

DILEMATA NAD POJMEM „RACIONALIZACE FARMAKOTERAPIE“



PROF. RNDR. DR. H.C. JAROSLAV KVĚTINA, DRSC., FCMA

ÚSTAV HUMÁNNÍ FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE FARMACEUTICKÉ FAKULTY VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÉ UNIVERZITY, BRNO.

Výzva, abych k danému záměru napsal úvodní obecnou stat', mě vyprovokovala k zamyšlení nad relativitou náplně této jedné z podstat léčebných postupů. Výslednicí těchto úvah byla převaha komplikovaností, které čekají autorské kolektivy, pokud se interpretačně pustí alespoň trochu pod povrch literárně různě zpracovávaných farmakoterapeutických návodů. Takže namísto očekávané přehledné introdukční úvahy jsem se dopracoval k několika glosám, které se pokoušejí některá zpracovatelská úskalí inventarizovat.

RACIONÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Základní impuls pro toto subjektivní „filozofování“ vyšel z neustálé a nikdy nekončící proměnlivosti toho, co je v dané etapě jak ve vývojové poznávacích (vědeckých), tak ve zdravotnických aspektech skutečně exaktně prokázáno. Samotný princip nekonečnosti dalšího a dalšího objevování (včetně „rádoby objevování“) střídavě rozmlžuje a zamlžuje ostrost hranic mezi racionality (rozumem uváženými argumentačními přístupy), postupy podloženy převážně rutinní zkušeností a až iracionalitou (nápadly jdoucími proti rozumově zdůvodněné úvaze). Logickým odrazem těchto vln jsou různé intenzivní aplikační dopady v nejrůznějších oblastech lidské činnosti. Markantním příkladem je právě i medicína v celé své historii (včetně té novodobější), která se nutně neobejde bez kompromisů mezi tím, co je v dané periodě vědeckou objektivitou zdokumentováno, a tím, co je pouhé okoukávání z empirie. To okoukané se časem s pokrokem poznání a s vývojem exaktnějších technik buď potvrdí a upřesní, anebo znehuje. Heslo racionální farmakoterapie jako vytoženého cíle vědou podložené medicíny je tak pod trvalým tlakem subjektivit těchto kompromisů, limitujících jeho naplňování.

ÚČINNOST EXTRAKTŮ Z VRBY

Z přešle konkrétních dějinných zkušeností vybírám úmyslně dvě vzájemně protilehlé farmakoterapeutické kasuistiky, které byly odstartovány léčitelskou empirií a dovršovány postupným poodkrýváním racionálnějšího „jádra pudla“. Tou první – z mnoha jiných možných – je protizánětlivá účinnost extraktů z vrby, která je známa nejméně od doby literárních záznamů Ebersova papyru, tj. od období 1500 před Kristem. Že jejich účinným agens jsou salicylany, víme od konce 19. století, avšak až objev prostaglandinů jako jednoho z prozánětlivých působků v sedmdesátých letech 20. století (farmakolog John Robert Vane; 1927–2004) umožnil odhalit antiflogistické biochemie přes inhibici oxygenázové biosyntézy prostaglandinů z kyseliny arachidonové. Bylo by přitom samozřejmě iracionálním nesmyslem, kdybychom po celé věky odmítali terapii salicylanovými deriváty a čekali, až bude k dispozici znalost podstaty jejich účinnosti – jak té žádoucí (protizánětlivé), tak té nežádoucí (především gastrické).

HOMEOPATIE

Protilehlým symbolem vývojových posunů v terapeutickém nazírání může být Hahnemannův homeopatický princip z konce 18. století (Sa-

muel Fridrich Christian Hahnemann; 1755–1843). Jeho původní a do dnes deklarovaná dvojjediná ideologie spočívá v zásadě „stejně stejným léčit“, čili navodit podobné příznaky, které produkuje sama nemoc, a to dávkami opírajícími se o koncentrace opakovaně mnohonásobně ředěné. Ta primárně první část homeopatického učení vyšla – podle ležitých podkladů a dohadů – z odporovaného zlepšení u malariků při léčbě chininem (navozením křečových stavů v hemolytické fázi malárie na jedné straně a opakovanými dávkami chininu na straně druhé). Bývá vyvozováno, že Hahnemannův význam pro úspěšnost této léčby spočíval v jeho prozíravém odmítání tehdy všeléčebně tradovaného „pouštění žilou“, které u malariků mělo v součtu s hemolýzou zpravidla infaustní následky. Druhá, dodatečná součást homeopatie vychází z metafyzického výkladu zřetelovacího procesu jako zdroje nehmataelného náboje.

Svou filozofickou odlišností však Hahnemannovo učení evokuje opakovaná vlnobití různě intenzivních polemických snah. Díky tomu perzistuje v dimenzi více než dvousetleté, zatímco turbulence vzniků a zániků většiny lékových inovací nepřesahuje časová rozmezí v jednotkách desetiletí (tak, jak akcelerují objevy působků s cílenější efektivitou a s výhodnějšími terapeutickými indexy).

JE TOHO NEUSTÁLE MNOHO, CO ZŮSTÁVÁ NEZNÁMÉ

Při snaze o dodržení zásady diskusní objektivit vyjdu – v návaznosti na předcházející argumentaci a v určité protiváze vůči ní – ze svého celoživotního „džobu“ – z vědy. Ta nás nabádá k co možná největší mezinázorové toleranci a k opatrným formulacím už proto, že v kontradikci vůči pavědám má ve svých metodologických a interpretačních návodech jednak princip neustálého sebezpochybování, a jednak zkušenost, že je toho neustále mnoho, co zůstává neznámé či polozatemnělé, a že tak zřejmě mnoho dalšího nepředvídatelného čeká na naše badatelské pokračovatele. Nejedna z nás, kteří bychom ve svých oborech rádi viděli alespoň o kousek dopředu, má tak ve svém povědomí permanentní vnitřní tenzi a subjektivní nejistotu při odhadování, co z toho nového je opravdu nadějně, co z těch hypotetických fikcí, jdoucích občas i nad rámec soudobého stereotypu poznávací logiky, bude asi skutečně perspektivní, a tedy předložitelné exaktnějšímu předklinickému prověřování.

LÉČEBNÉ MECHANISMY

Jako výchozí bod pro další argumentační kontradikci mezi skutečnou racionality a méně racionálními farmakoterapeutickými přístupy se

podsoává sama systematika obecně platného farmakologického třídění, které dělí možné léčebné mechanismy na **kauzální, substituční, symptomatologické a paliativní**. Vzpomínám, jak někdy před čtvrt stoletím odezněl na jednom světovém farmakologickém kongresu pokus o zmapování kvantitativních poměrů ve farmakoterapeutické kauzalitě. Z tehdejších materiálů, tříděných podle farmakodynamických skupin, vyplývalo, že v celé farmakoterapeutické paletě té doby se kauzální přístupy blížily ke čtyřiceti procentům (s drtivou převahou v kategorii anti-infekčních agens). Jestliže si uvědomíme, že další možné farmakologické účinnostní mechanismy etiopatogenetickou kauzalitu neřeší (podle tehdejší citace „chorobný stav pouze šimrají = tickle“), jsme u další dialekticky rozmazané jednoty protikladů ve farmakoterapeutických racionalizacích. Z mnoha exemplárních příkladů mě napadá léčba esenciální hypertenze. Ještě v padesátých letech minulého století byla přetlaková nemoc farmakoterapeuticky prakticky zcela neovlivnitelná. Dnes, díky neustále upřesňovaným lékovým kombinacím, dokážeme si ce udržet krevní tlak hypertoniků v přijatelných mezích, přesto však jde jen o ovlivňování konečného symptomu, nikoliv o zásah do etiologické kauzy, která je evidentně multifaktoriální včetně pravděpodobného podílu geneticky nastavených zpětných vazeb.

FARMAKOEPIDEMIOLOGIE

V úvodním odstavci jsem se zmínil o „farmakoterapeutických guidelines“, jejichž zdrojem je většinou farmakoepidemiologie. Farmakoepidemiologické studie (s nemalou ekonomickou náročností a ne vždy se stejně náročnou invenčností) zahlcují v posledních desetiletích řady klinických periodik. Přestože jsou multicentrické a jsou neustále vylepšovány vyhodnocovacími statistickými technikami, platí výsledná doporučení především v rozsahu středu gaussovských populačních křivek. Strmost odchylek od „gaussovského“ středu není logicky u různých patofyziologických stavů a u různých farmakoterapií uniformní, takže nasnadě je i nejednoduchost aplikovatelnosti těchto obvykle zprůměrovaných doporučení v celém populačním rozsahu. Tím se dostávám k problematice individualizací jako k jednomu z nejslabších článků soudobé farmakoterapie v tzv. první zdravotnické linii, a tím i k jednomu ze zvláště komplikovaných úskalí při sestavování doporučujících návodů, které by respektovaly oboustranné okraje gaussovských pravděpodobností. Jde přitom jak o osobnostní přístupy a morální uvědomělost terapeuta, tak o osobnost léčeného.

PŘÍSTUP AMBULANTNÍCH LÉKAŘŮ K TERAPII

Ze zkušenostních průkazů někdejších komisí účelné farmakoterapie vyplývalo již v době jejich působnosti, že část ambulantních lékařů skutečně pečlivě zvažuje mnohafaktorové lékové varianty nad každým nemocným, nebylo však – a určitě i dnes není – málo takých, u kterých dominuje převaha až natolik striktně profesionální ostražitosti, že se s určitou mírou rigidity bojí při volbě léčebných režimů jakéhokoliv odchýlení od zaběhaných stereotypů. Jejich obezřetnost vychází sice z chvályhodného vědomí, jak obtížné je mentálně zvládat téměř geometrickou řadou narůstající znalosti o složitostech fyziologických funkcí na různých morfolozických úrovních, o složitostech ve farmakodynamických a farmakokinetických mechanismech a o komplikovanostech lékových interakcí (jejichž varovné signály jdou v přímé úměře s džunglí polypragmazií*), zapominají však, že každý z nás je neopakovatelné „species sui generis“. U protilehlé části terapeutů, u těch, kteří mají vyhraněnější sebevědomí, může být naproti tomu v převaze spoléhání se na rutinní zkušenost, že lidský organismus se hodně zadaptuje a hodně toho vydrží**. Nasnadě je pak na jedné straně přehnaná terapeutická opatrnost, která (jak už před přibližně sty lety varoval Josef Thomayer; 1853–1927) může zmeškat kritický moment pro optimum léčebného zásahu, a na druhé straně protipolný přístup, který může mít neblahý důsledek v riziku přemíry nežádoucích účinků, souzřících léčeného, a z toho plynoucí zpochybnění jeho důvěry v absolvovanou alopatickou léčbu.

V obou uvedených hraničních situacích i uprostřed nich přitom osciluje vliv informační exploze a z ní vyplývající nesnadnost odlišení modernosti od módnosti v terapeutických alternativách***. Spojitost mezi úrovní toho kterého terapeutického „vademeca“ a talentovaností jeho zpracovatelů pro úroveň těchto odhadů je nabíledni.

LÉČEBNÁ INDIVIDUALIZACE

Druhou stránkou léčebné individualizace jsou složitosti ve farmakologické reaktivitě organismu podle okamžité kondice daného léčeného. V didaktických přehledech bývají diferencovány na variability interindividuální a intraindividuální. Jejich rozbor včetně utřídění klinických významností přesahuje únosný rámec této statě (ve vysokoškolské výuce farmakologie mívám pro tuto kapitolu vyhrazeno několik dvouhodinových lekcí), souhrn je však opět jednoznačný: podstatná je – vedle zmíněné etické svědomitosti toho kterého léčitele – obecná úroveň znalostí o jednotlivých variantách a z ní plynoucí míra seriózní predikovatelnosti terapeutických režimů tak, aby byly „šity na míru“ pro konkrétního pacienta.

INTERINDIVIDUÁLNÍ ROZDÍLY

V interindividuálních rozdílech, které jdou na vrub genetických vkladů, jsme relativně nejdál (pokud jde o jejich předvídaní a z nich plynoucí doporučení směrem k „drug monitoringovému servisu“) u těch polymorfismů, které jsou spojeny s metabolismem léčiv, a to konkrétně s procesy první biotransformační fáze. Významně omezeněji jsme schopni třídit postupně shromažďované podklady o geneticky podmíněných roznoštech v kapacitě těch transmembránových carrierů, které transportují xenobiotika (včetně léčiv), a někde na počátku jsme ve sběru informací, pokud jde o geneticky danou vybavenost endogenními mediátory (prozatím prokazovanou například na renin-angiotenzinovém cyklu), spojenými s farmakologickými receptory a s jejich reaktivitou.

Pokouším-li se o žebříček a vzájemné porovnání variabilit z výčtu těch interindividuálních, pak je povzbuzující, že popisy rozdílnosti v lékových reaktivitách mezi pohlavími mají poměrně slušnou znalostní úroveň, tím i propracovanost doporučujících návodů a praktickou aplikovatelnost. Podobně zodpovědně bývají koncipovány přehledy úprav farmakoterapeutických postupů v závislosti na hormonálních periodicitách ženské části populace.

INTRAINDIVIDUÁLNÍ ROZDÍLY

V kategoriích farmakoterapeutických proměnností, které mají intraindividuální charakter, se podle soudobých „guidelines“ zdá, že se daří respektovat globální poznatky o kvantitativních a až kvalitativních léčebných limitech během rané ontogeneze (ve smyslu, že vyvíjející se jedinec není malé vydání dospělého). Ne tak nadějně a uspokojivě jsou však obvykle komentována doporučující schémata směřovaná na úpravy farmakoterapie u jedinců vyšších věkových decenií. Na jedné straně je ve statistikách spotřeby léčiv evidován a brán jako logická samozřejmost nepochopitelný nárůst prevalence onemocnění a krátkodobou léčbou u mladších jedinců ve srovnání s obvykle déletrvajícím a až trvalou medikací chronifikovaných patofyziologických stavů u geriatrické části populace. Naproti tomu nejrůznější gerontologická fóra a podobně i mezeniorské kuloárové diskuse jsou plny stesků nad přemírou zploštělých terapeutických přístupů, nepříliš respektujících rozdíly mezi kalendářním věkem, různě nastavenou „přirozenou opotřebovaností a adaptabilitou organismu“, variabilně přeladěnou lékovou reaktivitou a plíživým přechodem k polymorbiditě. Není výjimkou, že výsledkem mechanistického přidávání dalších a dalších lékových kombinací, někdy nutných, častěji však přebytečných, bývá nemalé ovlivňování kvality toho žití, které danému jedinci ještě zbývá. Gerontologické monografie se



sice nevyhýbají pokusům o schematická mapování léčebných modifikací na základě různě nastavených kritérií stárnoucího organismu, úskalí v jejich zohledňování až na úroveň konkrétního geriatrického nemocného však spočívá v nesnadnosti individualizovaně nastavovat průsečíky mezi variabilitou změn, které jdou na vrub konkrétního onemocnění, a posuny v kapacitách stárnoucího organismu pro biodistribuci a bioeliminaci léčiv (vzhledem ke změnám například v transportních vazbách, ve funkčnosti střevního traktu, jater, ledvin) a ve zpětnovazebné adaptabilitě farmakologických recepčních míst. Sebekriticky si uvědomuji, že komentování tématu „účelné farmakoterapie během proměnného senia“ je poněkud rozmáchlé, je však úmyslné se záměrem motivovat editory připravovaných léčebných návodů k doplnění každé patofyziologické nosologické kapitoly o odstavec, který by geriatricko-farmakoterapeutické aspekty zohledňoval.

CHRONOFARMAKOLOGIE

Při své již zmíněné snaze o kousky futurologického vidění nemohu výčet intraindividuálních variabilit neuzavřít bez zmínky o pravděpodobnosti perspektivních úprav farmakoterapeutických režimů podle stereodynamických rytmicit, ať již diurnálních, či sezónních. Zde jsme se však dosud nedostali dál než ke sběru doporučení z cíleně volených animálních pokusů a z pomalu se rodící subdisciplíny klinické chronofarmakologie.

ZÁVĚR

Abych naznačil atmosféru tohoto eseje, uvedl jsem hned v úvodu, že jde o pouhé poznámky, a to poznámky subjektivního charakteru. Při závěrečné rekognoscaci nemám tedy výčitky nad případnou inkoherecí. Jako experimentální předklinický farmakolog, který si jen občas udělal experimentální výlet do klinické farmakologie, jsem se snažil striktně držet jen této své erudice. Záměrně bez komentářů tedy nechávám řadu dalších faktorů souvisejících s pojmomologií „racionálního užití léčiv“. Neopopíratelně mezi ně patří škála celospolečensko-ekonomických propletenců, úzce spojených s politicko-ideologickými kotrmelci, kodrcajícími mezi tezemi, že „každý má právo na léčbu podle současných vědeckých poznatků“ na jedné straně a jejich praktickou uskutečnitelností podle omezených prostředků toho kterého regionálního společenství na straně druhé. Podobně nekomentuji – nikoliv marginální – problém, který jako systémový občas natuknou i fundovaní zdravotničtí ekonomové, zda mezi dostupnými alternativami volit okamžitou akutní léčbu, byť významně nákladnější, která by – oproti relativně levnější primární léčebné variantě – vedla s velkou pravděpodobností k následně úsporně nákladu na hospitalizaci a na rekonvalescenci, což je samozřejmě aspekt nejen čistě ekonomický, ale i obecně medicínsko-morální.

Věřím, že svými poznámkami vyzvané autorské kolektivy neodradím, a přejí redakčnímu týmu, aby se mu koordinační úsilí povedlo.

Článek byl z důvodu rozsahu redakčně krácen

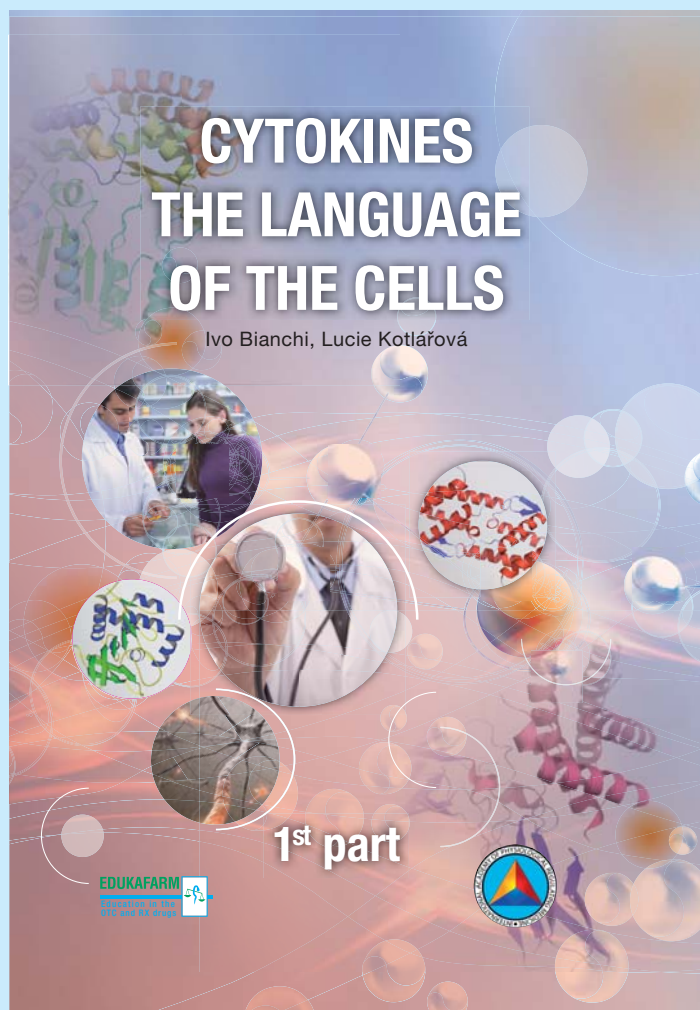
**) Přes záslušnost nejrůzněji zpracovaných tabulárních či počítačových lékových interakčních přehledů a při otřepané průpovídce, že v organismu reaguje – byť různě intenzivně – vše se vším, je rozhodující především terapeutova mentální schopnost vybrat to, co je v konkrétním individuálním případě klinicky významné, a jeho povědomí, že čím četnější kombinace, tím větší riziko nežádoucích příznaků.*

****) Znepokojivá citace z jedné nedávné mezinárodní farmakologické konference o soudobé dominanci terapeutických komplikací (zvláště u starších populačních skupin): „nekoordinovanost lékových polypragmazií + neřízenost samoléčby + bezuzdné promořování tzv. medikovanými potravními doplňky“.*

*****) Jedním z příkladů je i nesnadná orientace v příbalových lékových informacích farmaceutických firem, alibisticky registrujících kdejakou terapeutickou komplikaci.*

Více informací na www.edukafarm.cz

NABÍZÍME NOVOU KNIHU



Publikace popisuje cytokiny a jejich vlastnosti ve fyziologických koncentracích. V tomto ohledu je unikátní, neboť cytokiny v koncentracích tělu vlastních mají medicínské využití u celé řady onemocnění. A právě na cytokinovou farmakoterapii se zaměřili autoři Ivo Bianchi a Lucie Kotlářová, když popisují imunologické a farmakologické vlastnosti cytokinů a jejich praktické využití v klinické praxi. Tuto oblast lékaři znají jako medicínu nízkých dávek, respektive fyziologickou regulační medicínu.

Internista prof. MUDr. Ivo Bianchi, jeden z hlavních zakladatelů medicíny nízkých dávek, v knize popisuje využití cytokinů u řady onemocnění. V tomto ohledu využil svých zkušeností a mnoha klinických studií. Klinický farmaceut PharmDr. Lucie Kotlářová pak popsala didakticky srozumitelně farmakologické a imunologické vlastnosti cytokinů se zaměřením na jejich bezpečnost. Mimořádný přínos je založen na vysvětlení rozdílů, proč je použití cytokinů v běžných farmakologických dávkách limitováno nežádoucími účinky, zatímco ve fyziologických koncentracích přináší terapeutickou účinnost a vysoký profil bezpečnosti.

Lékaři se dostává do rukou výjimečná pomůcka, kterou může využít ve své každodenní klinické praxi, a to díky monokomponentním i kompozitním preparátům italské farmaceutické společnosti Guna. Zmíněný výrobce vede celosvětový vývoj, výzkum a výrobu léků obsahujících cytokiny, hormony a neuropeptidy ve fyziologických koncentracích.

| 1000 Kč | 230 stran | 167x238 mm | pevná vazba |

Objednávejte na www.edukafarm.cz