viatris-200-mg-tableta.
- Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook. The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners. 5th Edition. CRC Press Taylor & Francis Group; 2019.
- Caley ChF, Weber SS. Sulpiride: an Antipsychotic with Selective Dopaminergic Antagonist Properties. *Annals of Pharmacotherapy*. 1995;29(2):152-160. Available from: doi:10.1177/1060028095029002010.
- SÚKL. SPC Prosulpin. [Internet] Available from: https://medialy.co/cz/drugs/CaaB8ZIOJoVqSp1n9cEE25JUF6y/prosulpin-200-mg-tableta.
- Bressolle F, Bres J, Fauré-Jeantis A. Absolute Bioavailability, Rate of Absorption, and Dose Proportionality of Sulpiride in Humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1992;81(1):26-32. Available from: doi:10.1002/JPS.2600810106.
- Gallegos-Villalobos A, Ruiz-Criado J, Rodríguez A, et al. Severe Parkinsonism with respiratory failure in peritoneal dialysis patient. *Nefrologia*. 2016;36(6):721-722. Available from: doi:10.1016/J.NEFROE.2017.01.009.
- Steele JW, Faulds D, Sorkin EM. Tiapride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in geriatric agitation. *Drugs & Aging*. 1993;3(5):460-478. Available from: doi:10.2165/00002512-199303050-00007.
- SÚKL. SPC Tiapridal. [Online] Available from: https://medialy.co/cz/drugs/TGXHSh7ZcFCTRULGsk9kLFQhK/tiapridal-100-mg-tableta.
- UpToDate. Risperidone: Drug information.[online] [cited 2024Dec.23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risperidone--drug-information?search=risperidone&source=panel_search_result&selected-Title=1%7E112&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.

**Další literatura u autora
a na www.psychiatriepropraxi.cz**