

v léčbě epilepsie silně doporučováno TDM (12). Další farmakokinetické parametry fenobarbitalu jsou uvedeny v tabulce 2.

Nežádoucí účinky

Barbituráty mají vysokou toxicitu. Mohou způsobit zmatenost, poruchy vědomí, paradoxní stavy excitace, poruchy paměti, deprese, sexuální dysfunkci, mohou tlumit dýchací centrum, potlačit vykašlávací reflex, zvýšit náchylnost k infekcím hrudníku. Podobně jako benzodiazepiny narušují spánkovou architekturu. Mohou se objevit zažívací obtíže nebo hypotenze, vzácně poruchy krvetvorby, poškození jater nebo ledvin, vzácně závažné kožní reakce (7). Mezi dlouhodobé nežádoucí účinky patří vznik tolerance na účinek (ne na toxicitu) a fyzická závislost. Riziko vzniku závislosti existuje již po několika týdnech každodenního používání a roste s dávkou a dobou expozice. Při náhlém vysazení se mohou objevit abstinenční příznaky: halucinace, tremor rukou, anxieta, epileptické paroxysmy, poruchy srdečního rytmu (14). Při předávkování hrozí poškození dechového centra a selhání krevního oběhu. Barbituráty nemají specifického antagonistu a předávkování i PB samotným může být letální (na rozdíl od benzodiazepinů). PB je spojován se sníženými hladinami folátu, riboflavinu, pyridoxinu a kyanokobalaminu a může tak přispívat k hyperhomocysteinemii. Ta je dávana do souvislosti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, hluboké žilní trombózy, demence a jiných neuropsychiatrických obtíží. PB indukuje metabolismus endogenního vitaminu D na inaktivní metabolity a snižuje absorpci kalcia. Chronické použití je tedy spojeno se zvýšeným rizikem osteoporózy (9). Může také snižovat hladiny tyreoidálních hormonů (15). PB je v guidelines Americké geriatrické společnosti, tzv. Beersových kritériích, označen jako léčivo potenciálně nevhodné ve stáří (16).

Lékové interakce

PB je známý polyvaletní induktor biotransformačních enzymů. Je silným induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1 a dále induktorem CYP1A2, CYP2C9 a CYP2C19 (12). Méně informací máme k dispozici o indukcii transportních systémů. PB produkuje velké množství potenciálně závažných lékových interakcí, uvážíme-li, že enzym CYP3A4 je odpovědný za téměř 50 % metabolických reakcí běžně užívaných léčiv. Pokud je mateřská látka účinnou složkou a cestou CYP3A4 vznikají neaktivní metabolity, potom dochází vlivem PB ke snížení efektu léčiva. U citlivých substrátů CYP3A4 může dojít k poklesu hladin i o 90 % a selhání léčby. Zvláště závažné je to u léčiv, kde efekt není snadno a časně měřitelný či pozorovatelný a současně selhání léčby může vážně ohrozit zdraví či život pacienta. Jde např. o početnou skupinu „malých molekul“ v onkologických indikacích či další léčiva. Pokud je mateřská látka proléčivo a/nebo cestou CYP 3A4 vznikají klinicky významné aktivní metabolity, potom zpravidla opět dochází k významným změnám účinku. Závisí to na samotném charakteru léčiva, jak jsou eliminovány tyto aktivní metabolity, jaká je jejich aktivita v porovnání s mateřskou látkou, jaké procento cirkulujícího léčiva v organismu tvoří, zda mají stejný nebo jiný účinek než mateřská látka, zda je léčivo metabolizováno více cestami apod. Příkladem může být opět celá řada onkologických léčiv (17). Enzymová indukce vyžaduje obvykle nejméně několikadenní souvislé podávání, aby se rozvinula. Vzniká podstatně pomaleji než inhibice,

která může být klinicky významná po jediné dávce inhibitoru. U PB lze maximum indukce očekávat za ≥ 2 týdny. Po vysazení může indukce přetrvávat další 2–4 týdny (18). Jde o efekt závislý na dávce. Např. rifampicin splňuje definici silného induktora ($\downarrow$ koncentrace citlivého substrátu o ≥ 80 %, tzn. 5x) při dávce ≥ 450 mg/den. U PB tyto údaje nemáme k dispozici. Velkým rizikem je fakt, že interakce fenobarbitalu a potažmo jakékoli složky IPLP zůstávají nerozpoznány, protože interakční nástroje z pochopitelných důvodů neanalyzují automaticky interakce IPLP. Nelze než souhlasit s PharmDr. Suchopárem, předním expertem na lékové interakce, že nejzávažnější je taková léková interakce, o které netušíme. Klinický význam indukčního efektu může být vzhledem k dávce PB ve směsích, způsobu užívání těchto směsí a mnoha dalším proměnným variabilní. Přesto je toto riziko nepřijatelné, uvážíme-li, že je použití PB v těchto směsích vždy neúčelné a neracionální. Přehled závažných lékových interakcí PB je uveden v tabulce 3.

Fenobarbital a příprava IPLP v ČR

Na základě praktických zkušeností z našeho pracoviště (FN Ostrava) jsme oslovili kolegy z několika spřátelených nemocničních lékáren a sdružených laboratoří a požádali je, aby nám sdělili nejčastější magistraliter přípravy s obsahem PB a spotřebu suroviny za předchozích 12 měsíců. Byly to (kromě FN Ostrava) FN Olomouc, FN Brno, FN u sv. Anny v Brně, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Královské Vinohrady, FN Bulovka, Městská nemocnice Ostrava, Slezská nemocnice Opava, Nem. České Budějovice, Masarykova nem. Ústí nad Labem, Nemocnice Nový Jičín, Nemocnice Frýdek Místek, Galenika (lékárna Fagron – soustředěná příprava IPLP) a laboratoře e-laborator.cz (soustředěná příprava léčiv Dr. Max).

Přípravy s PB byly prakticky stejné na všech oslovených pracovištích. Jde o různé varianty kolitických prášků, protikřečových prášků, analgetické směsi a antimigrenózní směsi. Tyto jsou uvedeny v tabulce 4. Jak lze předpokládat, přípravy jsou obdobami v minulosti používaných HVLP nebo jde o receptury, které lze nalézt např. v historických receptářiích (2). Jiné přípravy jsou dle oslovených pracovišť co do spotřeby PB zanedbatelné. Mnohá pracoviště připravují kolitickou nebo i analgetickou směs předem do zásoby. Na druhou stranu např. FN Olomouc s doposud vysokou spotřebou PB tento na základě doporučení klinických farmaceutů vyřadila z příprav. Na jmenovaných lékárenských pracovištích bylo za předchozích 12 kalendářních měsíců na popisované přípravy spotřebováno přes 20 kg fenobarbitalu. Toto množství představuje např. více než milion tobolek s obsahem 20 mg fenobarbitalu. Zajímavý je i dílčí údaj ze sdružených e-laboratoří, které realizují veškeré IPLP přípravy řetězce Dr. Max. Zde bylo spotřebováno přes 13,5 kg fenobarbitalu. Z rozmístění pracovišť je zřejmé, že se použití PB neomezuje pouze na Moravskoslezský kraj, kde se nachází pracoviště autorů. I z tohoto malého vzorku pracovišť lze usuzovat, že přípravy jsou stále časté. Proto jsme dále oslovili společnost Fagron a Dr. Kulich Pharma, největší dodavatele magistraliter surovin do českých lékáren, abychom zjistili celkové spotřeby PB v ČR. Tyto společnosti dodaly dohromady za předchozích 12 kalendářních měsíců do lékáren v ČR zhruba 74 kg fenobarbitalu. To teoreticky představuje cca 3,7 mil. tobolek s obsahem 20 mg fenobarbitalu či např. 370 000