

Klinická farmakologie a farmacie

2016

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 30 | 2016

EDITORIAL

Clinical Pharmacology and how to use successful drugs even better!

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Užívanie, postoje a znalosti laickej verejnosti na Slovensku o výživových doplnkoch

Užívání přípravků ze zlatobýlu obecného (*Solidago virgaurea*) neovlivňuje metabolismus současně podávaných léčiv

HLAVNÍ TÉMA

Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Časť 1: Od maximalizácie k optimalizácii pri liečbe inhalačnými bronchodilatanciami

Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Časť 2: Duálna, kombinačná alebo trojitá liečba?

Aktuální farmakoterapie idiopatické plicní fibrózy

Akutní bronchitis a pneumonie v klinické praxi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Stribild a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

KAZUISTIKY

Antifosfolipidový syndrom a trombóza

Časopis je vydáván s podporou České společnosti klinické farmakologie ČSL JEP
a Slovenskej spoločnosti klinickej farmakológie.
Časopis je indexován v: Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovasca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Wobenzym®

- léčivý přípravek pro systémovou enzymoterapii na bázi kombinace živočišných a rostlinných enzymů
- vhodná součást komplexní léčby v indikaci:

● gynekologické záněty

- včetně recidivujících vulvovaginálních kandidóz, u kterých výrazně snižuje počet opakování

Unzeitig V et al. Systémová enzymoterapie v léčbě recidivující vulvovaginální kandidózy. Čes. Gynek. 2013; 78(2): 187-19

● urogenitální záněty u žen i mužů

- včetně chlamydiových infekcí akutních i chronických, kde podporuje efekt ATB léčby a zvyšuje podíl vyléčených

Sukhikh GT et al. The use of Wobenzym® to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis. Int J Immunotherapy. 1997; XIII(3/4): 131-133

Förstl M et al. Zkušenosti s enzymoterapií v rámci komplexní léčby urogenitálních infekcí Chlamydia trachomatis. Urol. praxi. 2006; 5: 243-245

www.wobenzym.cz

Wobenzym® - zkrácená informace o přípravku:

S: pancreatinum 300 Protease Ph. Eur.-j., trypsinum 360 F.I.P.-j., chymotrypsinum 300 F.I.P.-j., bromelaina 225 F.I.P.-j., papainum 90 F.I.P.-j., amylasum 50 F.I.P.-j., lipasum 34 F.I.P.-j., rutosidum trihydricum 50 mg. Celková proteolytická aktivita: 570 F.I.P.-j., celková amylolytická aktivita: 4030 F.I.P.-j., celková lipolytická aktivita: 4525 F.I.P.-j. v 1 enterosolventní tabletě. IS: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému, enzymy. I: Jako alternativa k dosud užívaným postupům - poúrazové otoky, lymfedém, fibrocystická mastopatie. Jako podpůrná léčba - některé pooperační stavy v chirurgii, záněty povrchových žil, potrombotický syndrom dolních končetin, revmatoidní artritida, revmatismus měkkých tkání, artróza (pokročilá stádia), mnohočetná mozkomíšní skleróza, chronické a recidivující záněty (v oblasti ORL, horních i dolních cest dýchacích, močového a pohlavního ústrojí, trávicí trubice, kůže aj.), jako podpůrná léčba při podávání antibiotik. KI: Přecitlivělost na složky přípravku, situace spojené se zvýšeným sklonem ke krvácení nebo se zvýšenou fibrinolýzou. Před operacemi vzít v úvahu fibrinolytický účinek přípravku, podávání v těhotenství zvážit. NÚ: Ojediněle změny konzistence, barvy a zápachu stolice, alergické reakce. Při užívání vyšších jednotlivých dávek se mohou objevit pocity plnosti, nadýmání, výjimečně nevolnost. D: Léčba se zahajuje dávkou 3x5 až 3x10 tbl. denně. S ústupem chorobných projevů se dávkování postupně snižuje až na udržovací dávku 3x3 tbl. denně. Při infekčních zánětech nenahrazuje léčbu antibiotiky, ale zvyšuje jejich účinek. Volně prodejný lék. Bez úhrady z prostředků veřejného zdrav. pojištění.

Držitel rozhodnutí o registraci: Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Německo, reg.: 87/322/91-C.

Datum poslední revize SPC: 2. 5. 2016. Úplné informace o léku jsou k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku a na adrese:

MUCOS Pharma CZ, s. r. o., Uhřetěveská 448, 252 43 Průhonice, tel.: 800 160 000, e-mail: mucos@mucos.cz



EDITORIAL

- 3** Teun van Gelder
Clinical Pharmacology and how to use successful drugs even better!

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 5** Tatiana Kimáková, Lenka Hrnková, Zuzana Koblišková
Užívanie, postoje a znalosti laickej verejnosti na Slovensku o výživových doplnkoch
- 11** Veronika Tománková, Adéla Vlčková, Pavel Anzenbacher, Petr Bachleda, Eva Anzenbacherová
Užívání přípravků ze zlatobýlu obecného (*Solidago virgaurea*) neovlivňuje metabolismus současně podávaných léčiv

HLAVNÍ TÉMA

- 16** Monika Laššánová, Štefan Laššán, Jana Tisoňová, Peter Krištúfek
Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Časť 1: Od maximalizácie k optimalizácii pri liečbe inhalačnými bronchodilatanciami
- 22** Štefan Laššán, Monika Laššánová, Jana Tisoňová, Peter Krištúfek
Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Časť 2: Duálna, kombinačná alebo trojitá liečba?
- 30** Martina Vašáková
Aktuální farmakoterapie idiopatické plicní fibrózy
- 35** Petr Zůna, Ladislav Lacina, Norbert Pauk
Akutní bronchitis a pneumonie v klinické praxi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 38** David Jilich
Stribild a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

KAZUISTIKY

- 42** Petr Dulíček
Antifosfolipidový syndrom a trombóza

NOVÝ
PŘÍPRAVEK
PRO LÉČBU
CHOPN^{1,2,3}

ZLEPŠUJE RANNÍ, DENNÍ A NOČNÍ PŘÍZNAKY CHOPN^{1,*}

Aclidinium + formoterol¹

- **Rychlý nástup účinku^{1,**}**
- **Přetrvávající bronchodilatace^{1,†}**
- **Snadno použitelný inhalátor⁴**

**Vedoucí k lepší
kvalitě života^{1,3,††}**



Přípravek Brimica® Genuair® je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).¹

* vs. placebo, ¹ ** do 5 minut od první inhalace vs. placebo (p<0,0001)¹

† „Ve studiích fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky... Ve studiích fáze 3 o délce šesti měsíců a jednoho roku byl zjištěn přetrvávající účinek v čase.“¹, †† vs. placebo (p<0,0001) v jedné pilotní studii a vs. formoterol (p=0,018) na základě sdružené analýzy dvou pilotních studií.¹

1 SPC přípravku Brimica® Genuair® 340 mikrogramů/ 12 mikrogramů, datum poslední revize textu 9.4.2015.

2 Singh D, et al. BMC Pulm Med. 2014;14:178.

3 D'Urzo AD, et al. Respir Res. 2014;15(1):123.

4 Chrystyn H, Niederlaender C. Int J Clin Pract. 2012;66:309–17.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. **Zkrácená informace o přípravku:** Brimica Genuair 340 mikrogramů/12 mikrogramů, prášek k inhalaci **Složení:** Jedna dávka vydaná z náustku obsahuje 396 mikrogramů acilidiniu bromidum (ekvivalent 340 mikrogramů acilidiniu) a 11,8 mikrogramů formoterolu fumaras dihydrátu. To odpovídá odměřené dávce 400 mikrogramů acilidiniu bromidum (ekvivalent 343 mikrogramů acilidiniu) a odměřené dávce 12 mikrogramů formoterolu fumaras dihydrátu. **Indikace:** Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s CHOPN. **Dávkování:** Jedna inhalace přípravku Brimica Genuair 340 mikrogramů/12 mikrogramů dvakrát denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není zapotřebí žádná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na mono- nebo disacharidy. **Upozornění a opatření pro použití:** Neužívat při astmatu. Nepoužívat k úlevě při akutních záchvatech bronchospasmů. Při paradoxním bronchospasmu nutno léčbu přípravkem ukončit a zvážít nasazení jiné léčby. S opatrností je nutné podávat přípravek pacientům, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, mají nestabilní anginu pectoris nebo během posledních 3 měsíců u nich byla nově diagnostikována arytmie, mají QTC delší než 470 ms, případně kteří byli během posledních 12 měsíců hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání s funkční třídou III a IV podle NYHA, neboť byli vyloučeni z klinického hodnocení. Agonisté β_2 adrenergických receptorů mohou u některých pacientů způsobovat zvýšení tepové frekvence a krevního tlaku a změny EKG, jako je zploštění T vlny, deprese ST segmentu a prodloužení intervalu QTC. Pokud se tyto

účinky objeví, bude možná nutno přerušit léčbu. Dlouhodobě působící agonisté β_2 adrenergických receptorů se musí používat s opatrností u pacientů, kteří mají v anamnéze či prokázaný prodloužený interval QTC nebo jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími interval QTC. Přípravek je nutno používat opatrně u pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, konvulzivními poruchami, tyreotoxikózou a feochromocytomem. Po vysokých dávkách agonistů β_2 adrenergických receptorů lze pozorovat metabolické účinky, jako je hyperglykémie a hypokalémie. Přípravek se musí používat s opatrností u pacientů se symptomatickou hyperplazií prostaty, s retencí moči nebo s glaukodem s uzavřeným úhlem. Suchost v ústech, která byla pozorována ve spojitosti s anticholinergní léčbou, může být při dlouhodobém přetrvávání spojena s výskytem zubního kazu. Obsahuje laktózu - pacienti se vzácnou hereditární intolerancí galaktosy, hereditární deficiencí laktázy nebo glukosogalaktozovou malabsorpcí nesmí přípravek užívat. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výskyt rozostřeného vidění nebo závratí může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Současné podávání přípravku s jinými léčivými přípravky obsahujícími anticholinergika a/nebo dlouhodobě působící agonisty β_2 adrenergických receptorů nebylo hodnoceno a nedoporučuje se. Podání současně s jinými léčivými přípravky k léčbě CHOPN včetně bronchodilatátorů - krátkodobě působících agonistů β_2 adrenergických receptorů, methylxantinů a perorálně i inhalačně podávaných steroidů bylo bez klinických známek lékových interakcí. Studie in vitro prokázaly, že při podávání v terapeutické dávce se nepředpokládají interakce acilidiniu nebo jeho metabolitů s léky, které jsou substráty P-glykoproteinu ani s léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (CYP450) a esterázami. Formoterol

Brimica®
Genuair®
aclidinium bromid + formoterol

neinhibuje enzymy CYP450 při terapeuticky relevantních koncentracích. Souběžná léčba methylxantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky nešetřícími draslík může zesílit možný hypokalemický účinek agonistů β_2 adrenergických receptorů. V případě nutnosti použití β adrenergických blokátorů se preferují kardioselektivní betaadrenergické blokátory. Přípravek je nutno podávat s opatrností pacientům léčeným přípravky prodlužujícími QTC interval, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, antihistaminika nebo makrolidy, protože tyto léčivé přípravky mohou zesílit účinek formoterolu na kardiovaskulární systém. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Přípravek se smí užívat během těhotenství pouze za předpokladu, že očekávaný přínos je vyšší než potenciální rizika. Není známo, zda se acilidinium (a/nebo jeho metabolity) nebo formoterol vylučují do lidského mateřského mléka. Před podáním přípravku kojícím ženám je nutno zvážít, zda je očekávaná prospěšnost pro ženu vyšší než možné riziko pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Časté: zánět nosohltanu, infekce močových cest, sinusitida, absces zubu; nespavost, úzkost; bolest hlavy, závratě, třes; kašel; průjem, nevolnost, sucho v ústech; myalgie, svalové křeče; periferní edém; zvýšená krevní kreatinofosfokináza. Méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Uchovávání:** Inhalátor Genuair uchovávejte v zataveném sáčku až do doby, kdy začnete podávat lék. Použít do 60 dnů po otevření sáčku. **Balení:** 1 inhalátor s 60 dávkami. **Držitel registrace:** AstraZeneca, Södertälje, Švédsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/963/001 **Poslední revize:** 9.4.2015. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění od 1.4.2016 v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

materiál připraven: únor 2016, materiál platný do: únor 2017, kód materiálu: CZ-BRI-02-2016.02.08

Berlin-Chemie/A. Menarini Ceska republika s. r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle
tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336, e-mail: office@berlin-chemie.cz

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Clinical Pharmacology and how to use successful drugs even better!

Teun van Gelder
Rotterdam, Netherlands

In October 2015 we celebrated the 25th anniversary of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. During the congress of IATDMCT in Rotterdam (www.iatdmct2015.org) new developments in individualizing pharmacotherapy were presented. In the early days of IATDMCT the focus was largely on development of analytical techniques, but now there is a strong tendency to aim for clinical implementation of new methods and new dosing strategies. Studies on analytical validity are now followed by studies on clinical validity and on clinical utility. It is not enough to be able to measure compounds with sensitive and specific assays. We need to show the correlations between drug exposure and clinical outcomes, and we also need to show how clinical outcomes improve if our dosing strategies are based on these measurements.

It also was clear during the meeting that improvements in the care for our patients will not only come from the introduction of new drugs. There is still a lot of room for improvement by learning to use the drugs we already have in a better way. It is extremely important that we constantly ask ourselves why we do things in a certain way. Do accept that our current practice is not always based on solid evidence, but do realize that an important proportion of our daily decisions is based on copying the strategies of our peers or of our teachers.

In my work as a transplant nephrologist I see large numbers of patients on maintenance treatment with immunosuppressive drugs. Tacrolimus has become the most frequently used calcineurin inhibitor to prevent rejection

after solid organ transplantation. Considering the almost empty industry pipeline it is likely that tacrolimus will maintain its position as the main immunosuppressive drug for the next decade, and beyond. Current practice is to start tacrolimus on the day of transplantation in a standard dose, based on bodyweight and adjust the dose thereafter, with therapeutic drug monitoring (TDM). Pre-dose tacrolimus concentrations measured in whole blood are the norm.

For the initiation of tacrolimus treatment the CYP3A5 genotype can now be taken into account, and algorithms to individualize the starting dose have been developed. Reaching target levels after the transplant procedure is considered crucial, to prevent the occurrence of early acute rejection of the transplanted organ. Genotyping patients can now be done at low cost in a short period of time. CPIC guidelines already propose specific dosing recommendations related to different CYP3A5 genotypes (1). But, the authors were careful enough to mention that their recommendations are for patients for whom a CYP3A5 genotyping result is available already (1). The prospective clinical trials have not yet shown that CYP3A5 genotype guided dosing does improve clinical outcomes such as incidence of rejection, or renal function (2). Therefore genotyping patients with the aim to adjust the tacrolimus starting dose is not widely accepted.

After the transplantation there is an extensive monitoring of tacrolimus concentrations, and in general physicians and surgeons make their own decisions on how to adjust the dose. This rather intuitive dose adaptation approach

often does not take into account whether or not patients are in a steady state situation, and time-dependent changes in the pharmacokinetics are not taken into account. With computer software, dosing schemes can be optimized to achieve a selected target concentration for each patient based on their demographic and clinical characteristics and, if available, on previously measured drug concentrations (3). Størset et al showed that the proportion of tacrolimus concentrations per patient within the target range was significantly higher with computerized dosing than with conventional dosing. In this small randomized trial there was even a hint to improved clinical outcome (3). We can do better, and adjusting doses based on population pharmacokinetic models will assist the physician in achieving the best available care for each individual patient.

As mentioned already, the preferred matrix for measurement of tacrolimus is whole blood. However, whole blood is full of erythrocytes, and these cells are known to bind tacrolimus. Evidently erythrocytes do not contribute to the immunosuppressive effect of tacrolimus. It would make sense to measure tacrolimus concentrations at the site of its biologic activity. Isolating peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and measurement of the intracellular tacrolimus concentrations in these PBMCs may better represent the pharmacodynamic effect of this immunosuppressive drug (4). The polymorphically-expressed ATP-binding cassette (ABC) transporter proteins, in particular ABCB1 and ABCC2, are likely to play a role in the distribution of drugs in plasma and intracellular compartments (5). ABCB1 gene polymorphisms

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Professor Teun van Gelder, t.vangelder@erasmusmc.nl
Professor in Clinical Pharmacology, Dept Internal Medicine and Dept Hospital Pharmacy, Erasmus Medical Center
Wytemaweg 80, 3015 CN Rotterdam Netherlands

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 3–4
Článek přijat redakcí: 25. 2. 2016
Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2016

also appear to be related to the risk of developing calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. Studies are ongoing to evaluate the importance of gene polymorphisms in these transporter proteins. We are also exploring the relationship between intracellular and whole blood tacrolimus concentrations, the influence of gene polymorphisms on the ratio between the two, and on correlations with clinical outcome measures (5).

Trough level measurement is what is routinely done for TDM. Whether or not area-under-concentration-versus-time curves (AUC) would give a better assessment of drug exposure is unclear. In a busy transplant program AUC measurements may be logistically challenging. To facilitate blood sampling new techniques have been developed, including dried blood spots.

The dried blood spot method would allow patients to collect multiple samples over a 12-hour dosing interval. This is both convenient for the patient and for the outpatient clinic, where nursing staff would not be able to make AUCs for large numbers of patients simultaneously.

Finally, in patients on a stable tacrolimus dose sometimes fluctuations in tacrolimus concentrations are observed, while in other patients the tacrolimus exposure seems more stable. This intra-patient variability in tacrolimus exposure has been shown to predict poor outcome, and interventions to reduce this variability have been developed. Physicians should discuss adherence with patients in whom a high within-patient variability is observed (6). Several studies have shown that switching patients from a twice-

-daily to a once-daily tacrolimus formulation will reduce within-patient variability. This offers a relatively easy intervention, with potential high gain in graft survival.

The examples shown above illustrate that even for drugs that have run out of patent we should consider changing the ways we treat patients. Do not take old habits for granted. That we have always done it this way is a very poor rationale. New analytical methods, including mass-spectrometry, offer the possibility to measure drugs in matrices not considered feasible before. Bayesian dosing strategies can provide benefit to physicians who now apply the trial and error approach for TDM. And finally, dried blood spot assays will allow more extensive sampling strategies, that may benefit TDM as well.

REFERENCES

1. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98(1): 19–24.
2. Shuker N, Bouamar R, van Schaik RH, Clahsen-van Groningen MC, Damman J, Baan CC, van de Wetering J, Rowshani AT, Weimar W, van Gelder T, Hesselink DA. A Randomized controlled trial comparing the efficacy of CYP3A5 genotype-based with bodyweight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2015 Dec 29. doi: 10.1111/ajt.13691. [Epub ahead of print].
3. Størset E, Åsberg A, Skauby M, Neely M, Bergan S, Bremer S, Midtvedt K. Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients—A Prospective, Randomized Study. *Transplantation.* 2015; 99(10): 2158–2166.
4. Lemaître F, Blanchet B, Latournerie M, Antignac M, Housel-Debry P, Verdier MC, Dermu M, Camus C, Le Priol J, Rousel M, Zheng Y, Fillatre P, Curis E, Bellissant E, Boudjema K, Fernandez C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in liver transplant recipients: inside the white blood cells. *Clin Biochem.* 2015; 48(6): 406–411.
5. Shuker N, Bouamar R, Weimar W, van Schaik RH, van Gelder T, Hesselink DA. ATP-binding cassette transporters as pharmacogenetic biomarkers for kidney transplantation. *Clin Chim Acta.* 2012; 413(17–18): 1326–1337.
6. van Gelder T. Within-patient variability in immunosuppressive drug exposure as a predictor for poor outcome after transplantation. *Kidney Int.* 2014; 85(6): 1267–1268.

Užívanie, postoje a znalosti laickej verejnosti na Slovensku o výživových doplnkoch

Tatiana Kimáková¹, Lenka Hrnková², Zuzana Koblišková²

¹Lekárska fakulta, Ústav verejného zdravotníctva a hygieny, Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach

²Farmaceutická fakulta, Katedra organizácie a riadenia farmácie, Univerzita Komenského v Bratislave

Účel štúdie: Cieľom štúdie bolo hodnotiť užívanie výživových doplnkov laickou verejnosťou na Slovensku, identifikovať ich postoje a znalosti o týchto produktoch.

Použité metódy: Dotazníkový prieskum na vzorke 256 respondentov prebiehal v období október až december 2014 elektronickým zberom. Hodnotilo sa užívanie výživových doplnkov a vedomostné znalosti respondentov o výživových doplnkoch formou vyjadreného súhlasu so stanovenými tvrdeniami všeobecného charakteru a tvrdeniami vyjadrujúcimi bezpečnosť a účinnosť výživových doplnkov. Výsledky sa spracovali deskriptívne pomocou Microsoft Excel.

Výsledky: Až 64,5 % respondentov užíva výživové doplnky a to občas (49,8 %). Najčastejším miestom ich nákupu je lekáreň (55,8 %). Výživové doplnky sa najčastejšie užívajú z dôvodu prevencie ochorení (30,0 %) a ide najmä o doplnky obsahujúce vitamíny. 57,0 % respondentov konštatovalo dostatok informácií o výživových doplnkoch, za hlavný zdroj informácií označili internet (23,8 %), lekárničku (18,6 %) a lekára (14,6 %). Len 21,5 % respondentov užíva výživové doplnky na základe odporúčania lekára a 11,5 % na odporúčanie lekárničky. Ako oblasti s vyššou vedomostnou úrovňou respondentov bolo identifikované vnímanie rozdielu medzi výživovým doplnkom a liekom (78,1 %), vedomosť, že výživový doplnok je dostupný bez lekárskeho predpisu (72,0 %) a že jeho užívanie je vhodné konzultovať s odborníkom (71,3 %). 58,5 % respondentov vedelo, že výživový doplnok nie je liek, ale len 25,3 % z nich vedelo, že patrí medzi potraviny na špeciálne výživové účely. 34,0 % respondentov považovalo výživové doplnky za úplne bezpečné a 19,6 % si myslelo, že sú účinné ako lieky.

Záver: Štúdia zistila, že užívanie výživových doplnkov laickou verejnosťou na Slovensku je porovnateľné s ostatnými krajinami. Hodnotenie vedomostnej úrovne ukázalo vnímanie a postoje laickej verejnosti k účinnosti, bezpečnosti a všeobecným charakteristikám výživových doplnkov. Zodpovedné a bezpečné užívanie výživových doplnkov však vyžaduje vyššiu angažovanosť zdravotníckych pracovníkov.

Kľúčové slová: výživové doplnky, vedomostná štúdia, postoje a povedomie verejnosti, lekárnik.

Use, attitudes and public knowledge towards dietary supplements in Slovakia

Objective of study: The purpose of the study was to evaluate the use of dietary supplements by the general public in Slovakia and to identify their attitudes and knowledge towards these products.

Methods: A questionnaire survey of 256 respondents was conducted in the interval from October to December 2014 by on-line collection. The use of dietary supplements and knowledge of the respondents were evaluated based on whether they agreed with general, safety and efficacy statements regarding dietary supplements. The results were processed descriptively using Microsoft Excel.

Results: Up to 64.5% of the respondents use dietary supplements sometimes (49.8%). Pharmacy was the most frequent place for their purchase (55.8%). The main reason for their use is prevention of disease (30.0%) and this particularly concerns the supplements containing vitamins. Fifty-seven percent of the respondents reported having enough information about dietary supplements, with the main information sources being identified as follows: the internet (23.8%), pharmacists (18.6%) and physicians (14.6%). Only 21.5% of the respondents use dietary supplements according to the recommendation of a physician and 11.5% according to that of the pharmacist. As areas with a higher level of knowledge of the respondents were identified the perception of difference between a dietary supplement and a medicine (78.1%), knowledge that a dietary supplement is available without a prescription (72.0 %) and

the fact that it is appropriate to consult its use with a specialist (71.3%). Moreover, 58.5% of the respondents knew that a dietary supplement is not a medicine, but only 25.3% of them knew that dietary supplements belong to foods for special nutritional purposes. Thirty-four percent of the respondents considered dietary supplements as completely safe and 19.6% thought that they were effective as medicines.

Conclusion: The study found that the use of dietary supplements by the general public in Slovakia is comparable with that in other countries. The evaluation of knowledge showed perceptions and attitudes of the general public towards the efficacy, safety and general characteristics of dietary supplements. Responsible and safe use of dietary supplements, however, requires greater involvement of health care professionals.

Key words: dietary supplements, knowledge study, attitudes and awareness of general public, pharmacists.

Úvod

Užívanie výživových doplnkov, vrátane vitamínov, minerálov a rastlinných prípravkov sa za posledné desaťročia výrazne zvýšilo, a to nielen v USA (1, 2), ale aj v iných rozvinutých krajinách (3). Hlavným dôvodom je používanie týchto prípravkov v rámci samoliečby a/alebo pri podpore zdravia (4–6). Mnohé štúdie však ukazujú, že časťmi užívateľmi výživových doplnkov sú aj pacienti so závažnými diagnózami, ako je napr. rakovina (7, 8). Ľahká dostupnosť, nedostatočná legislatíva, tlak priemyslu ako aj nesprávna informovanosť samotných užívateľov sú oblasti, ktoré sú často predmetom nielen vedeckého záujmu, ale aj kritiky (9).

Výživové doplnky sú regulované odlišným spôsobom než lieky (aj ak ide o OTC, voľnopredajné lieky bez lekárskeho predpisu), a to s ohľadom na ich kvalitu, vstup na trh, označovanie, bezpečnosť a pod. Legislatívne normy, týkajúce sa výživových doplnkov, sú na Slovensku v súlade s európskou legislatívou. Podľa nich sú výživové doplnky definované ako „*potraviny na doplnenie prirodzenej stravy, ktoré sú koncentrovanými zdrojmi živín, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iné látky s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivo alebo v kombinácii*“. Formou pripomínajú lieky (tablety, kapsuly, pastilky, vrecúška s práškom, ampulky s tekutinami), ktoré je možné užívať v malých odmerných jednotkách množstiev. Pri označovaní, prezentácii a reklame výživových doplnkov legislatíva zakazuje „*prisudzovať im schopnosť prevencie, liečby alebo vyliečenia ľudských chorôb alebo odvolávať sa na takéto schopnosti*“ (10). Výživové doplnky spadajú do tzv. doplnkového sortimentu verejnej lekáreň alebo výdajne zdravotníckych pomôcok a podľa platnej legislatívy sa na nich viaže povinnosť zabezpečovania, uchovávanie a výdaja, nie povinnosť poskytovať odborné informácie a rady, ako je to v prípade liekov, zdravotníckych

potomocok a dietetických potravín (11). Výživové doplnky sú dostupné aj mimo poskytovateľov lekárenskej starostlivosti (napr. lekáreň, výdajne zdravotníckych pomôcok), čím sa zvyšuje možnosť ich neodborného užívania, čo potvrdzujú publikované štúdie. Vyplýva z nich, že až 77 % užívateľov výživových doplnkov nekonzultuje ich užívanie s lekárom, prípadne iným odborníkom (1). Laická verejnosť považuje výživové doplnky za bezpečné produkty a je nedostatočne informovaná o ich význame, vhodnosti užívania a prípadných rizikách (12).

Predložená štúdia sa snaží zhodnotiť užívanie výživových doplnkov laickou verejnosťou na Slovensku, zistiť vnímanie a znalosti ľudí o týchto produktoch.

Metodika

Štruktúra a spôsob vyhodnotenia dotazníka

Štúdia bola realizovaná ako deskriptívny dotazníkový prieskum. Štruktúrovaný dotazník vychádzal z podobných publikovaných prieskumov (4, 5) a pozostával zo 4 častí: 1) socio-demografické charakteristiky (*pohlavie, vek, vzdelanie, finančný príjem*), 2) špecifické údaje o štýle stravovania, prítomnosti chronických ochorení a dlhodobého užívania liekov u respondentov, 3) užívanie výživových doplnkov (*druh, finančné výdavky, informácie o výživových doplnkoch, dôvody užívania, výber výživových doplnkov, sebahodnotenie pri užívaní výživových doplnkov*), 4) vedomostné znalosti respondentov o výživových doplnkoch. V tejto časti mali respondenti označiť jednu možnú odpoveď (*súhlasím, nesúhlasím, neviem*) s 8 všeobecnými vedomostnými tvrdeniami, 4 tvrdeniami o účinnosti a 4 tvrdeniami o bezpečnosti výživových doplnkov. Tvrdenia boli usporiadané náhodne. Vedomostnú úroveň sme vyjadrili

percentami respondentov, ktorí na dané tvrdenie odpovedali „*súhlasím*“.

Predbežné testovanie dotazníka

Dotazník bol konzultovaný s odborníkmi z oblasti lekárenstva, farmácie a verejného zdravotníctva. Jeho zrozumiteľnosť a časovú náročnosť sme testovali na vzorke 10 náhodne oslovených respondentov a tiež na vzorke 10 respondentov, ktorým bol dotazník poslaný na vyplnenie elektronicky. Pripomienky boli zapracované do definitívnej verzie dotazníka.

Zber údajov

Zber údajov prebiehal elektronickou formou prostredníctvom programu GoogleDrive v období október až december 2014. Údaje boli spracované základnými deskriptívnymi metódami a vyhodnotené v programe Microsoft Excel.

Výsledky

Do hodnotenia sme zahrnuli len kompletne vyplnené dotazníky, ich počet bol 265. Miernu prevahu respondentov mali ženy (52,8%), viac ako polovica respondentov bola mladšia ako 35 rokov (52,8%), zastúpenie stredoškolsky a vysokoškolsky vzdelaných respondentov bolo porovnateľné (48,3 % stredoškolské a 46,8 % vysokoškolské vzdelanie), čistý mesačný príjem respondentov bol v rozmedzí 500–1 000 eur (43,0 %) alebo menej ako 500 eur (42,6 %). Prevažná väčšina respondentov (74,4 %) označila svoj štýl stravovania za bežný, bez akýchkoľvek obmedzení, 12,8 % respondentov označilo svoj štýl stravovania ako špeciálny (napríklad vegetariánstvo) a 7,9 % ako diétny z dôvodu choroby. Až 58,5 % respondentov označilo, že netrpí žiadnym ochorením a 67,5 % že pravidelne neužíva žiadne lieky. Výsledky ukazuje tabuľka 1.

V tabuľke 2 sú uvedené výsledky, charakterizujúce respondentov ako užívateľov výživových

doplňkov. Až 64,5 % oslovených respondentov uviedlo, že výživové doplnky užíva. Toto číslo však môže byť vyššie, nakoľko 11,0 % respondentov uviedlo možnosť „neviem“, to znamená, že respondenti neboli schopní identifikovať, či pripravok, ktorý užívajú je/nie je výživovým doplnkom. Len 24,5 % respondentov jednoznačne uviedlo, že výživové doplnky neužíva. Pravidelné užívanie výživových doplnkov uviedlo 24,2 % respondentov, takmer polovica označila, že výživové doplnky užíva občas (49,8 %). Mesačné výdavky na nákup výživových doplnkov boli nižšie ako 10 eur u 37,7 % respondentov, vyššie ako 10 eur u 26 % respondentov. Najčastejším miestom nákupu výživových doplnkov sa ukázala lekáreň (55,8 %). Nákup výživových doplnkov cez internet, vo fitnes alebo nákupných centrách sa týkal len malého počtu respondentov. Z výsledkov vyplýva, že 42,6 % respondentov sa po užití výživových doplnkov sa cítilo lepšie, 57 % nepocíťovalo žiadnu zmenu a len 0,4 % označilo, že sa cítilo horšie. Výskyt nežiaducich účinkov po užití výživového doplnku nezaznamenalo 99,6 % respondentov a len 0,4 % uviedlo prejavy nežiaducich účinkov v zmysle kožných problémov.

Ako najčastejšie užívaná skupina výživových doplnkov boli respondentmi označené vitamíny (35,0 %), pričom prevládali produkty s obsahom vitamínu C a komplexu vitamínov B. Užívanie výživových doplnkov s obsahom minerálov a stopových prvkov označilo 19,0 % respondentov, v prevažnej miere sa jednalo o magnézium a zinok. 18,0 % respondentov označilo, že užíva probiotiká. Užívanie ďalších druhov výživových doplnkov označili respondenti na hranici 5 a menej percent: omega mastné kyseliny (5,0 %), proteíny a rôzne produkty pre športovcov (4,0 %), výživové doplnky s obsahom chlorelly, ginka, gynekologické prípravky a prípravky pre tehotné a dojčiacie ženy a prípravky určené na kĺbovú výživu (každé 2,0 %), brusnicové extrakty a prípravky na zlepšenie zraku (každé 1,0 % respondentov). Kategória „ostatné“ predstavovala 9,0 % respondentov a jednalo sa o doplnky s obsahom vlákniny, aloe vera, zeleného jačmeňa, echinacey a melatonínu.

Pri hodnotení informovanosti o výživových doplnkoch (tabuľka 3) sme zistili, že až 57,0 % respondentov má dostatok informácií o výživových doplnkoch. Najčastejším zdrojom informácií pre respondentov bol internet (23,8 %). 18,6 % respondentov za zdroj informácií o výživových

Tab. 1. Socio-demografické charakteristiky a špecifické údaje o štýle stravovania, prítomnosti chronických ochorení a dlhodobého užívania liekov u respondentov (n = 265)

Charakteristiky respondentov		Spolu (%)
Pohlavie	Ženy	52,8 % (140)
	Muži	47,2 % (125)
Vek	< 20	8,7 % (23)
	20 – 34	44,1 % (117)
	35 – 49	18,9 % (50)
	≥ 50	28,3 % (75)
Vzdelanie	Základné	4,9 % (13)
	Stredoškolské	48,3 % (128)
	Vysokoškolské	46,8 % (124)
Príjem	< 500 €	42,6 % (113)
	500 – 1000 €	43,0 % (114)
	>1000 €	14,4 % (38)
Štýl stravovania	Bežný, bez obmedzení	74,4 % (197)
	Špeciálny	12,8 % (34)
	Diétny z dôvodu choroby	7,9 % (21)
	Iné	4,9 % (13)
Prítomnosť ochorenia*	Srdce a cievy	18,1 % (48)
	Kĺby a pohybový aparát	10,9 % (29)
	Duševné choroby	13,8 % (36)
	Cukrovka	6,8 % (18)
	Rakovina	4,9 % (13)
	Žiadne	58,5 % (155)
	Iné	5,3 % (14)
Pravidelné užívanie liekov	Áno	32,5 % (86)
	Nie	67,5 % (179)

*Počet odpovedí pri tejto otázke bol 287, respondenti mali možnosť výberu viacerých odpovedí

Tab. 2. Charakteristiky užívania výživových doplnkov na vzorke respondentov (n = 265)

Charakteristiky užívania výživových doplnkov		Spolu (%)
Užívanie výživových doplnkov	Áno	64,5 % (171)
	Nie	24,5 % (65)
	Neviem	11,0 % (29)
Pravidelnosť užívania	Pravidelne	24,2 % (64)
	Občas	49,8 % (132)
	Nikdy	26,0 % (69)
Pre koho kupujem výživové doplnky*	Dieťa	12,2 % (35)
	Manžel/manželka	15,4 % (44)
	Starí rodičia	9,8 % (28)
	Priatelia a známy	6,3 % (18)
	Nekupujem	56,3 % (161)
Výdavky za výživové doplnky za mesiac	Menej ako 10 €	37,8 % (100)
	Viac ako 10 €	26,0 % (69)
	Nekupujem	36,2 % (96)
Miesto nákupu výživových doplnkov	Lekáreň	55,8 % (148)
	Internet	6,8 % (18)
	Fitnes centrum	6,8 % (18)
	Obchodné reťazce	3,0 % (8)
	Nekupujem	27,6 % (73)
Pocit po užití výživových doplnkov	Lepší	42,6 % (113)
	Horší	0,4 % (1)
	Bez zmeny	57,0 % (151)
Výskyt nežiaducich účinkov	Nie	99,6 % (264)
	Áno	0,4 % (1)

*Počet odpovedí pri tejto otázke bol 286, respondenti mali možnosť výberu viacerých odpovedí

doplňkoch uviedlo lekárnička a 14,6 % lekára. Živý doplnok urobil respondent sám (32 %), Z výsledkov vyplýva, že rozhodnutie užívať vý- 21,5 % respondentov tak urobilo na základe od-

Tab. 3. Informovanosť respondentov o výživových doplnkoch

Máte dostatok informácií o výživových doplnkoch? n = 265	
Áno	57,0%
Nie	43,0%
Odkiaľ čerpáte informácie o výživových doplnkoch?* n = 396	
Z internetu	23,8%
Od lekárnik	18,6%
Od lekára	14,6%
Nezaujímam sa	10,8%
Z časopisov a tlače	10,3%
Od priateľov a známych	9,6%
Od iného odborníka	6,8%
Z TV a rozhlasových reklám	4,5%
Iné	1,0%
Na základe čoho sa rozhodujete o užívaní výživového doplnku?* n = 390	
Sám, ak si myslím, že ho potrebujem	32,0%
Na odporúčanie lekára	21,5%
Na odporúčanie lekárnik	11,5%
Na základe rady od známeho a priateľa	11,5%
Na odporúčanie iného odborníka	7,8%
Na základe článkov a kníh	7,2%
Iné	6,7%
Na základe reklamy	1,8%
Označte vaše dôvody užívania výživových doplnkov:* n = 364	
Z dôvodu prevencie	30,0%
Únava, vyčerpanosť, chudnutie	19,0%
Pri liečbe ochorenia	16,0%
Ako doplnok k iným liekom	13,0%
Na odporúčanie lekára a lekárnik	12,1%
Iné	9,9%
Ak neužívate výživové doplnky, označte dôvody prečo :* n = 104	
Nepotrebujem ich	42,3%
Neverím im	19,2%
Sú zbytočné	13,5%
Neviem o nich	12,5%
Sú drahé	12,5%
Iné	0%

*respondenti mali možnosť výberu viacerých odpovedí

porúčania lekára, 11,5% na odporúčanie lekárnik a rovnako 11,5% respondentov sa rozhodlo užívať výživové doplnky na základe odporúčania známych a priateľov. Reklamu, ako zdroj, ktorý ovplyvňuje rozhodovanie respondentov užívať výživový doplnok, označilo len 1,8% respondentov. Najčastejším dôvodom užívania výživových doplnkov u našich respondentov bola prevencia pred chorobami, a to až u 30% z nich. Únavu, vyčerpanosť a chudnutie ako dôvod užívania výživových doplnkov uviedlo 19% respondentov. Pre 16% z nich bola dôvodom užívania výživových doplnkov liečba ochorení, 13% opýtaných užívalo výživové doplnky ako doplnok k iným liekom, 12,1% opýtaných ich užívalo na základe odporúčania lekára alebo lekárnik a 9,9% respondentov označilo odpoveď „iné“, kde ako dôvody uviedli tehotenstvo a športovanie. Ak

respondenti neužívali výživové doplnky, za dôvod určili, že ich nepotrebujú (42,3%), že im nedôverujú (19%), že sú zbytočné (13,5%), že o nich dostatočne nevedia (12,5%) a že majú vysokú cenu (12,5%).

Pri hodnotení všeobecných vedomostných znalostí o výživových doplnkoch (tabuľka 4) respondenti preukázali, že vnímajú rozdiel medzi výživovým doplnkom a liekom (78,1%). Vedeli, že k nemu nepotrebujú predpis od lekára (72,0%) a že výživový doplnok má byť označený na vonkajšom obale (64,5%). 58,5% respondentov deklarovalo, že výživový doplnok nepovažuje za liek, zároveň však len 25,3% respondentov ho správne zaradilo medzi kategóriu potravín na špeciálne výživové účely. Nízky počet respondentov (21,9%) si myslel, že výživový doplnok by mal užívať len zdravý človek. 71,3% responden-

tov súhlasilo, že užívanie výživového doplnku je vhodné skonzultovať s lekárom alebo lekárnikom a 61,3% súhlasilo s tvrdením, že výživový doplnok môže mať nežiaduce účinky. S tým zároveň korešpondovalo zistenie, že len 34,0% respondentov považovalo výživové doplnky za úplne bezpečné produkty. 66,4% respondentov sa stotožnilo s tvrdením, že výživový doplnok je vhodný pri prevencii ochorení a 51,3% na doplnenie mikroživín z potravy. Avšak 27,2% respondentov ho považovalo za produkt na liečbu ochorení a 19,6% ho z hľadiska účinku vnímalo ako liek.

Diskusia

Výživové doplnky majú svoje nepochybné výhody a ich užívanie je prospešné najmä v prípadoch, kedy dochádza k nadmernej spotrebe niektorých živín, alebo pokiaľ bežný príjem živín z potravy nestačí pokryť nároky organizmu. Vďaka ich relatívne jednoduchšej dostupnosti a rozsiahlej ponuke sú však verejnosťou často užívané aj bez adekvátnych znalostí o tejto kategórii produktov, ich prospešnosti či rizikách. 64,5% respondentov prezentovanej štúdie uviedlo, že užíva výživové doplnky, pričom 24,2% pravidelne a 49,8% občas. *National Health and Nutrition Examination Survey (2003–2006)* ukázal, že až polovica dospelých Američanov užíva jeden alebo viac výživových doplnkov, prevažne s obsahom multivitamínov a multiminerálov (1). Štúdia vykonaná v Nemecku na vzorke 11 929 respondentov ukázala, že 40% z nich užíva vitamíny alebo minerály v podobe výživových doplnkov (13). Ďalšie štúdie dokumentujú ešte vyšší podiel užívateľov výživových doplnkov: 68,33% (4) až 71,5% respondentov (5). Mináriková a kol. publikovali, že užívanie výživových doplnkov ako súčasť životného štýlu laickej verejnosti vo vzťahu ku kardiometabolickému riziku pri metabolickom syndróme oznámilo len 15% respondentov. Ako opatrenia životného štýlu pri prevencii kardiometabolických rizík respondenti identifikovali najmä fyzickú aktivitu a konzumáciu ovocia a zeleniny (14).

Viac ako polovica našich respondentov uviedla, že má dostatok informácií o výživových doplnkoch (57,0%), pričom za hlavný zdroj 23,8% z nich uviedlo internet. V rámci prieskumu nebolo zisťované, o aké konkrétne internetové zdroje ide, ale dá sa predpokladať, že užívatelia využívajú bežne dostupné stránky výrobcov alebo

internetových predajní, resp. rôzne diskusné portály zamerané na túto tému. 18,6 % respondentov označilo za zdroj informácií lekárnik a 14,6 % lekára. Podobne aj Bailey publikoval, že v Amerike sa len 23 % výživových doplnkov užíva na základe odporúčania zdravotníckych pracovníkov (6). Naopak Sekhri v roku 2014 zistil, že lekár bol označený ako zdroj informácií o výživových doplnkoch s obsahom multivitamínov až pre 69,1 % respondentov (4), čo pravdepodobne súvisí s rozšírením rôznych alternatívnych a tradičných liečebných postupov.

Štúdie ukazujú, že laická verejnosť akceptuje lekárnik ako profesionálneho odborníka a potvrdila to aj lokálna štúdia realizovaná na Slovensku (15). Podľa nej až 73,6 % respondentov považuje lekárnik za profesionálneho odborníka na lieky, zdravotnícke pomôcky a iný tovar v lekárni a 65,1 % ho vníma ako konzultanta a odborníka na problémy súvisiace so zdravím, chorobou, liečbou či prevenciou. Vzniká preto otázka, prečo ho verejnosť, spolu s lekárom, vo vyššej miere neakceptuje a nevyužíva ako odborníkov na výživové doplnky a skôr sa spolieha na neodborné a negarantované zdroje? Dôkazy, že pacienti očakávajú poradenstvo o bezpečnosti a účinnosti výživových doplnkov od zdravotníckych pracovníkov sú publikované (16), rovnako však aj údaje, ktoré dokumentujú závažné bariéry pre lekárnikov a lekárov naplňať tieto očakávania (17, 18). Celoslovenský prieskum o patientskej spokojnosti s poskytovanou lekárenskou starostlivosťou ukázal vysokú mieru spokojnosti laickej verejnosti, pokiaľ ide o interpersonálne vzťahy a všeobecnú spokojnosť, avšak podstatne nižšiu v prípade manažmentu liečby pacienta (19). Neúplné naplňovanie profesionálnej úlohy lekárnikov, koncentrujúce sa len na problematiku liekov, môže viesť k vyššej nespokojnosti pacientov s poskytovanou starostlivosťou (20) a v konečnom dôsledku negatívne vplyvať aj na ekonomiku verejných lekární (21).

Hodnotenie vedomostnej úrovne laickej verejnosti o jej zdravotnom uvedomení pomocou tzv. „*awareness studies*“ sa často publikuje. Jeho význam spočíva v tom, že ukazuje vedomostné postoje populácie, ktoré sú nevyhnutné a prvoradé pre potenciálnu zmenu správania. Pokiaľ jedinec má správnu vedomosť, môže ho to motivovať k realizácii určitých zmien, avšak bez tohto predpokladu je zmena nemožná resp. nemusí byť vedená správnym smerom.

Tab. 4. Vedomostné znalosti respondentov o výživových doplnkoch

Vedomostné znalosti	Súhlasím (% respondentov)
Všeobecné	
Medzi výživovým doplnkom a liekom je rozdiel.	78,1
Výživový doplnok dostanem bez predpisu od lekára.	72,0
Výživový doplnok musí mať na vonkajšom balení označenie „výživový doplnok“.	64,5
Bežná a pestrá strava poskytuje dostatok všetkých živín.	60,4
Výživový doplnok obsahuje vitamíny a iné látky.	54,0
Výživový doplnok nie je liek.	58,5
Výživový doplnok patrí medzi potraviny na špeciálne výživové účely.	25,3
Výživový doplnok by mal užívať len zdravý človek.	21,9
Bezpečnosť	
Užívanie výživového doplnku je vhodné skonzultovať s lekárom alebo lekárnikom.	71,3
Výživový doplnok môže mať nežiaduce účinky.	61,3
Výživový doplnok môže zmeniť pôsobenie lieku v organizme.	55,1
Výživový doplnok je úplne bezpečný.	34,0
Účinnosť	
Výživový doplnok je vhodný pri prevencii ochorení.	66,4
Výživový doplnok slúži len na doplnenie mikroživín z potravy.	51,3
Výživový doplnok lieči rôzne ochorenia.	27,2
Výživový doplnok je účinný ako liek.	19,6

Zdravotnému uvedomeniu laickej verejnosti sa na Slovensku venuje zatiaľ malá pozornosť. *American Institute for Cancer Research* už od roku 2001 pravidelne monitoruje „*public awareness*“ o rozličných rizikových faktoroch rakoviny. Podľa ich údajov len 20 % Američanov si myslí, že sa rakovine dá predchádzať účinnou prevenciou, avšak v prípade srdcového infarktu až 45 % respondentov bolo presvedčených o účinnej prevencii. Kým o rizikovom vzťahu medzi telesným tukom a rakovinou vedelo 51 % Američanov, o rizikovom vzťahu fajčenia a rakoviny vedelo až 94 % z nich (22). Obezitu za rizikový faktor rakoviny na Slovenku považovalo až 73,8 % dospelých v rámci celoslovenského prieskumu publikovaného v roku 2014. Navyše štúdia ukázala, že vedomosť korešpondovala so stupňom dosiahnutého vzdelania, resp. s kombináciou vzdelanie a vek (23). Zistené informácie majú slúžiť cielenému nasmerovaniu celospoločenských verejno-zdravotníckych aktivít a umožňujú sledovať úspešnosť ich realizovania.

Pokiaľ je nám známe, na Slovensku neboli publikované údaje o postojoch a znalostiach laickej verejnosti k výživovým doplnkom. Zo získaných výsledkov vyplýva, že prevažná časť respondentov (78,1 %) pomerne jednoznačne vníma, že medzi liekom a výživovým doplnkom je rozdiel, aj keď ho nedokáže presne identifikovať. Ukázalo sa to najmä tým, že už len 58,5 % respondentov jednoznačne nepovažovalo výži-

vový doplnok za liek a len 25,3 % ho priradilo do kategórie potravín na špeciálne výživové účely. Laická verejnosť, pochopiteľne, nemusí ovládať presné legislatívne definície a reguláciu týkajúcu sa medicínskych produktov. Podstatnejšie však je, aby vedela, že ide o rozdielne skupiny produktov, s odlišným legislatívnym vymedzením a požiadavkami, ktoré v konečnom dôsledku garantujú ich určité kvalitatívne vlastnosti a ovplyvňujú ich bezpečnosť a účinnosť. Zdá sa, že verejnosť kladie veľký dôraz na bezpečnosť výživových doplnkov, o ktorej je pomerne dobre informovaná. Viac ako polovica súhlasila, že ich užívanie môže viesť k nežiaducim účinkom či interakciám a viac ako tretia respondentov ich považovala za bezpečné produkty. Na rozdiel od toho, výsledky publikované Owensom a kol. nasvedčujú tomu, že laická verejnosť vníma výživové doplnky ako bezpečné a skôr nesúhlasila s tvrdením o ich možných nežiaducich účinkoch a interakciách (5). Menej než tretina našich respondentov súhlasila, že výživové doplnky sú vhodné pri liečbe ochorení a ešte menší podiel ich považoval za rovnako účinné ako liek. Paradoxne ale vyznieva skutočnosť, že vysoký počet respondentov (71,3 %) považuje za vhodné konzultovať užívanie výživových doplnkov s odborníkmi, aj keď skutočnosť je iná, ako ukázali aj naše výsledky. V slovenskom systéme zdravotníctva absentujú nutriční poradcovia a špecialisti, ktorí by manažovali uží-

vane výživových doplnkov v rámci komplexnej nutrično-medicínskej starostlivosti o pacienta. O to skôr by túto medzeru mali a mohli vyplňať verejní lekárnici. V tomto smere ich poslanie a úlohy zdôraznilo aj Programové vyhlásenie európskeho verejného lekárenstva (24). Aktivita takéhoto zamerania môžu prinášať pozitívny vplyv na ekonomickú situáciu verejných lekární ako podnikajúcich subjektov, ktorá v dôsledku globalizácie lekárenského trhu nadobúda aj na Slovensku negatívny vývoj (25).

Záver

Cieľom práce bolo deskriptívnym spôsobom zhodnotiť užívanie výživových doplnkov laickou verejnosťou na Slovensku a zistiť ich vnímanie a znalosti o týchto produktoch. Zdá sa, že používanie výživových doplnkov na Slovensku je porovnateľné s inými krajinami, aj keď nedosahuje ich mieru a frekvenciu. Aj keď verejná výživová doplnky nakupuje najmä v lekárnach, lekárnika a lekára nepovažuje za hlavný zdroj informácií a títo nemajú ani

významný vplyv na ich rozhodnutie užívať tieto produkty. Laická verejná časť pomerne dobre vníma, že výživový doplnok je odlišný produkt než liek, a to s ohľadom na jeho účinnosť a bezpečnosť. Tiež akceptuje, že jeho užívanie by mal človek konzultovať s odborníkom. V budúcnosti by sa takého analýzy mali doplniť aj o hodnotenie vplyvu variabilných premenných, ako sú demografické a zdravotné charakteristiky sledovanej populácie či analýzu očakávaní pacientom od odbornej verejnosti.

LITERATÚRA

1. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Semplos CH, Picciano MF. Dietary supplement use in the United States, 2003 – 2006. *J Nutr.* 2011; 141(2): 261–266.
2. Briefel RR, Johnson CL. Secular trends in dietary intake in the United States. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24(1): 401–431.
3. El-Kadiri A, Sutton AJ. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: Systematic review and meta – analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005; 330(7496): 871. doi: 10.1136/bmj.38399.495648.8F.
4. Sekhri K, Kaur K. Public knowledge, use and attitude toward multivitamin supplementation: A cross-sectional study among general public. *Int J App Basic Med Res.* 2014; 4(2): 77–80.
5. Owens C, Toone T, Steed-Lvie M. A Survey of Dietary Supplement Knowledge, Attitudes, and Use in a Rural Population. *J Nutr Food Sci.* 2014; 4(5): 304. doi: 10.4172/2155-9600.1000304.
6. Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas RR, Dwyer JH. Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(5): 355–361.
7. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4): 665–673.
8. Frenkel M, Abrams DI, Ladas EJ, Deng G, Hardy M, Capodice JL, Winegardner MF, Gubili JK, Yeung KS, Kussmann H, Block KI. Integrating dietary supplements into cancer care. *Integr Cancer Ther.* 2013; 12(5): 369–384.
9. Martínez ME, Jacobs ET, Baron JA, Marshall JR, Byers T. Dietary Supplements and Cancer Prevention: Balancing Potential Benefits Against Proven Harms. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(10): 732–739.
10. Výnos Ministerstva pôdohospodárstva SR a Ministerstva zdravotníctva SR z 25. júla 2007 č. 16826/2007-OL, ktorým sa vydáva 7. hlava Potravinového kódexu SR upravujúca požiadavky na potraviny na osobitné výživové účely a na výživové doplnky.
11. Zákon NR SR č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
12. Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL. Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *Am J Med.* 2008; 121(3): 207–211.
13. Reinert A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J. Lifestyle and diet in people using dietary supplements: A German cohort study. *Eur J Nutr.* 2007; 46(3): 165–173.
14. Mináriková D, Grešnerová H, Minárik P, Malovecká I, Foltán V. Hodnotenie životného štýlu laickej verejnosti vo vzťahu ku kardiometabolickému riziku pri metabolickom syndróme – pilotný projekt. *Klin Farmakol Farm.* 2013; 27(1): 6–10.
15. Mináriková D, Malovecká I, Foltán V. Consumer satisfaction with pharmaceutical care in Slovak community pharmacies. *Acta Fac Pharm Univ Comen.* LXII. 2015; 62(1): 25–30. doi: 10.2478/afpuc-2014-0015.
16. Braun L, Tiralongo E, Wilkinson J, Spitzer O, Bailey M, Poole S, Dooley M. Perceptions, use and attitudes of pharmacy customers on complementary medicines and pharmacy practice. *BMC Compl Altern Med.* 2010; 10: 38. doi: 10.1186/1472-6882-10-38.
17. Dolder C, Lacro J, Dolder N, Gregory P. Pharmacists' use of and attitudes and beliefs about alternative medications. *Am J Health Syst Pharm.* 2003; 60(13): 1352–1357.
18. Mehralian G, Yousefi N, Hashemian F, Maleksabet H. Knowledge, Attitude and Practice of Pharmacists regarding Dietary Supplements: A Community Pharmacy-based survey in Tehran. *Iran J Pharm Res.* 2014; 13(4): 1457–1465.
19. Mináriková D. Úroveň a faktory ovplyvňujúce pacientsku spokojnosť s lekárenskou starostlivosťou na Slovensku. *Česlov Farm.* 2015; 64(5): 178–183.
20. Kwan D, Hirschhorn K, Boon H. U.S. and Canadian pharmacists' attitudes, knowledge, and professional practice behavior toward dietary supplements: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2006; 6: 31. doi:10.1186/1472-6882-6-31.
21. Malovecká I, Papargyris K, Mináriková D, Foltán V, Jankovská A. Prosperity of community pharmacy evaluated by gross and net profit and suggested corrective measures. 10 years study. *Acta Fac Pharm Univ Comen.* 2015; 62(1): 20–24.
22. Eastman P. Half of the US population are unaware of the link between obesity and cancer. *American Institute for Cancer Research Survey. Oncology Times.* 2010; 7(1): 20–21.
23. Minárik P, Mlkvy P, Mináriková D. Vedomostná úroveň na Slovensku o obezite ako rizikovým faktore zhubných nádorov tráviaceho traktu i ďalších orgánov. *Gastroent Hepatol.* 2014; 68(5): 392–400.
24. Programové vyhlásenie európskych verejných lekárníkov Pharmaceutical Group of European Union; 2012. [online] [cit. 2016-02-05], <http://www.pgeu.eu/policy/19-the-european-community-pharmacy-blueprint.html>.
25. Malovecká I, Mináriková I, Mináriková D, Lehocká L, Snopková M, Foltán V. Globalizácia a jej dopady v lekárenstve SR. *Čes. slov. Farm.* 2014; 63(1): 40–47.

Užívání přípravků ze zlatobýlu obecného (*Solidago virgaurea*) neovlivňuje metabolismus současně podávaných léčiv

Veronika Tománková¹, Adéla Vlčková¹, Pavel Anzenbacher², Petr Bachleda³, Eva Anzenbacherová¹

¹Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

²Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

³II. chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Účel studie: *Solidago virgaurea* „zlatobýl“ je léčivá rostlina zajímavá z pohledu biologických účinků, známých již ve starověku (1, 2). Obsahovými látkami rodu *Solidago* jsou flavonoidy, fenolové kyseliny a jejich glykosidy, polysacharidy a další sloučeniny (3). Je známo, že *Solidago virgaurea* vykazuje diuretické, protizánětlivé a nově popsané protinádorové, antimikrobiální, sedativní a hypotenzní účinky (1, 2). Zejména flavonoidy a fenolický diglukosid – leiokarposid patří mezi látky, u kterých byla studována řada pozitivních účinků na organismus; u leiokarposidu je znám mimo jiné jeho vliv na diurézu (3). Cílem této studie bylo zjistit, zda extrakt, odvar a výluh z nati zlatobýlu obecného, *Solidaginis virgaureae herba*, ovlivňují vlastnosti enzymů I. fáze biotransformace, zejména cytochromů P450 v lidské jaterní mikrozomální frakci a v primárních kulturách lidských hepatocytů.

Použité metody: Byly studovány různé koncentrace extraktu, odvaru a výluhu ze *Solidaginis virgaureae herba*, vyjádřené v mg sušiny na ml vody (0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml). Enzymové aktivity byly stanoveny pomocí metody HPLC; exprese proteinů pomocí metody Western blotu.

Výsledky: Aktivity a exprese proteinů CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 vykazovaly relativně malé změny po ovlivnění testovanými vzorky v lidských hepatocytech i v lidské jaterní mikrozomální frakci, ve všech studovaných koncentracích.

Závěr: Na základě získaných výsledků enzymových aktivit a množství proteinu lze předpokládat, že testované vzorky signifikantně neovlivňují metabolismus současně podávaných léčiv a jejich užívání pravděpodobně nevede ke klinicky významným lékovým interakcím.

Klíčová slova: *Solidaginis virgaureae herba*, cytochromy P450, primární kultury lidských hepatocytů, lidská jaterní mikrozomální frakce, metabolismus léčiv.

The use of goldenrod general (*Solidago virgaurea*) preparations does not influence the metabolism of concomitantly administered drugs

Purpose: *Solidago virgaurea* „goldenrod“ is a known medicinal plant that has been used since ancient times (1, 2). The genus *Solidago* is interesting in terms of both biological effects and the presence of many interesting secondary metabolites – flavonoids, phenolic acids and glucosides, polysaccharides and others (3). *Solidago virgaurea* is known to exhibit diuretic, antiinflammatory and newly described antitumoral, antimicrobial, sedative and hypotensive effects (1, 2). Primarily flavonoids and phenolic diglucoside – leiocarposide belong to secondary metabolites having primarily a positive effect on diuresis (3). Our objective was to investigate whether *Solidaginis virgaureae herba* extract, decoction and leachate affect the properties of phase I biotransformation enzymes, namely cytochromes P450 in human liver microsomal fraction and also in primary cultures of human hepatocytes.

Methods: Different concentrations of *Solidaginis virgaureae herba* extract, decoction and leachate, expressed as mg of dry weight in mL of water (0.042 mg/mL; 0.083 mg/mL and 0.167 mg/mL) were studied. Enzyme activities and protein expression were determined using HPLC and Western blotting, respectively.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORŮ: Veronika Tománková, doc. RNDr. Eva Anzenbacherová, CSc.,
veronika.tomankova@upol.cz, eva.anzenbacherova@upol.cz
Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 11–15
Článek přijat redakcí: 30. 3. 2016
Článek přijat k publikaci: 13. 4. 2016

Results: Activity and protein expression of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 were only little influenced by *Solidaginis virgaureae herba* preparations, either in human hepatocytes as well as in human liver microsomal fraction in all studied concentrations.

Conclusion: Based on the results of the enzyme activities and the amount of protein can be expected that the *Solidaginis virgaureae herba* preparations do not significantly affect the metabolism of concomitantly administered drugs and their use probably does not result in drug interactions.

Key words: *Solidaginis virgaureae herba*, cytochromes P450, primary cultures of human hepatocytes, human liver microsomal fraction, drug metabolism.

Úvod

Bylinné přípravky jsou stále více využívány širokou veřejností s cílem nahradit nebo doplnit konvenční medicínu (4). *Solidago* je jeden z největších rodů patřící do čeledi hvězdnicovitých (*Asteraceae*). Obsahuje 120 druhů, z nichž většina roste divoce v Severní Americe (5, 6). Ze Severní Ameriky se druhy rodu *Solidago* mimořádně úspěšně rozšířily do celého světa (7). Uvádí se, že rostliny rodu *Solidago* vykazují diuretické, antiseptické, choleretické a hojící účinky (5). Jediný původní druh této rostliny vyskytující se v České republice je zlatobýl obecný (též celík zlatobýl, *Solidago virgaurea*) (8). Tato rostlinná droga je lékopisná podle Českého lékopisu 2009 (9). *Solidago virgaurea* je známá léčivá rostlina, která se používala již ve starověku (1, 2). Nať ze zlatobýlu se využívala při onemocnění močových cest, při nefrolitiáze a chorobách prostaty, zatímco květy a listy byly používány jako přírodní žluté barvivo. Rostlina byla poté zapomenuta, ale znovu našla své uplatnění v moderní fytoterapii (3). Je známo, že *Solidaginis virgaureae herba* vykazuje nejen diuretické a protizánětlivé, ale také nově popsané protinádorové, antimikrobiální, sedativní a hypotenzní účinky (1, 2). Z rostliny *Solidago virgaurea* nebyla izolována pouze jedna aktivní složka; je pravděpodobné, že k jejím účinkům přispívá více sloučenin (10). Sekundární metabolity, zejména flavonoidy a fenolický diglukosid – leiokarposid mají pozitivní vliv na diurézu (3).

Běžně užívaná léčiva a přírodní látky podstupují v lidském organismu metabolické přeměny za vzniku různých metabolitů. Cizorodé látky přítomné v potravě mohou působit na aktivitu biotransformačních enzymů a tím ovlivňovat metabolismus podávaných léčiv. Mezi nejdůležitější enzymy metabolismu léčiv patří především cytochromy P450 (CYP). Nejvýznamnější forma, která je exprimována v lidských játrech a která metabolizuje většinu běžně užívaných

léčiv, u nichž je známa jejich biotransformace, je CYP3A4. Cizorodé látky nejsou metabolizovány pouze CYP3A4, ale také jinými formami (např. CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1) (11, 12). Široká substrátová specifita CYP je odpovědná za lékové interakce spojené s inhibicí CYP (13). Dalším důvodem lékových interakcí na úrovni metabolismu může být indukce CYP po aplikaci léčiva nebo látky přijaté potravou (14). Z tohoto důvodu se uvedená práce zabývá tím, zda běžně používaný extrakt, odvar a výluh ze *Solidaginis virgaureae herba* ovlivňují vlastnosti CYP inhibicí v lidské jaterní mikrozomální frakci nebo indukci v primárních kulturách lidských hepatocytů.

Metody

Příprava testovaných vzorků (extraktu, odvaru a výluhu ze zlatobýlu obecného)

Extrakt ze zlatobýlu obecného, který byl dodán společností Walmark (Praha, Česká republika) byl připraven podle výrobce extrakcí do směsi organických rozpouštědel v extrakčním poměru 10:1. Výsledný extrakt obsahoval minimální množství zbytkového rozpouštědla (max. 0,05 %). Tento extrakt, který podle výrobců přispívá ke správné funkci močového měchýře a dolních cest močových, je jednou ze složek přípravku Urinal Akut. Jedna tableta tohoto přípravku obsahuje 30 mg sušiny.

Celík zlatobýl nať (*Solidaginis virgaureae herba*) pro přípravu odvaru a výluhu byl získán od firmy Valdemar Grešík–Natura s.r.o. (Děčín, Česká republika). Pro přípravu odvaru bylo naváženo 0,67 g tohoto produktu, který byl zalit 50 ml studené destilované vody. Roztok byl přiveden k varu a následně louhován po dobu 15 min. Poté byl roztok přefiltrován, přenesen do mikrozkmavek typu Eppendorf a zamražen na -20 °C. Pro přípravu výluhu bylo naváženo 0,67 g

stejně rostliny, která byla zalita 50 ml vroucí destilované vody. Roztok byl louhován po dobu 15 min, následně byl zfiltrován, přenesen do mikrozkmavek typu Eppendorf a zamražen na -20 °C až do příslušných stanovení.

Standardizace testovaných vzorků na fenolický diglukosid – leiokarposid

Standardizace testovaného přírodního materiálu byla provedena na základě kvantifikace účinné látky leiokarposidu. Stanovení obsahu leiokarposidu ve studovaných vzorcích bylo provedeno metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s UV detekcí na přístroji Prominence (Shimadzu; Tokyo, Japonsko) (3).

Lidská jaterní mikrozomální frakce

Preparát mikrozomální frakce jaterního lidského homogenátu byl připraven podle standardních publikovaných postupů frakční centrifugací (15). Použití jater od dárců bylo schváleno Etickou komisí FN a LF Olomouc v souladu se Zákonem č. 285/2000 Sb.

Primární kultury lidských hepatocytů

Lidské hepatocyty byly izolovány dvoufázovou kolagenovou perfuzí (16) z lidských jater obdržených ze čtyř multiorgánových dárců (LH63, LH64, LH65, LH66); použití jaterních buněk z těchto čtyř dárců bylo schváleno Etickou komisí FN a LF Olomouc v souladu se Zákonem č. 285/2000 Sb. Hepatocyty byly vysety na kultivační desky a inkubovány s extraktem, odvarem a výluhem ze zlatobýlu obecného o koncentracích 0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml po dobu 24 h.

K ověření metabolické aktivity primárních kultur lidských hepatocytů a k vyloučení toxicity studovaných vzorků zlatobýlu byl použit test cytotoxicity s MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid). Principem testu cytotoxicity je redukce žluté, ve vodě rozpustné

tetrazoliové soli mitochondriálními enzymy na fialový, ve vodě nerozpustný formazanový derivát. Po rozpuštění v organickém rozpouštědle je koncentrace produktu stanovena spektrofotometricky při 540 nm (17).

Stanovení enzymových aktivit vybraných CYP

Enzymové aktivity vybraných enzymů CYP byly měřeny v lidské jaterní mikrosomální frakci i v primárních kulturách lidských hepatocytů podle standardních metod (18): CYP1A2 (O-deetylce fenacetinu), CYP2A6 (7-hydroxylace kumarinu), CYP2C9 (7-hydroxylace warfarinu), CYP2D6 (1'-hydroxylace bufuralolu) a CYP3A4 (6β-hydroxylace testosteronu). Enzymové aktivity byly stanoveny ve dvou paralelních měřeních v mikrosomální frakci a v duplikátech se čtyřmi vzorky hepatocytů od různých dárců. Všechny enzymové aktivity byly vyhodnoceny s použitím HPLC Prominence system (Shimadzu; Tokyo, Japonsko) s UV nebo fluorescenční detekcí.

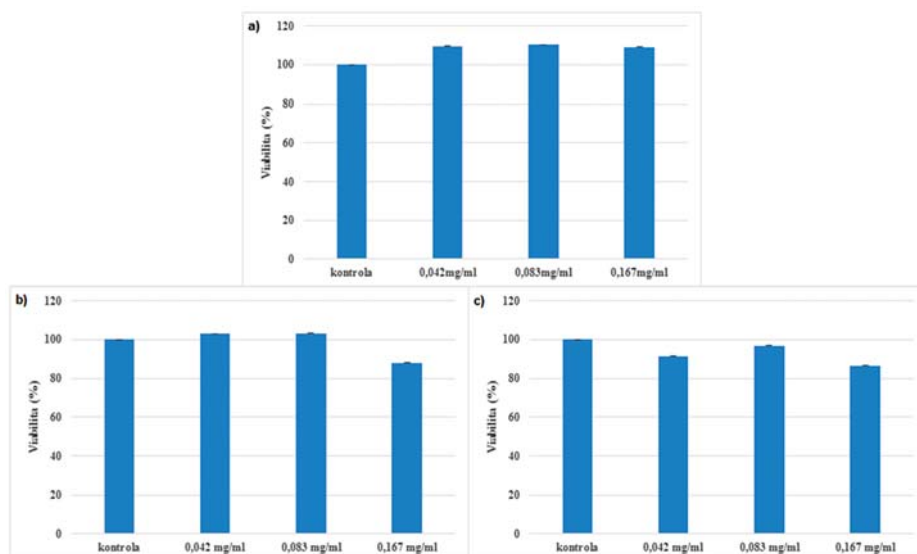
Stanovení exprese proteinů vybraných CYP v hepatocytech pomocí Western blottingu

Proteiny jaterních vzorků byly rozděleny elektroforeticky (SDS-PAGE, 10% rozdělovací gel) a následně přeneseny na nitrocelulózové membrány (0,45 μm) použitím zařízení Trans-Blot® Turbo™ Transfer System (Bio-Rad, Palo Alto, CA, USA). Imunodetekce CYP byla provedena použitím myších primárních protilátek pro formy CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 a CYP3A4; králičí primární protilátky byly použity pro CYP2C9 (Acris Antibodies, Herford, Německo). Jako sekundární protilátky (s křenuvou peroxidázou) byly použity anti-myší (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) a anti-králičí (Acris Antibodies, Herford, Německo). Signál byl detekován použitím chemiluminiscenčního kitu (Amersham Biosciences, Amersham, UK) podle instrukcí výrobce. Intenzita výsledného signálu vybraných proteinů byla hodnocena za použití C-DiGit™ Blot Scanner (Li-Cor, Lincoln, NE, USA).

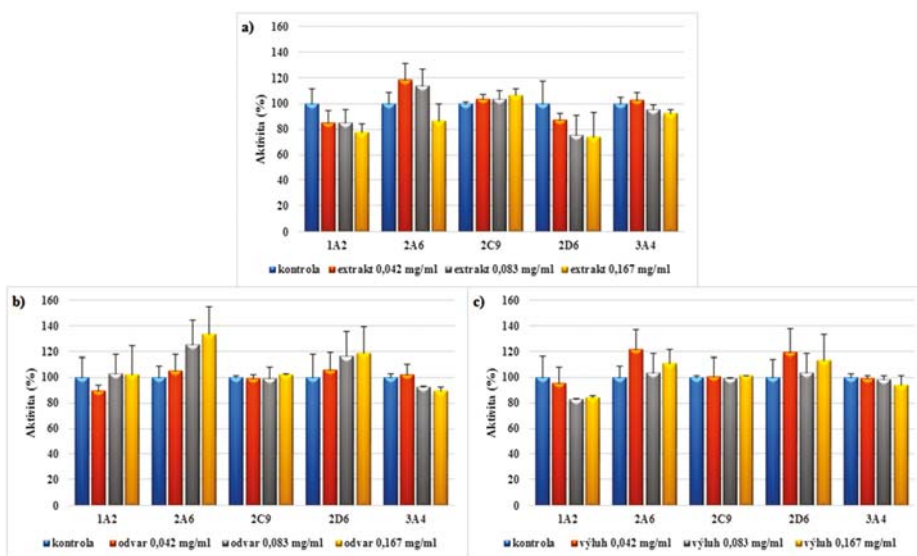
Statistická analýza dat

Výsledky byly podrobeny statistické analýze za použití Studentova t-testu na hladině významnosti 0,05. Analýza byla provedena pomocí programů Microsoft Excel a Statistica 12 (Systat Software, San Jose, CA).

Obr. 1. Test cytotoxicity pro **a)** extrakt **b)** odvar a **c)** výluh ze zlatobýlu obecného o koncentracích 0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml. Jako kontrola byla použita destilovaná voda. Data jsou vyjádřena jako procento kontroly a představují průměr ± s. o. ze dvou experimentů. Hodnoty nejsou signifikantně ovlivněny ($p > 0.05$)



Obr. 2. Vliv **a)** extraktu, **b)** odvaru a **c)** výluhu ze zlatobýlu obecného na aktivity CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 v lidské jaterní mikrosomální frakci. Mikrozomy byly inkubovány se vzorky v různých koncentracích (0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml). Aktivity představují průměr ± s. o. ze dvou nezávislých experimentů prováděných v duplikátech. Jako kontrola byla použita destilovaná voda. Data jsou vyjádřena jako procento kontroly. Hodnoty nejsou signifikantně ovlivněny ($p > 0.05$).



Výsledky

K ověření možného efektu látek přítomných ve zlatobýlu obecném na nejvýznamnější formy CYP byly použity dva přístupy „in vitro“. První z nich využil primární kultury lidských hepatocytů pro sledování změny exprese a aktivity studovaných enzymů. Při druhém přístupu byla použita ke zjišťování inhibice enzymů lidská jaterní mikrosomální frakce.

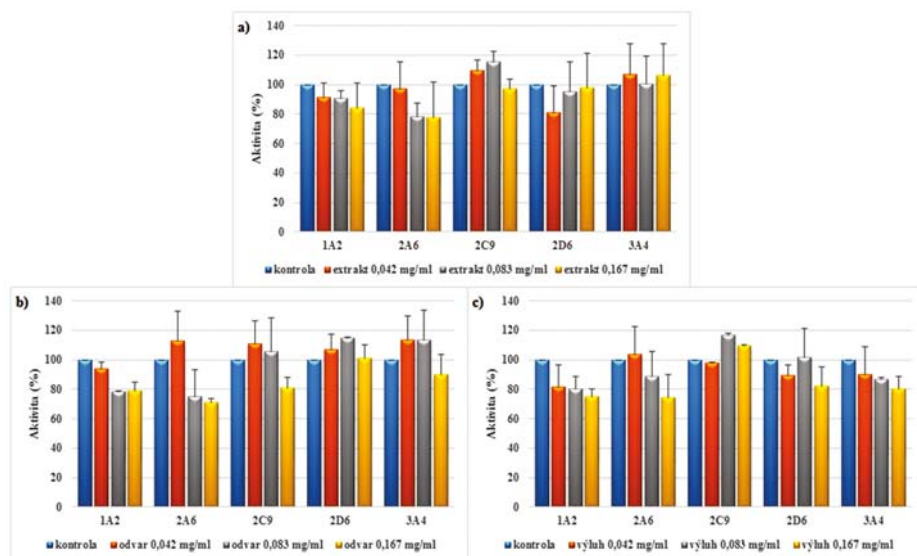
Prvním krokem při práci s primárními kulturami lidských hepatocytů bylo stanovení cytotoxicity použitých vzorků zlatobýlu MTT testem. Z výsledků testu vyplývá, že přípravky obsahující zlatobýl ve zvolených koncentracích

nejsou toxické, a proto mohly být použity pro naše experimenty (obr. 1).

Vliv extraktu, odvaru a výluhu ze zlatobýlu obecného na aktivity CYP v lidské jaterní mikrosomální frakci

V lidské jaterní mikrosomální frakci byly stanoveny aktivity vybraných CYP s využitím jejich specifických substrátů. Efekt testovaných vzorků na jednotlivé enzymy byl kvantifikován pomocí HPLC. Výsledky znázorněné na obr. 2 ukazují, že aktivity enzymů CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9,

Obr. 3. Vliv **a)** extraktu, **b)** odvaru a **c)** výluhu ze zlatobýlu obecného na aktivity CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 na primární kultury lidských hepatocytů. Primární kultury lidských hepatocytů byly inkubovány 24 h se vzorky zlatobýlu v různých koncentracích (0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml). Ostatní data jsou stejná jako u obr. 2. Hodnoty nejsou signifikantně ovlivněny ($p > 0,05$)



CYP2D6 a CYP3A4 po aplikaci testovaných vzorků nevykazovaly signifikantní změny, a to ve všech studovaných koncentracích.

Vliv extraktu, odvaru a výluhu ze zlatobýlu obecného na aktivity a exprese CYP v primárních kulturách lidských hepatocytů

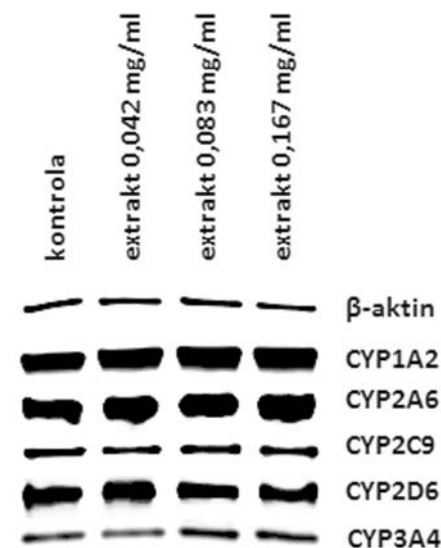
Komplexnějším „in vitro“ systémem jsou primární kultury lidských hepatocytů. Pro ověření změny exprese byly buňky inkubovány s různými koncentracemi vzorků zlatobýlu (0,042 mg/ml; 0,083 mg/ml a 0,167 mg/ml) po dobu 24 h. Po této době byly do média přidány specifické substráty pro stanovení aktivit jednotlivých enzymů. Ovlivnění aktivit CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 je graficky znázorněno na obr. 3. Získané výsledky ukazují, že po aplikaci vzorků zlatobýlu ve všech vybraných koncentracích nedochází v lidských hepatocytech k signifikantním změnám aktivit enzymů CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4. Data získaná měřením enzymových aktivit v primární kultuře lidských hepatocytů byla v souladu s výsledky obdrženy při sledování změn exprese proteinů metodou Western blottingu. Ani zde nebyly pozorovány signifikantní změny v hladinách studovaných CYP (obr. 4).

Diskuze

V poslední době neustále roste poptávka po bylinných přípravcích a doplňcích stravy, zejména v souvislosti s rozšiřováním alternativ-

ních a doplňkových přípravků na celém světě. S rostoucím výskytem těchto přípravků roste také současné užívání léčiv (19, 20). Bylinné čaje se používají jako potravinové doplňky, tonikum, ochrana proti onemocnění, ale také s cílem přispět k léčbě nemocí (21). Zlatobýl obecný, pampeliška lékařská a další rostliny jsou tradičně používány pro svoje diuretické účinky. Pampeliška lékařská (*Taraxacum officinale*; resp. *Taraxacum* sect. *Ruderalia*) stejně jako zlatobýl obecný (*Solidaginis virgaureae herba*) byla široce užívána jako diuretikum v tradiční medicíně, ale také v moderní fytoterapii. Bylo zjištěno, že etanolicý extrakt z pampelišky lékařské zvyšuje frekvenci močení (22). Studie s potkaními jaterními mikrozomy zjistila, že pampeliškový čaj ovlivňuje aktivitu některých biotransformačních enzymů I. fáze, zejména snižuje aktivitu CYP1A2 a CYP2E1 (21). Je skutečností, že petržel zahradní (*Petroselinum crispum*), používaný v lidové medicíně, se užívá jako přípravek pro různá onemocnění; má rovněž vlastnosti silného diuretika (23). Experiment „in vivo“ na myších, kterým byla podávána šťáva z petržele, ukázal statisticky významný pokles v obsahu CYP v jaterních mikrozomech v porovnání s kontrolou (24). Zelený čaj je velmi oblíbený nápoj a extrakty ze zeleného čaje jsou populárními složkami potravních doplňků (25). Ukázalo se, že je však třeba sledovat konzumaci zeleného čaje a některých léčiv vzhledem k jeho diuretickému účinku (26). Ve studii (25) bylo právě zjištěno, že nízké dávky extraktu ze zeleného čaje ovlivnily u myši

Obr. 4. Reprezentativní Western bloty lidských jaterních enzymů CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 po expozici primárních kultur lidských hepatocytů (LH64) extraktem ze zlatobýlu obecného. β -aktin byl použit jako kontrola aplikace vzorků



aktivity jaterních biotransformačních enzymů pouze mírně. Nicméně, nadměrná konzumace extraktu ze zeleného čaje naopak signifikantně zvýšila jejich enzymové aktivity (25). Studie, která se zabývala vlivem různých rostlinných léčivých přípravků nebo doplňků stravy na potenciální indukci exprese mRNA *Cyp1a2* a *Cyp3a4* zjistila sice slabou, ale signifikantní indukci genu *Cyp3a4* extraktem ze zlatobýlu obecného u LS180 buněk (buňky lidského karcinomu tlustého střeva) (27). Nicméně, v tomto případě může docházet k alterovanému mechanismu regulace exprese biotransformačních enzymů zodpovědného za indukci exprese genu *Cyp3a4* u LS180 buněk oproti nenádorovým primárním kulturám lidských hepatocytů použitých v naší studii.

Infekce močových cest je nejběžnějším bakteriálním onemocněním, které se vyskytuje u člověka (28). Bylinné přípravky, které mají diuretické vlastnosti, by však mohly ovlivňovat aktivitu biotransformačních enzymů a tím i farmakokinetiku a účinnost léčiv. Z tohoto důvodu byla provedena tato studie sledující, zda zlatobýl obecný, který je kromě jiného jednou ze složek přípravku Urinal Akut, také ovlivňuje vlastnosti enzymů metabolizujících léčiva. V literatuře se uvádí, že zlatobýl by neměli užívat pacienti, kteří trpí alergií na tuto přírodní látku a pacienti se selháním ledvin, i když je jinak považován za bezpečný. Dále je popsáno, že užívání zlatobýlu, i krátkodobě, by se měly vyhnout těhotné a kojící matky (10).

Naše studie se zabývala ovlivněním aktivit CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 přípravky zlatobýlu obecného. Výsledky získané s mikrozomální frakcí jaterního homogenátu mohou odpovédět na otázku, zda jsou aktivity jaterních CYP ovlivněny přípravky zlatobýlu; studie s lidskými hepatocyty by mohla naznačit možnou indukci či inhibici tvorby CYP v lidských játrech. Z výsledků vyplývá, že zlatobýl obecný

signifikantně neovlivňuje enzymové aktivity v mikrozomální frakci ani v primárních kulturách lidských hepatocytů. Rovněž exprese proteinů odpovídající studovaným formám CYP v hepatocytech potvrzuje, že ke změnám hladin těchto proteinů za daných experimentálních podmínek nedochází. Lze tedy usuzovat na to, že užívání extraktu, odvaru či výluhu ze zlatobýlu obecného pravděpodobně signifikantně neovlivňuje

metabolizmus současně podávaných léčiv za účasti studovaných CYP, což je pro doplňky stravy výhodou.

Poděkování:

Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury České republiky (grant č. P303/12/G163) a vnitřního studentského grantu Univerzity Palackého (LF_2016_012).

LITERATURA

- Kalemba D. Constituents of the essential oil of *Solidago virgaurea* L. *Flavour Fragr J* 1998; 13(6): 373–376.
- Dobjanschi L, Antonescu A, Zdrinca M, et al. HPLC-MS analysis of flavonoids obtained from *Solidago* sp. (Asteraceae). *Analele Universitatii din Oradea, Fascicula: Protectia Mediului* 2012; 19: 75–79.
- Thiem B, Wesolowska M, Skrzypczak L, Budzianowski J. Phenolic compounds in two *Solidago* L. species from in vitro culture. *Acta Pol Pharm* 2001; 58(4): 277–281.
- Apáti P, Szentmihályi K, Kristó ST, et al. Herbal remedies of *Solidago*-correlation of phytochemical characteristics and antioxidative properties. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 32(4–5): 1045–1053.
- Jiang T, Huang BK, Qin LP. A survey of chemical and pharmacological studies on *Solidago*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2006; 4(4): 430–435.
- Demir H, Acik L, Bali EB, Koc LY, Kaynak G. Antioxidant and antimicrobial activities of *Solidago virgaurea* extracts. *Afr J Biotechnol* 2009; 8(2): 274–279.
- Szymura M, Szymura TH. Soil preferences and morphological diversity of goldenrods (*Solidago* L.) from south-western Poland. *Acta Soc Bot Pol* 2013; 82(2): 107–115.
- Pyšek P, Danihelka J, Sádlo J, et al. Catalogue of alien plants of the Czech Republic (2nd edition): checklist update, taxonomic diversity and invasion patterns. *Preslia* 2012; 84: 155–255.
- Český Lékopis 2009, *Solidaginis virgaureae herba* (Nař zlatobýlu obecného) 6.0:1893 (díl 3, str. 3153–3154). Grada, Praha 2009.
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol* 2002; 20(5): 285–293.
- Ghose R. Clinical consequences of altered drug disposition in obesity. *J Clin Trials* 2012; 1: e107.
- Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(5–6): 737–747.
- Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol* 2008; 82(10): 667–715.
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35(5): 361–390.
- Phillips IR, Shephard EA, Ortiz de Montellano PR, eds. *Cytochrome P450 protocols*. 3rd ed. New York, NY: Springer Science + Business Media, 2013: 987.
- Pichard L, Gillet G, Fabre I, et al. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450IIIa as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos* 1990; 18(5): 711–719.
- Sieuwerds AM, Klijn JG, Peters HA, Foekens JA. The MTT tetrazolium salt assay scrutinized: how to use this assay reliably to measure metabolic activity of cell cultures in vitro for the assessment of growth characteristics, IC50-values and cell survival. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33(11): 813–823.
- Chang TK, Waxman DJ. Catalytic assays for human cytochrome P450: an introduction. *Methods Mol Biol* 2006; 320: 73–83.
- Ohnishi N, Yokoyama T. Interactions between medicines and functional foods or dietary supplements. *Keio J Med* 2004; 53(3): 137–150.
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2013; 4: 177.
- Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(10): 1323–1329.
- Clare BA, Conroy RS, Spelman K. The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale* folium over a single day. *J Altern Complement Med* 2009; 15(8): 929–934.
- Kreydiyyeh SI, Usta J. Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *J Ethnopharmacol* 2002; 79(3): 353–357.
- Jakovljevic V, Raskovic A, Popovic M, Sabo J. The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2002; 27(3): 153–156.
- Matoušková P, Bártíková H, Boušová I, et al. Effect of defined green tea extract in various dosage schemes on drug-metabolizing enzymes in mice in vivo. *J Funct Foods* 2014; 10: 327–335.
- Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishiqaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin Med* 2010; 5(13): 1–9.
- Brandin H, Viitanen E, Myrberg O, Arvidsson AK. Effects of herbal medicinal products and food supplements on induction of CYP1A2, CYP3A4 and MDR1 in human colon carcinoma cell line LS180. *Phytother Res* 2007; 21(3): 239–244.
- Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infections. *Clin Microbiol Newsletter* 2002; 24(18): 135–140.

Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Časť 1: Od maximalizácie k optimalizácii pri liečbe inhalačnými bronchodilatanciami

Monika Laššánová¹, Štefan Laššán², Jana Tisoňová³, Peter Krištúfek⁴

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

²Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

⁴Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je chronické, komplexné a heterogénne pľúcne ochorenie so vzrastajúcou chorobnosťou a úmrtnosťou nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Napriek publikáciám indikujúcim celosvetovo vzostup úmrtnosti na CHOCHP sa v ostatných rokoch objavili práce, v ktorých je dokumentovaný priaznivý trend klesajúcej mortality v dôsledku CHOCHP v rôznych krajinách sveta. Jedným z hlavných dôvodov znižovania mortality pri CHOCHP je efektívna farmakoterapia, ktorá má predovšetkým efekt, ak je zahájená v skorých štádiách ochorenia. Základ súčasného farmakologického prístupu v manažmente CHOCHP predstavujú inhalačné bronchodilatanciá, a to dlhodobopôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA) a dlhodobopôsobiaci agonisti β_2 -adrenergických receptorov. Obe skupiny bronchodilatátorov opakovane preukázali zlepšenie pľúcnych funkcií, patientskych ukazovateľov, ako aj zníženie výskytu akútneho exacerbácií. Hoci maximalizácia bronchodilatácie zostáva hlavným cieľom, v súčasnosti inovatívne prístupy sú založené na optimalizácii farmakoterapie s priaznivým pomerom účinnosť – bezpečnosť. Súčasný trendy reprezentuje duálna liečba LAMA a LABA vo fixnej kombinácii, dávkovací režim zodpovedajúci individuálnym potrebám pacienta a použitie duálnej liečby v nižších dávkach. Ďalším prístupom ako dosiahnuť zlepšenie pľúcnych funkcií môže byť vývoj bifunkčných molekúl MABA (lieky súčasne sa viažu na muskarínové aj β_2 -adrenergické receptory), ktoré sú určené na užívanie jedenkrát denne.

Kľúčové slová: chronická obštrukčná choroba pľúc, CHOCHP, dlhodobopôsobiaci inhalační anticholinergiká, LAMA, dlhodobopôsobiaci β_2 -sympatomimetiká, LABA, bifunkčné molekuly MABA, optimalizácia bronchodilatácie.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic, complex and heterogeneous respiratory disorder with increasing morbidity and mortality worldwide and in European population, too. However, despite concordant publications indicating an increase in the number of deaths due to COPD worldwide, in the past few years several publications have reported decreases and downward projections of COPD mortality rates in various countries.

One of the main reasons of mortality reduction for COPD is an effective pharmacological treatment, especially when administered in the early stages of the disease. The cornerstone of the current pharmacological approach in the COPD management are inhaled bronchodilators, long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) and long-acting β_2 -adrenoceptor agonists (LABA). Both drug classes repeatedly demonstrated improvement in measures of lung functions, patient-related outcomes and reduc-

Korespondenční adresa autora: MUDr. Monika Laššánová, PhD., monika.lassanova@fmed.uniba.sk
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 16–21
Článok prijat redakci: 7. 3. 2016
Článok prijat k publikaci: 4. 4. 2016

tion of the rate of acute exacerbations. Although the maximalization of the bronchodilation remains the key goal, nowadays an innovative approach based on the optimalization with well-balanced efficacy-safety ratio is gaining ground. Dual combination of LAMA with LABA, using lower doses inhaled bronchodilators within a fixed combination or dosing regimens according to the individual patient's demand represent promising trends. Another approach in order to achieve improvement in lung functions could be in the development of bifunctional molecules – dual acting MABAs (drug which is simultaneous binding to muscarinic and β_2 -adrenoceptor) suitable for once-a-day treatment which we discuss in this review.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic receptor antagonists, LAMA, long-acting β_2 -adrenoceptor agonists, LABA, bifunctional molecules MABA, optimalization of bronchodilation.

Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) v súčasnosti predstavuje jednu z najčastejších príčin úmrtnosti nielen svetovej, ale aj európskej populácie. Podľa štatistických údajov Európskej únie (EÚ) zapríčinili respiračné ochorenia v roku 2012 viac ako 13 % z celkového počtu úmrtí. Spomedzi 670 tisíc prípadov pripadalo až 24 % na CHOCHP a príbuzné chorobné jednotky. V Slovenskej a v Českej republike dosahoval tento podiel približne 1/5 (20,7 % respektíve 21,5 %) (1). Napriek týmto hrozivým číslam pozorovať od polovice 90-tych rokov uplynulého storočia pozitívny trend klesajúcej mortality v dôsledku CHOCHP, hoci pretrvávajú značné rozdiely medzi jednotlivými krajinami. V období 1994 až 2010 sa v EÚ takmer lineárne znižovala mortalita u mužov z 90,07/100 000 v roku 1994 na 61,33/100 000 v roku 2010, čo predstavuje štatisticky signifikantný 2,56 %-ný pokles ročnej miery mortality štandardizovanej na vek. Keďže u žien došlo len k minimálnemu poklesu mortality z 26,99/100 000 v roku 1994 na 25,15/100 000 v roku 2010 (0,76 %-ný pokles ročnej miery mortality štandardizovanej na vek), rozdiely v vplyve CHOCHP na obidve pohlavia sa postupne vyrovnávajú. Žiaľ, vývoj v Českej a v Slovenskej republike nekopíroval celkový trend v EÚ. V uvedenom 15-ročnom období na Slovensku vzrástla mortalita u mužov z 0,27/100 000 na 0,88/100 000 a u žien z 0,23/100 000 na 0,59/100 000 (zodpovedajúce údaje pre Česko u mužov z 0,67/100 000 na 0,80/100 000 a u žien z 0,68/100 000 na 0,82/100 000) (2). Tento priaznivý trend v znižovaní vplyvu CHOCHP na úmrtnosť populácie v EÚ má viaceré dôvody. Jedným z nich je zrejme aj zvýšená pozornosť venovaná účinnej a včasnej farmakologickej liečbe ochorenia. Od roku 2000 vstúpilo do klinickej praxe viacero liekových skupín v oblasti bronchodilátnej i protizápalovej liečby CHOCHP. Široké nasa-

denie účinných (predovšetkým inhalačných) liekov a ich dostupnosť pre *de facto* celú populáciu pacientov s CHOCHP dokumentujú napríklad údaje zo Švédska za obdobie 1999–2009. Podiel pacientov liečených modernými farmakami zo skupiny dlhodobopôsobiacich inhalačných anticholinergík (LAMA) a fixných kombinácií dlhodobopôsobiacich inhalačných β_2 -sympatomimetík s inhalačnými kortikoidmi (LABA/ICS) narástol z 0 % na 36 % respektíve 37 %. Súčasne klesol počet vážnych komplikácií ochorenia: exacerbácií z 3,0 na 1,3 a hospitalizácií v dôsledku CHOCHP z 1,02 na 0,2/pacient/rok (3). Synchronne sa vyvíjala aj mortalita, ktorej trend patrila vo Švédsku k najpriaznivejším v EÚ (2).

Význam farmakoterapie v manažmente CHOCHP nielenže neustále rastie, ale silnejú snahy o personalizáciu liečby odzrkadľujúcu maximálny prospech, ktorý môžu získať pacienti v jednotlivých endotypoch, či v klinických fenotypoch, komplexného heterogénneho ochorenia, akým CHOCHP je. V našom prehľade článku sa budeme venovať aktuálnym, klinicky relevantným otázkam reflektujúcim najnovšie trendy v oblasti farmakoterapie tohto ochorenia.

Monoterapia verus duálna bronchodilátaná liečba

Vo farmakologickej liečbe CHOCHP zohrávajú kľúčovú úlohu inhalačné dlhodobopôsobiace bronchodilanciá. Zástupcovia dvoch hlavných liekových skupín LAMA a LABA preukázali v množstve klinických štúdií svoju účinnosť v zlepšovaní pľúcnych funkcií (zmiernenie obštrukčnej ventilačnej poruchy, statickej i dynamickej pľúcnej hyperinflácie) i záťažovej kapacity. LABA aj LAMA zmierňujú symptómy, znižujú výskyt exacerbácií a vytvárajú podmienky na zvýšenie fyzickej aktivity pacientov s CHOCHP (4). Duálna liečba, čiže kombinácia LABA a LAMA (najlepšie v jednom inhalačnom systéme), po-

skytuje oproti liečbe monokomponentmi zlepšenie vo všetkých sledovaných ukazovateľoch (5, 6, 7, 8). Aktuálne poznatky a trendy v oblasti duálnej bronchodilátnej liečby sme podrobnejšie rozobrali v predchádzajúcom vydaní tohto odborného časopisu (9). Najväčší prospech pri súčasnom užívaní LAMA a LABA pozorujeme pri pľúcnych funkciách, kde sa uplatňuje synergický alebo aditívny efekt obidvoch zložiek (10). Na druhej strane, vplyv na frekvenciu exacerbácií a tzv. patientské ukazovatele (symptómové skóre, spotreba záchrannej liečby a pod.) zatiaľ celkom nespĺnil očakávania.

CHOCHP je chronické progresívne ochorenie, a preto je snaha o modifikáciu priebehu dôležitým cieľom liečby. Napriek kľúčovému postaveniu v rámci farmakologického manažmentu v súčasnosti nezaraďujeme inhalačnú bronchodilátanú liečbu k tzv. CHOCHP-modifikujúcim intervenciám. Hoci sa v nedávnej minulosti objavili určité priaznivé signály v oblasti spomalenia dlhodobého poklesu pľúcnych funkcií, až duálna bronchodilátaná liečba naznačuje, že môže byť relevantným prínosom. To znamená, že má potenciál na ovplyvnenie rôznych aspektov prirodzeného priebehu ochorenia. O tom svedčia skúsenosti so včasnou liečbou u pacientov zaradených do štúdie UPLIFT (u pacientov mladších ako 50 rokov a u pacientov bez predchádzajúcej pravidelnej liečby) (11), analýza dát z klinického programu s fixnou kombináciou tiotropium/olodaterol (12), ako aj prospech vyjadrený pomocou kompozitného ukazovateľa klinicky významnej deteriorácie ochorenia pri liečbe fixnou kombináciou umeklidínium/vilanterol (13). V blízkej budúcnosti preto očakávame špecificky zamerané klinické štúdie sledujúce vývoj ochorenia pri dlhodobom užívaní duálnej bronchodilátnej liečby. Prehľad momentálne dostupných dlhodobopôsobiacich inhalačných bronchodilancií a ich kombinácií na liečbu CHOCHP uvádzame v tabuľke 1.

Dvakrát verzus jedenkrát denne

Výskyt symptómov, najmä dýchavice, pri fyzickej námahe je prirodzeným následkom patofyziologických zmien sprevádzajúcich CHOCHP. Symptómy však pacientov s CHOCHP prenasledujú aj v zdanlivo menej zaťažujúcich úsekoch – v noci, respektíve ráno po prebudení a pri štarte bežných aktivít. Viacerí poprední odborníci sa zhodujú na tom, že nočné a skoré ranné symptómy sú problémom, ktorému sa treba intenzívne v manažmente CHOCHP venovať. Diurnálna variabilita symptómov (predovšetkým dýchavice) je jedným z perspektívnych ukazovateľov závažnosti ochorenia, pretože zvyšuje riziko nepriaznivého priebehu a prognózy CHOCHP (14). Jednou z možností ako potlačiť 24-hodinovú variabilitu tonusu dýchacích ciest a tým aj variabilitu symptómov, je použitie dlhodobopôsobiacich inhalačných bronchodilatancií s čo najvyrovnannejším účinkom počas celého dávkovacieho obdobia. Súčasný trend vedie k vývoju liečiv s rýchlym nástupom a s 24-hodinovým pretrvávaním účinku v skupinách LAMA i LABA. Vďaka tomu možno dosiahnuť najvyššiu mieru bronchodilatácie (AUC_{0-24h} pre FEV_1 – plocha pod krivkou pri 24-hodinovom sériovom meraní objemu úsilného výdychu za 1. sekundu) a tým „farmakologický stenting“, „farmakologickú volum-redukciu“ a zníženie oscilácie tonusu dýchacích ciest (15). V bežnej každodennej praxi však ani moderné tzv. ultra-LABA a LAMA nespĺňajú u každého pacienta predpoklady z hľadiska ich spoľahlivej účinnosti počas celého dávkovacieho intervalu. Keďže CHOCHP je ochorením, pri ktorom sa symptómy často vyskytujú počas celých 24 hodín (16), minimálne pre časť pacientov je inhalačná liečba podávaná dvakrát denne lepšou alternatívou (17). Ako ukazujú skúsenosti z klinického programu s akliidíniom (LAMA s 12-hodinovým účinkom) existuje nemalá skupina symptomatických pacientov, ktorí majú prospech z ďalšieho vrcholu a násled-

ného zlepšenia bronchodilatačného účinku v nočných a v skorých ranných hodinách vďaka užitiu večernej dávky lieku (18, 19, 20). Ďalším prirodzeným krokom bol vývoj fixnej kombinácie LAMA a LABA dávkovanej dvakrát denne. Štúdia ACLIFORM porovnávajúca liečbu fixnou kombináciou akliidíniom/formoterol s liečbou monokomponentmi a placebom potvrdila, že vďaka duálnej bronchodilatácii môžu zo zmiernenia symptómov profitovať pacienti počas celých 24 hodín ešte viac, než pri monoterapii akliidíniom. Duálna liečba znížila výskyt skorých ranných príznakov o 17,7 % (oproti 10,2 % pri akliidíniom), denných príznakov o 21,6 % (oproti 13,2 % pri akliidíniom) a nočných príznakov dokonca o 25,2 % (oproti 14,7 % pri akliidíniom) (21). Podobné liečebné výsledky sa podarilo preukázať aj v širšej, poolovanej populácii pacientov v klinických štúdiách fázy III. (22). Fixná kombinácia akliidíniom/formoterol je momentálne jediným prípravkom zo skupiny duálnych bronchodilatancií s klinicky dokázanou účinnosťou pri ovplyvnení konkrétneho klinického cieľa – variability symptómov predovšetkým v noci a v skorých ranných hodinách (23).

Potenciálnou nevýhodou inhalačnej liečby dávkovanej dvakrát denne oproti liečbe dávkovanej len jedenkrát denne môže byť nižšia miera adherencie. Adherencia k liečbe je u symptomatických ochorení podmienená celým radom faktorov, pričom frekvencia dávkovania zohráva minoritnú úlohu. Pacienti s CHOCHP sú adherentní vtedy, ak majú dôveru a pozitívnu skúsenosť s odporúčanou liečbou. To na jednej strane znamená vnímanie zlepšenia kontroly ochorenia, na druhej strane však aj riziká deteriorácie, ktoré môžu pri nedodržaní liečebného režimu nastať (24). V prípade cieľovej skupiny pacientov s 24-hodinovou návštevnosťou symptómov sú preto obavy z nižšej miery adherencie vo väčšine prípadov neopodstatnené. Ukazuje sa, že použitie bronchodilatancií s dávkovaním dvakrát denne má stále svoje miesto v terapeutickom armamentáriu CHOCHP a môže byť efektívnu

stratégiou v manažmente pacientov s vysokou frekvenciou a variabilitou symptómov (25).

Optimalizácia verzus maximalizácia bronchodilatačného účinku

Všeobecne prevláda názor, že maximalizácia bronchodilatácie je imperatívom v liečbe CHOCHP. Duálna bronchodilatačná liečba využívajúca kombináciu LAMA s LABA je najefektívnejšou možnosťou, ako dosiahnuť u pacientov s CHOCHP najlepšie individuálne zlepšenie pľúcnych funkcií. Pri indikácii duálnej liečby však narážame minimálne na tri nezodpovedané okruhy otázok: **1.** Je pre pacienta vhodnejšie dávkovanie jeden alebo dvakrát denne? **2.** Akým podielom prispievajú jednotlivé monokomponenty k účinnosti duálneho bronchodilatancia? **3.** Má dávka LAMA a LABA v spoločnom inhalačnom systéme zodpovedať dávke schválenej na monoterapiu? Je možné vďaka kombinácii a pozitívnej liekovej interakcii LAMA s LABA dosiahnuť ekvivalentné liečebné výsledky aj pri nižších dávkach v rámci duálneho prípravku v porovnaní s vyššími dávkami používanými pri monoterapii?

1. Otázke dávkovania jeden verzus dvakrát denne s ohľadom na ovplyvnenie diurnálnej variability symptómov sme sa venovali v samostatnom odstavci tohto prehľadu. Všeobecne platí, že pokiaľ sa preukáže porovnateľné zlepšenie pľúcnych funkcií pri rovnakej celkovej dávke lieku pri dávkovaní jeden alebo dvakrát denne, je na výrobcovi lieku, aby určil dávkovací interval pre klinickú prax. Niekedy druhá dávka lieku podávaná po 12 hodinách zabezpečí lepšiu mieru bronchodilatácie v období od 12. do 24. hodiny (plocha pod krivkou pri sériovom meraní FEV_1). Inokedy môže prispieť ku priaznivejšiemu bezpečnostnému profilu, pri ktorom je pacient vystavený menšej vrcholovej koncentrácii lieku kvôli rozdeleniu celkovej dennej dávky.

Tab. 1. Inhalačné dlhodobopôsobiace bronchodilatanciá a ich fixné kombinácie v liečbe CHOCHP

Lieková skupina	LAMA	LABA	Fixná kombinácia LAMA+LABA	Fixná kombinácia LABA+ICS
S 12-hodinovým účinkom	Akliidíniom	Formoterol Salmeterol	Akliidíniom/Formoterol	Formoterol/Budezonid Salmeterol/Flutikazón-propionát
S 24-hodinovým účinkom	Tiotrópium Glykopyrónium Umeklidíniom	Indakaterol Vilanterol* Olodaterol	Tiotrópium/Olodaterol Glykopyrónium/Indakaterol Umeklidíniom/Vilanterol	Vilanterol/Flutikazón-furoát

*nie je dostupný vo forme monoterapie, len vo fixných kombináciách

LAMA – dlhodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy

2. Interakcia medzi farmakami vstupujúcimi do sympatikovej a parasympatikovej regulácie tonusu dýchacích ciest je fascinujúcim príkladom, ako sa teoretické predpoklady o aditívnom/synergickom účinku dvoch liekov pri vzájomnej kombinácii premietajú do klinicky významného prospechu pre pacienta. Muskarínové receptory (a tým aj dominujúci vplyv parasympatika) sú lokalizované predovšetkým vo veľkých dýchacích cestách, kým β_2 -receptory sympatika skôr na periférii bronchiálneho stromu. Preto, ak chceme dosiahnuť „otvorenie“ celého bronchiálneho stromu, je najvhodnejšou cestou práve použitie kombinácie β_2 -sympatomimetika s anticholínerygom. Ďalším dôležitým argumentom podporujúcim predpoklad ekvivalentného podielu oboch zložiek pri duálnej bronchodilatačnej liečbe je prevaha sympatikového tonusu dýchacích ciest cez deň, pokiaľ parasympatikový tonus je rozhodujúcim počas noci. A nakoniec, existujú viaceré úrovne vzájomnej interakcie medzi obidvomi systémami s rozhodujúcim miestom v oblasti postgangliového nervového zakončenia parasympatika na nervosvalovej platničke bronchiálneho hladkého svalu (26). Prostredníctvom stimulácie β_2 -receptorov lokalizovaných v presynaptickej oblasti dochádza k hyperpolarizácii membrány a tým k blokade uvoľnenia acetylcholínu – neuromediátora parasympatikového nervového zakončenia. Takto β_2 -sympatomimetikum prispieva k posilneniu účinku anticholíneryga (27). Podiel LABA a LAMA na účinku fixnej kombinácie je teda zrejme porovnateľný a v ich vzájomnej interakcii sa uplatňuje skôr aditívny než synergický efekt. Na druhej strane, liečivá môžu pôsobiť aditívne alebo synergicky v rôznych časových úsekoch od podania a veľa závisí aj od konkrétnej dávky konkrétneho lieku v celom rade izoeftívnych koncentrácií špecifických pre každý jednotlivý liek (28, 29). Z klinického pohľadu je takáto vzájomná pozitívna interakcia pri liečbe LAMA s LABA výhodná nielen z kvantitatívneho, ale aj z kvalitatívneho hľadiska odpovede na liečbu u individuálneho pacienta. Existujú podskupiny pacientov s CHOCHP, ktorí priaznivejšie reagujú na bronchodilatačný účinok anticholínerygík, iní majú väčší prospech

z liečby β_2 -sympatomimetikami. Problémom v klinickej praxi sú tzv. non-respondéri, ktorí vykazujú po podaní oboch skupín bronchodilatancií len minimálne zlepšenie pľúcnych funkcií. Pre túto skupinu pacientov sa ako najvhodnejšia javí duálna liečba LAMA s LABA, pri ktorej nárast FEV₁ oproti monokomponentom dokonca spĺňa kritériá synergického účinku (30).

3. Použitie nižších terapeutických dávok pri kombinácii dvoch alebo viacerých liečiv v jednom prípravku je bežnou stratégiou využívanou pri chronických ochoreniach vyžadujúcich dlhodobú alebo doživotnú liečbu. Nižšia dávka znižuje celkovú expozíciu lieku a tým aj pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov, vzniku tolerancie alebo rezistencie na terapeutický účinok lieku (29). Aj v prípade CHOCHP sa začínajú objavovať názory podporujúce koncept optimalizácie, namiesto maximalizácie bronchodilatacie. Súčasné podávanie LAMA a LABA už v nízkych dávkach zlepšuje relaxáciu bronchiálneho hladkého svalu v malých aj stredne veľkých dýchacích cestách v porovnaní s podávaním každého z komponentov samostatne (31). Vyššie opísané argumenty podporujúce duálnu liečbu LAMA s LABA, otvárajú terapeutické možnosti intervencie s využitím nízkych dávok oboch zložiek. Tieto by mali viesť k optimalizácii účinku v zmysle dosiahnutia čo najpriaznivejšieho pomeru medzi klinickým účinkom a rizikom nežiaducich udalostí, ktoré by sa mohli dostaviť pri podávaní v súčasnosti schválených dávok na liečbu CHOCHP. V optimálnom prípade by sa malo dávkovanie LAMA a LABA v ich fixnej kombinácii znížiť na najnižšiu účinnú dávku, ktorá ešte zabezpečí synergický efekt (26). Prvými štúdiami cieľovými na overenie účinnosti a bezpečnosti pri duálnej liečbe LAMA s LABA nižšími dávkami boli replikované štúdie FLIGHT a FLIGHT 2. Išlo o 12-týždňové dvojito zaslepené klinické štúdie s paralelnými skupinami, ktoré porovnávali liečbu fixnou kombináciou indakaterol/glykopyrónium 27,5/15,6 μ g dvakrát denne s monokomponentmi a placebom. Ukázalo sa, že indakaterol/glykopyrónium 27,5/15,6 μ g podávaný dvakrát denne bol nielenže účinnejší ako monokomponenty

(rozdiel v trough FEV₁ v 12. týždni oproti placebo 246 ml, glykopyróniu 103 ml a indakaterolu 88 ml), ale dokonca porovnateľný s výsledkami, ktoré priniesli klinické štúdie programu IGNITE, v rámci ktorých bol podávaný indakaterol/glykopyrónium jedenkrát denne v štandardnej vyššej dávke 110/50 μ g (32). Tento zaujímavý koncept je samozrejme potrebné potvrdiť v špecificky dizajnovaných klinických štúdiách, ktoré by overili stratégiu štartovacej liečby nižšími dávkami s možnosťou ich eskalácie pri strate klinickej kontroly respektíve deeskalácie po jej dosiahnutí.

Bifunkcionálne molekuly (MABA) – nová skupina inhalačných bronchodilatancií pre CHOCHP

Úplne nový prístup cielený na bronchodilatáciu pri ovplyvnení sympatikovej a parasympatikovej regulácie tonusu dýchacích ciest predstavuje vývoj bifunkcionálnych molekúl – MABA. Molekula týchto inhalačných bronchodilatancií s 24-hodinovým účinkom vykazuje agonistický účinok na β_2 -adrenoreceptory a súčasne plní úlohu muskarínového antagonistu. Výhoda MABA spočíva v tom, že zabezpečia duálny bronchodilatačný účinok pomocou jedinej molekuly, s jediným farmakokinetickým profilom a bez potenciálnych nevýhod sprevádzajúcich duálnu kombináciu LAMA + LABA (liekové interakcie, problémy pri farmaceutickej príprave a výrobe inhalačného systému pre viac ako jeden liek) (10). Ako ukazujú klinické skúsenosti s prvým nádejným zástupcom tejto liekovej skupiny GSK961081, bronchodilatačný účinok je podobný ako pri duálnej liečbe LAMA s LABA. V malej, 14-dňovej klinickej štúdii s prekríženým dizajnom u 50 pacientov so stredne ťažkou CHOCHP, preukázal GSK961081 porovnateľné zlepšenie pľúcnych funkcií ako tiotropium so salmeterolom. Liečba MABA bola všeobecne dobre tolerovaná a nepriniesla žiadne neočakávané bezpečnostné signály (33). Väčšia, dvojito zaslepená, double-dummy, 4-týždňová klinická štúdia s paralelnými skupinami sledovala efekt liečby GSK961081v porovnaní so salmeterolom a s placebom u 436 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP. Liečba GSK961081 v optimálnom dávkovaní 400 μ g jedenkrát

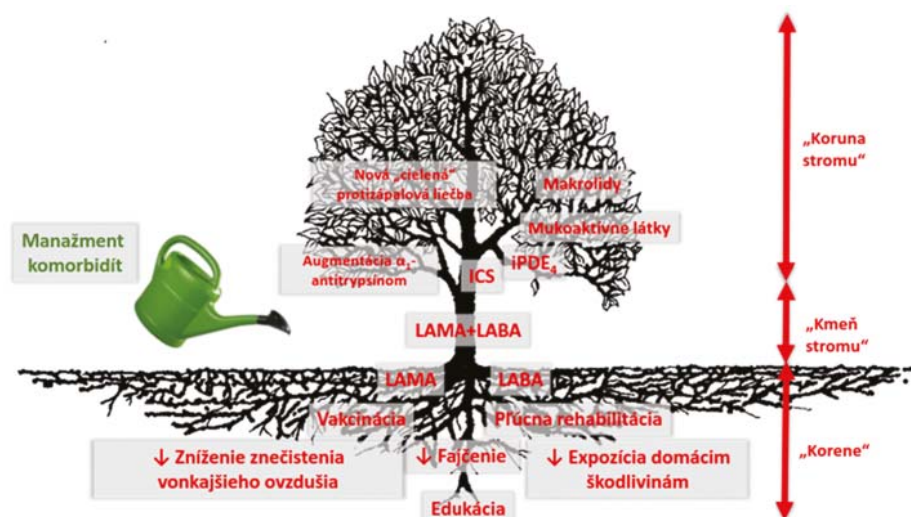
Obr. 1. „Strom CHOCHP“ ako zjednodušený náhľad na súčasné postavenie jednotlivých intervencií a budúcich trendov v manažmente CHOCHP (vlastná schéma autorov)

Korene sú základom pre každý strom, zabezpečujú jeho výživu a bez nich strom nemôže existovať. Preto sem zaraďujeme všetky potrebné intervencie s overeným prospechom pre celú populáciu pacientov s CHOCHP.

Kmeň stromu je jeho najsilnejšou časťou a nesie korunu. Kmeň majú mnohé stromy podobné a plnia rovnakú funkciu. CHOCHP je u všetkých pacientov charakterizovaná obštrukciou dýchacích ciest. Preto všetci pacienti profitujú z bronchodilatačnej liečby. Najlepšie sa tejto úlohy zhostí duálna bronchodilatačná liečba LAMA + LABA.

Koruna stromu s listami je tým, čo stromy najviac odlišuje. Koruna reprezentuje klinické fenotypy CHOCHP, ktoré vyžadujú personalizáciu hlavne v oblasti protizápalovej liečby.

Manažment komorbidít je nevyhnutný na dosiahnutie úspechu pri liečbe CHOCHP, pretože komorbidity často vplyvajú na priebeh a vedú ku komplikáciám či dokonca úmrtiu pacienta s CHOCHP.



LAMA – dlhodobopôsobiacie inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiacie inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE4 – inhibitory fosfodiesterázy 4

denne viedla po 29 dňoch k nárastu troughFEV₁ o 215 ml v porovnaní s placebom a o 138 ml v porovnaní so sameterolom (v štandardnom dávkovaní 25 µg dvakrát denne). Miera zlepšenia pľúcnych funkcií bola podobná, ako pri liečbe duálnou bronchodilatačnou liečbou porovnanou s placebom alebo LABA v klinických programoch komerčne dostupných fixných kombinácií LAMA + LABA (34). GSK9081 je síce neselektívnym antagonistom muskarínových receptorov, ale vykazuje selektivitu pri agonis-

tickom účinku na β_2 verus β_1 receptory. Napriek pomerne krátkemu receptorovému polčasu, charakteristickému pre MABA, pozorujeme in-vivo 24-hodinový bronchodilatačný účinok. Takéto dlhé pretrvávanie klinicky významného účinku je pravdepodobne spôsobné retenciou lieku v mikroprostredí pľúcneho tkaniva v oblasti cieľových receptorov. Dôkazom je 2- až 3-násobne vyššia selektivita pre receptory vegetatívneho nervového systému v pľúcach oproti ostatným tkanivám v organizme (35).

LITERATÚRA

- Bourgeois V, Weber A. Causes of death in the EU in 2012. More than 670 000 persons died in the EU from respiratory diseases. Eurostat News release 153/2015 – 10. September 2015. Dostupné na: eurostat-mediasupport@ec.europa.eu
- López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in COPD in Europe, 1994–2010: a joint point regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 54–62.
- Ståhlberg B, Janson Ch, Johansson G, et al. Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Carerrespir J* 2014; 23(1): 38–45.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1484–1494.

- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* 2015; 45: 869–871.
- Celli B, Crater G, Kilbride S, et al. Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol 125/25 µg Therapy in COPD. A Randomized, Controlled Study. *Chest* 2014; 145: 981–991.
- D'Urzo A, Rennard SI, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomised, placebo-controlled AUGMENT-COPD study. *Respir Res* 2014; 15: 123–141.
- Laššán Š, Laššánová M. Mala by sa duálna bronchodilatačná liečba stať prvou voľbou vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc: *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(4): 148–152.
- Spina D. Pharmacology of novel treatments for COPD: are fixed dose combinations LABA/LAMA synergistic? *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 26634 – <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.26634>
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive

Záver

CHOCHP je síce komplexné heterogénne ochorenie, ale symptómy sprevádzajú väčšinu pacientov bez ohľadu na klinický endotyp či fenotyp. Kľúčovou liekovou skupinou v manažmente symptómov CHOCHP sú nepochybne inhalačné dlhodobopôsobiacie bronchodilatanciá. Dôraz na bronchodilataciu vedie nielen k zlepšeniu pľúcnych funkcií a tzv. patientských ukazovateľov, ale priaznivo ovplyvňuje celý ďalší priebeh ochorenia v oblasti rizika exacerbácií, spomalenia poklesu pľúcnych funkcií a zrejme aj mortality. Čoraz viac sa hromadia dôkazy podporujúce duálnu liečbu LAMA + LABA. Duálna liečba sa pravdepodobne stane nielen inicializačnou liečbou pre väčšinu pacientov s CHOCHP, ale bude predstavovať aj bezpečnú alternatívu pri deeskalácii (vysadení ICS) z dlhodobej liečby. Otvára sa aj možnosť využitia tzv. nízko-dávkovaných režimov (či už v rámci prvej voľby alebo „step-down“) a prispôbenie frekvencie dávkovania individuálnemu výskytu symptómov a farmakokinetike predpísaných bronchodilatacií. Farmaceutický vývoj smeruje, popri zvyšovaní účinnosti a bezpečnosti zástupcov súčasných tried LAMA a LABA, aj k vývoju nových skupín bronchodilatacií. Prvou skupinou, ktorá si pravdepodobne nájde uplatnenie v klinickej praxi, budú bifunkčné molekuly MABA.

Našu predstavu o postavení jednotlivých liekových skupín v multidimenzionálnom manažmente CHOCHP s ťažiskom na inhalačné bronchodilatanciá, dokumentuje koncept „Stromu CHOCHP“ (obrázok 1).

- lung disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61518-X
- Ferguson GT, Fležar M, Korn S, et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in Patients with Chronic obstructive Pulmonary Disease by Initial Disease Severity and Treatment Intensity: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2015; 32: 523–536.
- Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, et al. Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: Pooled data. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): PA1001. (Abstract)
- Crisafulli E. Predicting poor prognosis in COPD patients: looking for a lamp lit in the darkness of the night. *Eur Respir J* 2014; 43: 1560–1562.
- Beeh KM, Beier J. The Short, the Long, and the „Ultra-long“. Why Duration of Bronchodilator Action Matters in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Adv Ther* 2010; 27: 150–159.
- Miravittles M, Worth H, Soler-Cataluña JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their

relationship with patient – reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122–135.

17. Agustí A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 507–513.

18. Jones PW. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2015; 10: 677–687.

19. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD: Result from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *J COPD* 2013; 10: 511–522.

20. Marth K, Schuller E, Pohl W. Improvements in patient – reported outcomes: A prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir Med* 2015; 109: 616–624.

21. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of aclidiniumbromide/formoterolfumaratefixed-dose combinations compared with individualcomponents and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 178.

22. Miravittles M, García Gil E, Chuecos F, et al. Morning and night time symptoms in COPD and efficacy of aclidinium/

formoterol in symptomaticvs asymptomatic patients. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl 59): OA1968.

23. Matera MG, Sanduzzi A, Cazzola M. Specific role of combination aclidinium: for moterol in the treatment of COPD. *Int J COPD* 2016 ; 11: 73–79.

24. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; 63: 831–838.

25. Matera MG, Cazzola M. Treatment of COPD: no longer nihilism, but the reistill an urgent need for new therapies. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 225–228.

26. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 168–173.

27. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23: 257–267.

28. Cazzola M, Calzetta L, Ora J, et al. Searching for the synergistic effect between aclidinium and formoterol: From bench to bedside. *Respir Med* 2015; 109: 1305–1311.

29. Donohue JF. Low Doses of Long-Acting b-Agonists/Long-Acting Muscarinic Agents with Large Effects The FLIGHT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1028–1030.

30. Donohue JF, Singh D, Munzu C, et al. Evaluating lung function response to umecldinium/vilanterol (UMEC/VI) 62.5/25 mcg, UMEC 62.5 mcg and VI 25 mcg in COPD patients. *Eur Respir J* 2014; 44(Suppl 58): P291.

31. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.

32. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068–1079.

33. Norris V, Zhu C, Ambery C. The pharmacodynamics of GSK-961081 in patients with COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, 138.

34. Wiolders PLML, Ludwig-Sengpiel A, Locantore N, et al. A new class of bronchodilator improves lungfunction in COPD: a trial with GSK961081. *Eur Respir J* 2013; 42: 97281.

35. Hegde SS, Hughes AD, Chen Y, et al. Pharmacologic characterization of GSK-961081 (TD-5959), a first-in-class inhaled bifunctional bronchodilator possessing muscarinic receptor antagonist and beta2-adrenoceptor agonist properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 351: 190–199.

Klinicky relevantné otázky a aktuálne trendy vo farmakoterapii chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Časť 2: Duálna, kombinačná alebo trojitá liečba?

Štefan Laššán², Monika Laššánová¹, Jana Tisoňová³, Peter Krištúfek⁴

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

²Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

⁴Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Aktuálne odporúčania pre liečbu chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) sa v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Tento prístup sa týka predovšetkým protizápalových liekov, v rámci ktorých sú najrozšírenejšou skupinou inhalačné kortikoidy (ICS). Liečba ICS síce môže byť pre pacienta prínosom, ale súčasne môže viesť aj k vážnym nežiaducim účinkom. Potenciálne najnebezpečnejšie sú infekčné komplikácie v oblasti respiračného traktu (pneumónia, tuberkulóza). V bežnej praxi sa často stretávame s problémom nadliečenia, či neprimeranej indikácie ICS. U symptomatických pacientov s CHOCHP a nízkym rizikom exacerbácií je duálna bronchodilatačná liečba lepšou voľbou ako kombinačná liečba ICS s dlhodobou pôsobiacim β_2 -sympatomimetikom (LABA). V odlišnej situácii sa nachádzajú pacienti s častými exacerbáciami, u ktorých pred prípadným ukončením liečby ICS musíme prihliadať na zápalový profil exacerbácií, ich závažnosť a intenzitu eozinofilového zápalu v krvi. Pri vysadení ICS je potrebné postupovať opatrne a riziku fenoménu vynechania je možné predísť popri postupnej detrakcii ICS aj ich náhradou za alternatívne protizápalové lieky.

Kľúčové slová: inhalačné kortikoidy, kombinačná liečba LABA/ICS, trojitá liečba, ukončenie liečby ICS, alternatívna protizápalová liečba pri CHOCHP.

Summary

Current recommendations for the treatment of chronic obstructive bronchopulmonary disease (COPD) start to be oriented by the form of personalized approach. This approach is related especially to the anti-inflammatory drugs, beyond this group the most widely prescribed are inhaled corticosteroids (ICS). ICS treatment can be beneficial for the patient but it can also lead to serious adverse drug reactions. The potentially most dangerous infectious complications are related to respiratory tract (pneumonia, tuberculosis). In common clinical practice there is often problem of overtreatment or inappropriate indication of ICS. In symptomatic patients with COPD at low risk of exacerbations the dual bronchodilatory treatment is better choice than combined treatment with ICS and long acting bronchodilatory agent (LABA). Patients with more frequent exacerbations are in quite different situation, where in case of intention of stopping ICS the inflammatory profile and intensity of disease exacerbations and eosinophilic inflammation must be considered. When discontinuing an ICS caution is needed and the risk of withdrawal phenomenon is preventable by gradual detracting of ICS or its replacement with alternative anti-inflammatory drugs.

Key words: inhaled corticosteroids, combination treatment LABA/ICS, triple treatment, ICS treatment discontinuation, alternative COPD treatment.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Štefan Laššán, PhD.

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 22–29

Článok prijat redakci: 7. 3. 2016

Článok prijat k publikaci: 4. 4. 2016

Úvod

Chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (CHOCHP) dnes vnímame ako komplexné a heterogénne ochorenie (1). V klinickej praxi sa preto snažíme identifikovať skupiny pacientov s podobnými charakteristikami, prognózou a možnosťami liečby. Táto stratégia zameraná na klinické fenotypy sa postupne premieta do odporúčaní zaoberajúcich sa manažmentom CHOCHP. Prvým krokom je dokument iniciatívy GOLD, podliehajúci periodickej revízii (2). Ešte ďalej postúpili fenotypovo orientované národné odporúčania v Španielsku (3) alebo v Česku (4). Trend personalizácie manažmentu CHOCHP sleduje aj výskum v oblasti farmakoterapie. Napriek smerovaniu k inovatívnym molekulám, zostane v dohľadnej budúcnosti ťažisko na overených liekových skupinách inhalačných bronchodilatancií a inhalačných kortikoidov (ICS). Aj v ich prípade prebieha vývoj názorov zameraných na terapeutickú hodnotu a mení sa stratégia pri liečbe zohľadňujúca čoraz častejšie okrem klinických charakteristík aj biomarkery. Pokiaľ inhalačné bronchodilatanciá sledujú hlavný terapeutický cieľ pri CHOCHP – zlepšenie pľúcnych funkcií, ICS sa čoraz viac posúvajú do pozície špecifického protizápalového lieku určeného pre zreteľne definovaný fenotyp s predpokladaným priaznivým pomerom prospech/riziko pri liečbe. Cieľom našich prehľadových prác je zaujatie stanoviska k aktuálnym, klinicky relevantným otázkam reflektujúcim najnovšie trendy a nenaplnené klinické potreby v oblasti bronchodilatačnej a protizápalovej liečby CHOCHP. V prvej časti sme sa zamerali na problematiku optimalizácie liečby inhalačnými bronchodilatanciami. V predkladanej druhej časti sa zameriame na úlohu ICS v kontexte ich zaradenia do režimu kombinačnej a trojitej liečby.

Kombinačná liečba pri CHOCHP

Kombinačná liečba dlhodobo pôsobiacimi inhalačnými β_2 -sympatomimetikami (LABA) s inhalačnými kortikoidmi (ICS), najlepšie vo fixnej kombinácii (LABA/ICS), je súčasťou farmakologického manažmentu CHOCHP už takmer dve desaťročia. Početné dobre pripravené klinické štúdie potvrdili, že fixná kombinácia LABA/ICS je účinnejšia než jej monokomponenty. Prospech sa prejavuje v zlepšení pľúcnych funkcií, v redukcii výskytu exacerbácií a v zlepšení kvality života (5). Vzájomná interakcia medzi LABA a ICS je dodnes jedným z najmarkantnejších príkladov farmakologickej synergie dvoch molekúl s rôznym farmakodynamickým účinkom.

Tab. 1. Aktuálna multidimenzionálna klasifikácia CHOCHP na základe revízie dokumentu GOLD 2016 s doplnením podskupín 1 – 3 v rizikových skupinách C a D na základe splnenia kritérií, pre ktoré sú pacienti do týchto skupín zaradení (t.j. stupeň obštrukčnej ventiláčnej poruchy a/alebo zvýšené riziko exacerbácií ochorenia) (2)

GOLD A	GOLD B	GOLD C1	GOLD C2	GOLD C3	GOLD D1	GOLD D2	GOLD D3
GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 1-2 (FEV ₁ ≥ 50% n.h.)	GOLD 3-4 (FEV ₁ < 50% n.h.)
≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	≤ 1 akákoľvek exacerbácia a 0 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii	> 1 akákoľvek exacerbácia a/alebo ≥ 1 exacerbácií vedúcich k hospitalizácii
mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC 0-1 alebo CAT < 10 alebo CCQ ≤ 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1	mMRC ≥ 2 alebo CAT ≥ 10 alebo CCQ > 1

FEV₁ – objem úsilného výdychu za 1. sekundu, n.h. – náležitá hodnota, mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire, CAT – COPD Assessment test, CCQ – COPD Control Questionnaire

ICS zvyšujú denzitu a senzitivitu β_2 -receptorov na povrchu bunky, čím podporujú relaxáciu bronchiálneho hladkého svalstva navodeného LABA. Súčasne LABA zlepšujú internalizáciu komplexu ICS/glukokortikoidový receptor do bunkového jadra, kde následne ICS formou regulácie exprese génov navodia svoj protizápalový účinok (6).

LABA/ICS sú jedinou liekovou skupinou, ktorá preukázala v dlhodobých klinických štúdiách s rizikovou populáciou pacientov s CHOCHP potenciál k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia na základe spomalenia poklesu pľúcnych funkcií (7). Klinicky významný prospech sa však dostavuje len počas dlhodobej liečby u citlivých pacientov. Po vysadení ICS sa môžeme stretnúť s fenoménom vynechania – ročná miera poklesu FEV₁ sa urýchli v porovnaní s pacientmi pokračujúcimi v liečbe (8). Pôvodne veľké očakávania v oblasti redukcie mortality kombinačná liečba zatiaľ neaplnila. Kľúčové štúdie v tejto oblasti, 3-ročná štúdia TORCH (pacienti s CHOCHP s FEV₁ < 60% náležitej hodnoty/n.h. a s ≥ 1 stredne ťažkou až ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku) a ani štúdia SUMMIT (pacienti s FEV₁ 50 – 70% n.h. a s rizikom kardiovaskulárnej komorbidity) svoj primárny cieľ nespĺnili (7, 9). Kľúčovým zistením v štúdii TORCH bol štatisticky nesignifikantný, no zreteľný, trend ku zníženiu mortality o 17,5% v porovnaní s placebom (10). Tento výsledok je plne porovnateľný napríklad so všeobecne priaznivo prijímaným znížením celkovej mortality o 15% u pacientov s CHOCHP, ktorí prestali fajčiť (11). Naopak, početné observačné štúdie a metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií s rozmanitejším a menej striktným výberom pacientov s CHOCHP potvrdzujú, že zníženie mortality vďaka liečbe LABA/ICS môže nadobudnúť aj štatistickú významnosť (12, 13, 14).

Najsilnejšou stránkou kombinačnej liečby nepopierateľne zostáva redukcia rizika exacerbá-

cií CHOCHP v celom spektre ich závažnosti (7). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča liečbu LABA/ICS u pacientov s ťažkým stupňom obštrukčnej ventiláčnej poruchy (postbronchodilatačný FEV₁ < 50% n.h.) a so zvýšeným rizikom exacerbácií (≥ 2 akékoľvek exacerbácie v uplynulom roku alebo ≥ 1 exacerbácia vedúca ku hospitalizácii) (2). To znamená, že okrem pacientov s ACOS (Overlap syndróm astmy s CHOCHP) je liečba LABA/ICS určená pre pacientov v skupinách C a D podľa aktuálnej multidimenzionálnej klasifikácie GOLD, ktorí boli do nich zaradení kvôli riziku exacerbácií (tzv. skupiny C2-3 a D2-3) (tabuľka 1).

Duálna verus kombinačná liečba pri CHOCHP

Hoci sa podiel častých exacerbátorov v rozsiahlych kohortách (COPDgene, Copenhagen, ECLIPSE) pohybuje len okolo 30% (15), v bežnej každodennej praxi sa stretávame s liečbou ICS respektíve LABA/ICS oveľa častejšie. Napríklad, na základe údajov z epidemiologického prieskumu SEVERCA, v Slovenskej republike síce máme najvyšší podiel pacientov liečených ICS v tzv. rizikových skupinách D (60%) a C (36,45%), ale ICS sa často objavujú aj u pacientov v skupinách GOLD B (24,7%) a dokonca A (4,7%) (16). S podobným problémom potenciálne neprimeranej preskripcie ICS u pacientov s nízkym rizikom exacerbácie CHOCHP sa stretávame aj v iných krajinách (17).

Ako vyznieva kombinačná terapia pri porovnaní s duálnou bronchodilatačnou liečbou v rôznych segmentoch pacientov s CHOCHP? V klinických programoch väčšiny fixných kombinácií LABA + LAMA (dlhodobo pôsobiace inhalačné anticholinergiká) bolo opakovane preukázané, že u populácii symptomatických pacientov bez zvýšeného rizika exacerbácie (väčšinou zo skupiny GOLD B) predstavuje duálna broncho-

Tab. 2. Manažment stabilnej CHOCHP: farmakoterapia inhalačnými bronchodilatanciami a inhalačnými kortikoidmi v skupinách C a D (2)

Pacient	Odporúčaná prvá voľba	Alternatívna voľba	Ďalšia možná liečba
A	SAMA p.p. alebo SABA p.p.	LAMA alebo LABA alebo SABA a SAMA	Teofylin
B	LAMA alebo LABA	LAMA a LABA	SABA a/alebo SAMA Teofylin
C	ICS+LABA alebo LAMA	LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄ alebo LABA a iPDE ₄	SABA a/alebo SAMA alebo Teofylin
D	ICS+LABA a/alebo LAMA	ICS+LABA a LAMA alebo ICS+LABA a iPDE ₄ alebo LAMA a LABA alebo LAMA a iPDE ₄	Karbocystein alebo SABA a/alebo SAMA alebo Teofylin

LAMA – dlhodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE₄ – inhibítory fosfodiesterázy 4, SAMA – krátkodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, SABA – krátkodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká

dilatačná liečba lepšiu alternatívu než kombinovaná liečba LABA/ICS predovšetkým v oblasti ovplyvnenia pľúcnych funkcií a symptómov/spotreby záchranej liečby (18, 19, 20, 21). V menšej 6-mesačnej klinickej štúdii dokonca dosiahla duálna liečba relatívnu redukciu exacerbií o 31 % v porovnaní s LABA/ICS (22).

V odlišnej situácii sú pacienti z rizikových skupín vo vzťahu k exacerbiám (C a D), kde možno indikovať v rámci odporúčanej prvej alebo alternatívnej voľby liečbu LAMA, kombináciu liečbu LABA + ICS, duálnu liečbu LAMA + LABA i trojitú liečbu LAMA + LABA + ICS (v skupine D) (tabuľka 2) (2). Pri rozhodovaní nám môže pomôcť zohľadnenie viacerých okolností. V prípade, že ide o pacienta s ACOS (t.j. s Overlap syndrómom astma/CHOCHP), je indikácia farmakoterapeutického režimu s využitím ICS jasná (23). Ako sa však rozhodnúť u ostatných pacientov? Problémom je veľká inter- aj intra-individuálna variabilita dokumentujúca heterogenitu CHOCHP ako syndrómu, a nie jednotlivého ochorenia. Najspoľahlivejšou pomôckou sa v súčasnosti javí zohľadnenie etiológie exacerbií, stupňa závažnosti exacerbií, miery eozinofilovej komponenty zápalu v krvi a anamnéza nežiaducich účinkov (predovšetkým pneumónií) pri liečbe ICS.

Viac ako 70 % exacerbií je zapríčinených respiračným infektom, asi 10 % znečistením ovzdušia a zvyšok často pripadá na neidentifikované príčiny (24). Exacerbácie CHOCHP sú

heterogénne nielen z pohľadu etiológie, ale aj prevládajúceho charakteru zápalu. Môžeme identifikovať minimálne 4 zreteľné biologické klastre: baktériovo-, vírusovo- a eozinofilovo-predominantný, ktoré dopĺňa paucinflamatórny (25). Nakoľko eozinofilovo-predominantný fenotyp najlepšie odpovedá na liečbu kortikoidmi (vrátane inhalačných) (26), títo pacienti sú kandidátmi na liečebný režim s ICS. Už v štúdii INSPIRE sa prejavil diferenciálny účinok LAMA a LABA/ICS v oblasti redukcie exacerbií podľa biologickej povahy zápalu. Pokiaľ v skupine liečenej LAMA boli zaznamenané častejšie exacerbácie vyžadujúce systémové kortikoidy, exacerbácie u pacientov liečených LABA/ICS vyžadovali skôr antibiotiká. To znamená, že LABA/ICS potlačili eozinofilovo-predominantné exacerbácie (27). V tejto súvislosti Siva a kol. zistili, že preventívna intervencia cielená na eozinofilový zápal v dýchacích cestách vedie k signifikantnému zníženiu výskytu ťažkých exacerbácií (28). Najjednoduchšie stanoviteľným a dobre výpovedným biomarkerom vo vzťahu k eozinofilovému zápalu pri CHOCHP je počet eozinofilov v periférnej krvi. V rámci štúdie ECLIPSE bol relatívny podiel eozinofilov v periférnej krvi > 2 % pravidelným nálezom až u 37,4 % pacientov s CHOCHP (29). V takomto prípade (respektíve pri absolútnom počte eozinofilov $\geq 300/\mu\text{l}$) môžeme očakávať, že LABA/ICS účinnejšie znížia riziko exacerbácie než monoterapia bronchodilatátorom, alebo

duálna liečba LAMA + LABA (30). S narastajúcim počtom eozinofilov sa prospech z liečby LABA/ICS dokonca progresívne zvyšuje (31, 32, 33). Je zaujímavé, že prahová hodnota na úrovni absolútneho počtu eozinofilov ≥ 200 až 300/ μl predpovedá účinnosť nielen ICS, ale aj cielennej biologickej liečby, čo vyplynulo zo skúseností s monoklonálnou protilátkou proti receptorom α pre interleukín 5, benralizumabom (34). Do akej miery eozinofília v krvi reflektuje patofyziologickú podstatu klinických dôsledkov CHOCHP nie je úplne jasné. Nejde o klasický prípad alergického, s/bez IgE mediovaného zápalu. Eozinofily menej podliehajú eferocytóze makrofágmi, majú spomalenú apoptózu, rozpadajú sa priamo v tkanive pľúc s uvoľnením toxických mediátorov, čím prispievajú k perpetuácii a agravácii zápalu (35). Eozinofily pravdepodobne hrajú kľúčovú úlohu aj v dlhodobom poklese pľúcnych funkcií kvôli účasti na remodelačných procesoch (36).

Stanovenie počtu eozinofilov v periférnej krvi ako biomarkera alebo posudzovanie etiológie exacerbácie môže byť v bežnej klinickej praxi spojené s viacerými problémami. Ako logický postup sa núka prevencia exacerbácií podľa stupňa ich závažnosti. Na základe odporúčaní ATS/ERS pre klinické skúšanie, môžeme exacerbácie CHOCHP rozdeliť do 3 kategórií. Lhké, ktoré sa vyznačujú nárastom respiračných symptómov a možno ich zvládnuť navýšením bežnej medikácie. Stredne ťažké, ktoré vyžadujú prídanie systémových kortikoidov a/alebo antibiotík. Ťažké, ktoré vyžadujú hospitalizáciu alebo návštevu na pohotovosti (37). Aktuálne odporúčenie zamerané na prevenciu exacerbácií podľa stupňa ich závažnosti uvádzame v tabuľke 3 (38).

Napriek týmto záverom nemusia byť začlenené ICS do režimov preventívnej inhalačnej liečby u pacientov s vysokou frekvenciou a závažnosťou exacerbácií celkom jednoznačné. Liečba ICS je totiž u niektorých pacientov s CHOCHP spojená s rizikom vzniku nefatálnej pneumónie (pri flutikazónpropionáte nárast až o 78%) (39). Pokiaľ nebudú k dispozícii výsledky štúdie FLAME (40) (duálna liečba LAMA + LABA verus kombinovaná liečba LABA/ICS) zameranej na rizikovú skupinu pacientov ($\text{FEV}_1 < 60\%$ a s prekonanou ≥ 1 stredne ťažkou alebo ťažkou exacerbáciou v uplynulom roku), zostanú ICS v rámci kombináčnej alebo trojitej liečby liekmi voľby pri prevencii exacerbácií u pacienta s CHOCHP v skupinách C a D.

Inhalačné kortikoidy a riziko infekčných ochorení respiračného traktu

ICS sú široko využívanou liekovou skupinou v respirológii. Imunomodulačný účinok ICS je zdokumentovaný v oblasti redukcie lymfocytového zápalu (CD4+ a CD8+ lymfocyty) v bronchiálnej stene a potlačenie neutrofilového aj lymfocytvého zápalu v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine (41). Tieto protizápalové a imunosupresívne účinky môžu mať dosah popri priaznivom ovplyvnení patofyziologických procesov pri CHOCHP aj na patogenézu pneumónie a sprievodné klinické dôsledky. Randomizované klinické, ako aj početné observačné štúdie sa zhodujú na zvýšenom výskyte pneumónií u pacientov s CHOCHP liečených ICS (42, 43, 44, 45, 46), hoci bez zvýšenia mortality (39, 46). Na druhej strane, protizápalové účinky ICS môžu priaznivo zasiahnuť do úspešnosti liečby a znížiť riziko komplikácií pri ťažkej pneumónii (47). Riziko pneumónie je preto dôležité posudzovať v kontexte prospechu pre pacienta, ktorý prináša samotná liečba LABA/ICS. Pri správnej indikácii vo väčšine prípadov redukcia rizika exacerbácií významne prevažuje riziko vzniku pneumónie počas liečby. Napríklad, liečba fixnou kombináciou vilanterol/flutikazónfuroát dokázala zabrániť 10-násobne väčšiemu počtu stredne ťažkých a ťažkých exacerbácií, než prispela k prepuknutiu pneumónie (Number needed to treat – NNT pre stredne ťažkú/ťažkú exacerbáciu 3,3 verzus Number needed to harm – NNH pre pneumóniu 23) (48). Pre potreby bežnej klinickej praxe preto musíme ICS (respektíve LABA/ICS) indikovať správne a počas liečby postupovať opatrne u pacientov najviac ohrozených vznikom pneumónie. Podľa klastrovej analýzy poolovaných výsledkov z dvoch 1-ročných klinických štúdií sledujúcich účinnosť a bezpečnosť fixnej kombinácie vilanterol/flutikazónfuroát (viac ako 3 200 pacientov s CHOCHP), sa ako rizikové faktory prejavili narastajúci stupeň obštrukčnej ventilačnej poruchy ($FEV_1/FVC < 46\%$) v kombinácii buď s nízkym body-mass-indexom ($< 19\text{ kg/m}^2$ (7,8-násobné riziko) alebo s anamnézou prekonanej pneumónie v minulosti v koincidencii s kardiovaskulárnymi/metabolickými komorbiditami (4,8-násobné riziko) (49). Analýza prediktívnych faktorov vo vzťahu k pneumónii u pacientov liečených ICS (vo fixnej kombinácii LABA/ICS) v dlhodobých klinických štúdiách TORCH a INSPIRE označila za rizikový: vek (≥ 55 rokov), stupeň obštrukcie ($FEV_1 < 50\%$), prekonanie ≥ 1 exacerbácie v uplynulom roku, pro-

Tab. 3. Odporúčenie zamerané na prevenciu exacerbácií CHOCHP podľa stupňa ich závažnosti (upravené podľa 38)

Závažnosť exacerbácie	Definícia závažnosti	Odporúčaná preventívna liečba
Lahká	Nárast respiračných symptómov a možno ich zvládnuť navýšením bežnej medikácie	LABA+LABA
Stredne ťažká	Vyžaduje pridanie systémových kortikosteroidov a/alebo antibiotík	LABA+ICS alebo LABA+LABA*
Ťažká	Vyžaduje hospitalizáciu alebo návštevu na pohotovosti	LABA+LABA+ICS alebo LABA+LABA+iPDE ₄ **alebo LABA+LABA+ICS+iPDE ₄ **

*pri zvýšenom riziku pneumónií zvážiť uprednostnenie LABA+LABA pred LABA+ICS

**iPDE₄ sú indikované u pacientov s $FEV_1 < 50\%$ n. h., ≥ 2 exacerbáciami v uplynulom roku a fenotypickými znakmi chronickej bronchitídy

LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné anticholinergiká, LABA – dlhodobopôsobiace inhalačné β_2 -sympatomimetiká, ICS – inhalačné kortikoidy, iPDE₄ – inhibítory fosfodiesterázy 4

trahovaný priebeh exacerbácie (ktorý predchádzal aktuálnu pneumóniu), vysokú intenzitu dýchavice (podľa skóre mMRC – Modified British Medical Research Council Questionnaire), horší výživový stav ($BMI < 25\text{ kg/m}^2$) a hladinu CRP $> 10\text{ mg/l}$ odzrkadľujúcu sprievodnú infekciu (50, 51). V ďalšom prospektívnom sledovaní hospitalizovaných pacientov kvôli exacerbáciám CHOCHP sa ako rizikové ukázalo prekonanie pneumónie v minulosti a časté (≥ 2 ročne) alebo ťažké (≥ 1 ročne) exacerbácie komplikujúce priebeh ochorenia (52). Typickým kandidátom na prepuknutie pneumónie pri liečbe ICS je teda starší, symptomatický pacient, s pokročilejším ochorením, s horším stavom výživy, s komorbiditami a anamnézou častých exacerbácií s/bez pneumónií v minulosti.

ICS však vedú aj k zvýšeniu rizika iných infekčných ochorení respiračného traktu, medzi ktorými zaujíma zvláštne postavenie tuberkulóza. Expozícia ICS pacientov s CHOCHP, predovšetkým vo vysokých dávkach (ekvivalent flutikazónpropionátu $\geq 1\,000\text{ }\mu\text{g/deň}$), zvyšuje riziko prepuknutia tuberkulózy o 26%. V prípade aktuálneho užívania ICS narastá riziko až o 48%. Tento údaj priniesla kanadská populačná case-control štúdia v kohorte viac ako 400 tisíc pacientov (53). Kórejská sieťová case-control štúdia v populácii viac ako 850 tisíc pacientov s inhalačnou medikáciou, poukázala na zvýšenie rizika tuberkulózy o 20% u pacientov liečených ICS, pričom sa potvrdil nárast rizika so zvyšujúcou sa dávkou (54). Vysoká dávka ICS ($> 500\text{ }\mu\text{g}$ flutikazónpropionátu/deň) a predchádzajúca tuberkulózná infekcia, zvýšila riziko aktívnej pľúcnej tuberkulózy pri retrospektívnom hodnotení liečby 554 pacientov s CHOCHP (55). Iná, menšia retrospektívna štúdia (778 pacientov s CHOCHP) na základe multivariačnej regresie identifikovala užívanie ICS ako rizikový faktor pre manifestnú pľúcnu tuberkulózu u pacientov

hlavne s predchádzajúcim röntgenovým (RTG) nálezom konzistentným so špecifickým procesom (56). A nakoniec, systematický review s metaanalýzou 25 klinických štúdií v trvaní aspoň 6 mesiacov s takmer 24 tisícmi pacientov, potvrdil obavy zo zvýšenia rizika tuberkulózy u pacientov s CHOCHP užívajúcich ICS na úrovni 2,29-násobného nárastu rizík (57). Za hlavnú príčinu súvislosti medzi liečbou ICS a zvýšeným rizikom tuberkulózy sa v súčasnosti považuje širokospektrálna supresia imunitného systému, ktorú navodzujú kortikoidy pri dlhšom užívaní. Mnohé aspekty tohto účinku zasahujú do obranných mechanizmov proti špecifickým infekciám typu *M. tuberculosis*. Kortikosteroidy navodzujú monocytopeniu v periférnej krvi, inhibujú funkcie monocytov (chemotaxiu, baktericidnú aktivitu), znižujú produkciu interleukínu 1 a predovšetkým TNF α (58). Navyše, dochádza k zníženiu aktivity T-lymfocytov indukovanej cytokínmi a ich redistribúcia z cirkulácie rezultuje do periférnej lymfocytopenie (59). Vzhľadom na to, že ICS preukázali popri lokálnom aj systémový imunosupresívny účinok (napríklad inhalačný flutikazónpropionát verzus prednizolón na úrovni 1:10 pri ekvivalentnej dávke), neprekvapuje možnosť prepuknutia manifestnej infekcie (60). Hromadiace sa epidemiologické údaje o súvislosti medzi liečbou ICS a rizikom respiračnej tuberkulózy odôvodňujú realizáciu RTG hrudníka a mykobakteriologického vyšetrenia (najlepšie kultivačnou a mikroskopickou analýzou spúta poprí prípade podporenou o dôkaz formou PCR alebo IGRA testu) pred nasadením ICS do liečby u pacientov s CHOCHP.

Čo možno očakávať po vysadení inhalačného kortikoidu z trojitej liečby?

Pridanie LAMA ku kombinačnej liečbe LABA + ICS (trojitá liečba) môže napomôcť

k zlepšeniu pľúcnych funkcií, kvality života a súčasne aj k zníženiu rizika exacerbácií CHOCHP (2). V bežných klinických podmienkach sa často stretávame s využitím trojitej liečby LAMA + LABA + ICS. Napríklad, podľa databázy údajov o liekovej preskripcii v Spojenom kráľovstve užíva trojitú liečbu 19%, 28%, 37% a 46% pacientov v skupinách A, B, C a D podľa klasifikácie GOLD (61). Na Slovensku liečime trojitou liečbou predovšetkým pacientov v skupinách C a D (20,5% respektíve 45%) (16). V kontexte zastúpenia fenotypu častého exacerbátora v bežnej populácii pacientov s CHOCHP, ako aj prediktívnych faktorov vo vzťahu k predpokladanému benefitu/riziku pri liečbe ICS, predpokladáme, že minimálne u časti pacientov je na zváženie deeskalačná liečba „step-down“, s vynechaním ICS.

Ako postupovať pri vysadení ICS z kombinanej alebo z trojitej liečby? V prvom rade sa musíme zamyslieť nad tým, či je klinická stabilita s dlhodobou absenciou exacerbácií dôsledkom úspešnej liečby ICS, alebo či ide o pacienta, ktorý prirodzene prekonáva exacerbácie zriedkavo. Vzhľadom na to, že väčšina pacientov s CHOCHP užíva ICS dlhodobo (často aj viac ako 10 rokov), je údaj o dôvode prvej indikácie ICS často nedostupný. Skúsenosti z rôznych krajín ukazujú na to, že stimulom na pridanie ICS k bronchodilatanciám býva častejšie vysoká intenzita symptómov než riziko exacerbácií, čo je v rozpore s platnými odporúčaniami (61, 62). To znamená, že ak nejde o fenotyp „frekventného exacerbátora“, respektíve pacient za uplynulé obdobie minimálne 1 roka neprekonal žiadnu stredne ťažkú, alebo ťažkú exacerbáciu, môžeme uvažovať o ukončení liečby ICS.

Na tomto mieste treba pripomenúť, že niektorí respondéri napriek dlhšej klinickej stabilite reagujú citlivo na ukončenie liečby ICS. Ide najmä o zvýšenie rizika prepuknutia exacerbácie CHOCHP, zhoršenia pľúcnych funkcií a symptómov ochorenia (63). Príkladom, ako sa môže vyvíjať ochorenie po náhlom ukončení liečby ICS, je osud pacientov v 2,5-ročnej štúdii GLUCOLD. Počas štúdie sa ukázalo, že subfenotyp steroid-naivných pacientov so stredne ťažkou obštrukciou dýchacích ciest a bronchiálnou hyperreaktivitou je citlivý k priaznivým účinkom dlhodobej liečby ICS. V rámci protokolu bola v jednom z ramien liečba ICS ukončená po 6 mesiacoch, čo malo za následok opätovné vzplanutie zápalu a zhoršenie klinických ukazov

vateľov (horší zdravotný stav, akcelerácia poklesu FEV₁) (64). Nedávno publikovaná práca s využitím gémovej analýzy v súbore pacientov zo štúdie GLUCOLD uvádza, že priaznivá odpoveď na liečbu ICS súvisela s vyšším tzv. T2 score (The T helper type 2 signature score), vyšším zastúpením eozinofilov v bronchiálnej stene a v krvi. Nakoľko do štúdie neboli zaradení astmatici, steroid-senzitívni pacienti s CHOCHP zrejme odzrkadľujú významné prekryvanie klinického obrazu a gémovej exprese, ktorá je spoločná pre určité skupiny pacientov s CHOCHP a bronchiálnou astmou (65).

Väčšina skúseností v rôznych populáciách pacientov s CHOCHP má skôr opačný charakter. Rozsiahla metaanalýza klinických štúdií z databáz MEDLINE, EMBASE a CINAHL obavy z rizika deteriorácie CHOCHP po prerušení užívania ICS nepotvrdila. Nárast rizika exacerbácie bol hodnotený ako minimálny, na úrovni 11% v prvom roku po vysadení (66). Randomizovaná klinická štúdia INSTEAD potvrdila, že u stabilných pacientov s CHOCHP (FEV₁ > 50% n. h., bez exacerbácie v uplynulom roku) možno bezpečne prejsť z liečby LABA/ICS na monoterapiu indakaterolom, moderným LABA s 24-hodinovým účinkom. Po zmene liečby sa neobjavili žiadne významné rozdiely v oblasti stupňa dýchavice, zdravotného stavu, spotreby záchranných liekov alebo výskytu exacerbácií počas 26 týždňov sledovania (67). K rovnakému záveru dospela prospektívna real-life štúdia OPTIMO, v ktorej bol tiež prechod z kombinanej liečby LABA/ICS na monoterapiu alebo duálnu bronchodilatačnú liečbu bezpečný (pacienti s FEV₁ > 50% n. h., < 2 exacerbáciami v uplynulom roku) (68). Z uvedených skúseností vyplýva, že pri relatívne málo rizikových pacientoch s CHOCHP (bez známok klinického prekryvania s astmou) sa nemusíme v každodennej praxi obávať urobiť krok smerom k postupnému vysadeniu ICS za podmienky, že u pacienta vyťažíme bronchodilatačnú liečbu.

Platia podobné závery aj pre pacientov s významne vyššou úrovňou rizika (FEV₁ < 50% n. h. a s ≥ 1 exacerbáciou v uplynulom roku)? Na túto skupinu pacientov sa zamerali autori 12-mesačnej randomizovanej klinickej štúdie s paralelnými skupinami WISDOM (69). Počas nábehovej fázy boli všetci pacienti liečení trojitou liečbou (salmeterol 50 µg dvakrát denne, flutikazónpropionát 500 µg dvakrát denne a tiotropium 18 µg jedenkrát denne). Následne pokračovalo jedno rameno štúdie s trojitou liečbou celých 12 mesiacov, pokým v dru-

hom ramene sa počas 3 mesiacov postupne až do vysadenia znižovala dávka flutikazónpropionátu tak, že zvyšných 9 mesiacov zostali pacienti na duálnej liečbe salmeterol + tiotropium. U týchto pacientov sa potom prejavila tendencia k zhoršenej kvalite života a k poklesu pľúcnych funkcií. Rozdiel nastal síce bezprostredne v týždňoch po vysadení ICS, potom sa ďalej neprehlboval, ale ani sa nezmenšoval. Veľkosť rozdielu trough FEV₁ medzi ramenami s duálnou a trojitou liečbou predstavoval po 52 týždňoch zdanlivo nevýznamných 43 ml. Táto hodnota však zodpovedá približnému 1-ročnému poklesu pľúcnych funkcií u väčšiny pacientov s CHOCHP (70). Samozrejme, primárnym objektom pozornosti v štúdii WISDOM boli exacerbácie CHOCHP. Približne polovica príhod nastala v prvých 3 mesiacoch, keď boli ešte všetci pacienti *de facto* na trojitej liečbe. Počas ďalších 9 mesiacov sa potom už rozdiel medzi trojitou a duálnou liečbou neprejavil. Napriek rôznym možnostiam interpretácie, štúdia WISDOM potvrdila koncepciu, podľa ktorej je postupné vysadenie ICS z trojitej liečby u väčšiny pacientov bezpečné za podmienky pokračovania v duálnej bronchodilatačnej liečbe. Tento záver si osvojila aj aktuálna revízia dokumentu GOLD v kapitole venovanej liečbe ICS (2). Ako sme uviedli, pokles pľúcnych funkcií po detrakcii ICS v štúdii WISDOM bol v rozpore s nezmeneným rizikom exacerbácií. Podobný signál nie je ojedinelý. Aj v štúdii COSMIC došlo po vysadení ICS po predchádzajúcej 3-mesačnej liečbe u pacientov s CHOCHP (FEV₁ 30 – 70% n. h., ≥ 2 stredne ťažké exacerbácie v uplynulom roku) k bezprostrednému a pretrvávajúcemu poklesu FEV₁, ktorý nebol opäť sprevádzaný zvýšeným počtom exacerbácií (71). Silnejú hlasy zastávajúce názor, že v rizikovom segmente pacientov (FEV₁ < 50% n. h. a s ≥ 1 exacerbáciou v uplynulom roku) treba pred vysadením ICS prihliadať skôr na zlepšenie symptómov a pľúcnych funkcií, ktoré pacienti dosiahli vďaka ICS, než na prevenciu exacerbácií. Pokles pľúcnych funkcií po prerušení podávania ICS znamená pravdepodobne spirometrický dôkaz o účinnosti protizápalovej liečby a nemusí priamo súvisieť s ovplyvnením exacerbačného rizika (72).

Alternatívna protizápalová liečba ako prevencia klinickej deteriorácie po vysadení inhalačných kortikoidov?

Jednou z možností ako minimalizovať riziko deteriorácie ochorenia po vysadení ICS, môže byť

ich náhrada roflumilastom – prvým nesteroidným protizápalovým liekom špecificky dizajnovaným na liečbu pacientov s CHOCHP. Ide o prvého zástupcu liekovej skupiny inhibítorov fosfodiesterázy 4. V podmienkach *in vitro* roflumilast preukázateľne zvyšuje intracelulárnu hladinu cAMP v kľúčových celulárnych účastníkoch zápalu pri CHOCHP – v neutrofiloch, monocytoch, dendritických bunkách, CD4+/CD8+ T-lymfocytoch, epitelách dýchacích ciest, endoteli pľúcnych ciev, fibroblastoch a v menšej miere aj v bronchiálnom hladkom svalce (73). *In vivo* dokázal roflumilast oproti placebo signifikantne znížiť v indukovanom spúte u pacientov s CHOCHP celkový počet leukocytov (vrátane eozinofilov i neutrofilov) hladinu zápalových mediátorov (neutrofilová elastáza, interleukín-8, eozinofilový kationický proteín, $\alpha 2$ -makroglobulín). Liečba roflumilastom viedla aj k zníženiu uvoľňovania TNF- α z buniek periférnej krvi (74). V súhrne, všetky uvedené účinky roflumilastu vedú k priaznivému ovplyvneniu patofyziologických mechanizmov CHOCHP, čo sa prejavuje hlavne v znížení rizika exacerbácií a v menšej miere (čo však nie je prekvapivé, lebo roflumilast nie je priamy bronchodilatátor) aj v zlepšení pľúcnych funkcií. Pri podrobnej analýze dát od viac ako 5 000 pacientov zo štúdií AURA a HERMES sa ukázalo, že vďaka pravidelnej liečbe roflumilastom môže u veľkej časti pacientov dôjsť k stabilizácii ochorenia, respektíve presunu z rizikovejšieho segmentu „častých“ do stabilnejšieho segmentu „zriedkavých“ exacerbátorov (75).

Roflumilast je jedinečným príkladom personalizácie farmakoterapie CHOCHP, pretože z klinického prínosu profituje predovšetkým fenotyp chronického bronchitika z rizikových skupín GOLD C a D (podľa klasifikácie GOLD) (76). Aktuálna revízia dokumentu GOLD odporúča pridať roflumilast k inhalačným dlhodobým pôsobiacim bronchodilatačiami u pacientov s ťažkou a veľmi ťažkou obštrukčnou ventilačnou poruchou, častými exacerbáciami a prejavmi chronickej bronchitídy, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní pri bronchodilatačnej liečbe (2).

To znamená, že v rámci aktuálnych odporúčaní sa profiluje roflumilast ako liek určený pre najrizikovejší segment pacientov s CHOCHP. Túto skutočnosť odzrkadľuje aj bežná klinická prax. Z pridania roflumilastu do liečby profitujú aj pacienti s opakovanými exacerbáciami napriek trojitej liečbe (LABA + ICS + LAMA). V katalánskom prospektívnom registri sa podarilo zdokumentovať

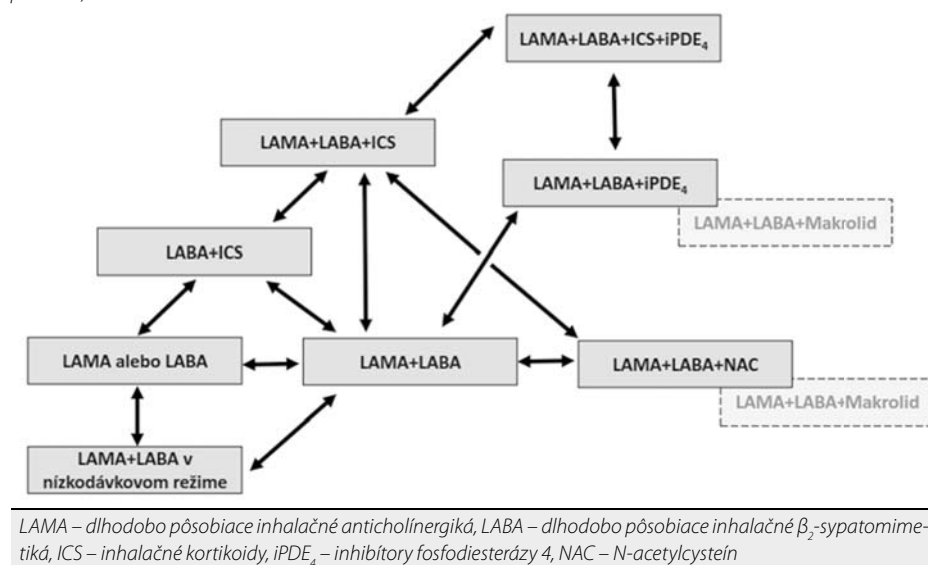
najvýraznejší prínos v skupine s ≥ 4 exacerbáciami ročne pred začiatkom liečby (redukcia z priemerne 5 exacerbácií/rok na 3,55 exacerbácií/rok pri liečbe roflumilastom) (77). V randomizovanej klinickej štúdii REACT, ktorá sa tiež zamerala na vysoko-rizikovú skupinu pacientov, znížil roflumilast po pridaní ku kombináčnej liečbe LABA + ICS alebo dokonca k trojitej liečbe LAMA + LABA + ICS výskyt akýchkoľvek exacerbácií CHOCHP vrátane ťažkých, ktoré vyžadovali hospitalizáciu (78). Nakoľko práve stredne ťažké a ťažké exacerbácie vyžadujú v preventívnom prístupe protizápalovú komponentu, náhrada ICS roflumilastom sa ponúka ako sľubná alternatíva minimálne pre skupinu chronických bronchitikov zo skupín C3 a D3 (podľa klasifikácie GOLD – tabuľka 1) so zaznamenanými nežiaducimi účinkami pri liečbe ICS. Tento koncept korešponduje so širokospektrálnym protizápalovým pôsobením roflumilastu v kontexte heterogenity „zápalového vzoru“ akútnych exacerbácií CHOCHP (25). Limitujúcim faktorom pri liečbe roflumilastom môže byť jeho tolerabilita. Hoci sú nežiaduce účinky sprevádzajúce liečbu pomerne časté, len výnimočne dosahujú závažný stupeň a vôbec sa nevyskytujú udalosti z oblasti kardiovaskulárnych príhod či infekčných komplikácií. Naopak, roflumilast priaznivo ovplyvňuje práve tieto aspekty ochorenia (79).

V súčasnosti už existuje pomerne solídna báza klinických dát o úlohe makrolidov. Makrolidy vďaka svojmu komplexnému profilu účinnosti zlepšujú prognózu zápalových ochorení dýchacieho systému, akými sú cystická fibróza (80), bronchiektázie (81), difúzna panbronchiolitída (82) či ťažká

pneumónia (81, 83, 84, 85). Trieda makrolidových antibiotík poskytuje aj pacientom s CHOCHP kombináciu imunomodulačných, protizápalových a antiinfekčných vlastností (86). Randomizované i nerandomizované klinické štúdie v populácii pacientov s CHOCHP sa väčšinou zhodujú v znížení rizika prepuknutia exacerbácie pri liečbe makrolidom (erytromycín, klaritromycín, azitromycín), ktorý bol pridaný k inhalačnej liečbe (87, 88, 89). Najväčšia, 1-ročná klinická štúdia s viac ako 1 100 pacientmi s minimálne jedným rizikovým faktorom (dlhodobá domáca liečba kyslíkom, užívanie systémových kortikoidov, alebo hospitalizácia/návšteva pohotovosti v období 1 roka pred vstupom do štúdie), potvrdila, že azitromycín v dávke 250 mg trikrát v týždni predĺžil čas do prepuknutia prvej exacerbácie CHOCHP na 266 zo 174 dní, čo zodpovedá projikovanému zníženiu frekvencie exacerbácií z 1,83/pacient/rok na 1,48/pacient/rok (90). Dlhodobá liečba makrolidmi môže predstavovať tak potenciálnu možnosť na intenzifikáciu liečby s cieľom prevencie akútnych exacerbácií CHOCHP, ako aj zatiaľ neoverenú alternatívu pri deeskalačnej liečbe s vysadením ICS. V tejto súvislosti je potrebné zdôrazniť, že dlhodobá liečba makrolidom môže viesť k indukcií rastu rezistentných baktérií osídľujúcich hostiteľa a k typickým nežiaducim účinkom viazaným na túto liekovú skupinu (91).

Vzhľadom na to, že žiadny súčasný farmakoterapeutický režim neposkytuje v klinickej praxi úplnú ochranu pred exacerbáciami CHOCHP, pokračuje hľadanie ďalších účinných možností. Pozornosť sa obracia na N-acetylcysteín, ktorý by mohol plniť úlohu náhrady za ICS alebo roflumilastu u časti

Obr. 1. Potenciálne možnosti pri eskalačnej („step-up“) a deeskalačnej („step-down“) liečbe CHOCHP (upravené podľa 38)



pacientov. Dôkazy o prevencii exacerbácií pri liečbe N-acetylcysteínom naznačujú potenciál tejto molekuly pri dlhodobom užívaní vysokých dávok (≥ 1200 mg/deň) (92). Kanadsko-americké smernice ACCP/CTS už dokonca zaradili N-acetylcysteín medzi odporúčané lieky pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí prekonalí aspoň dve akútne exacerbácie v uplynulých 2 rokoch (93).

Účinnosť ICS v prevencii exacerbácií, a v ďalších klinických ukazovateľoch CHOCHP, priamo úmerne narastá s intenzitou eozinofilového zápalu. Čo však s pacientmi bez zvýšeného počtu eozinofilov v periférnej krvi (relatívny počet $\leq 2\%$)? Pre túto skupinu pacientov sa ponúkajú okrem roflumilastu aj ďalšie alternatívy. Novú možnosť by mohol predstavovať prvý predstaviteľ novej liekovej skupiny p38 MAPK inhibítorov – lozmapimod. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP je lozmapimod v prevencii stredne ťaž-

kých a ťažkých exacerbácií účinný len v prípade počtu eozinofilov v periférnej krvi $\leq 2\%$ (94).

Možnosti deeskačného prístupu s využitím náhrady ICS niektorým z alternatívnych protizápalových liekov (roflumilast, N-acetylcysteín a makrolidy) uvádzame na obrázku 1. K takémuto kroku však musíme pristupovať s opatrnosťou, keďže chýbajú jednoznačné usmernenia, pre ktoré skupiny pacientov zvoliť ktorý konkrétny liek, respektíve v akej dávke a na ako dlho.

Záver

Aktuálne odporúčania pre liečbu CHOCHP sa postupne v otázke farmakologickej liečby začínajú orientovať cestou personalizovaného prístupu. Z hľadiska stratégie sú dobre overené postupy smerom k intenzifikácii liečby v prípade nedostatočnej kontroly ochorenia („step-up“). CHOCHP je však vo väčšine prípadov dynamické

ochorenie, v ktorom sa striedajú obdobia relatívnej stability s obdobiami deteriorácie, či dokonca s prepuknutím prognosticky závažných udalostí – akútnych exacerbácií. Takáto oscilácia intenzity, respektíve dosahu ochorenia vytvára priestor na neprimerané kvantitatívne a/alebo kvalitatívne zloženie farmakologickej liečby s príslušnými následkami (deteriorácia pri podliečení verus riziko nežiaducich účinkov a nadmerných nákladov pri nadliečení). Preto sa aktuálnym trendom vo farmakoterapii CHOCHP stáva optimalizácia namiesto doterajšej zaužívanej stratégie vedúcej k maximalizácii. Na rozdiel od duálnej bronchodilatácie, ktorá sa zrejme stane zlatým štandardom v liečbe prevažnej väčšiny pacientov s CHOCHP, protizápalové lieky (ICS, iPDE₄, biologiká a pod.) budú čoraz viac smerovať do špecifických podskupín pacientov s preukázaným priaznivým pomerom medzi účinnosťou a bezpečnosťou.

LITERATÚRA

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–365.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Dostupné na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
- Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(Suppl 1): 1–16.
- Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157: XX.
- Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database syst Rev* 2004; CD003794.
- Cazzola M, Dahl R. Inhaled Combination Therapy With Long-Acting b2-Agonists and Corticosteroids in Stable COPD. *Chest* 2004; 126: 220–237.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775–789.
- Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389–396.
- Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Study to understand mortality and morbidity in COPD (SUMMIT). *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): OA3476 (Abstract).
- Johnson M, Agustí AGN, Barnes NC. Reflections on TORCH: Potential mechanisms for the survival benefit of salmeterol/fluticasone propionate in COPD patients. *J COPD* 2008; 5: 369–375.
- Anthonisen NR. The effects of smoking cessation intervention on 14.5 year mortality: a randomised clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.
- Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic Treatments for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29(8): 891–905.

- Scott DA, Woods B, Thompson JC, et al. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 145–158.
- Kilber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11: 56–68.
- Agustí A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013; 42: 1391–1401.
- Solovič I, Laššán Š, Smolková K. SEVERCA – nové zhodnotenie závažnosti CHOCHP. *Respiro* 2014; 2: 70–79.
- Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med* 2014; 108: 729–736.
- Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2012; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70052-8).
- Beeh KM, Derom E, Echave-Susaeta J, et al. T. ENERGIT: Efficacy and safety of once-daily combined tiotropium + olodaterol versus twice-daily combined fluticasone propionate + salmeterol. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl.59): PA4366 (Abstract).
- Vogelmeier CF, Paggairo PL, Dorca J, et al. Efficacy of acilidinium/formoterol fixed-dose combination versus salmeterol/fluticasone in COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): PA2960 (Abstract).
- Singh D, Worsley S, Zhu ChQ, et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 91–103.
- Zhong N, Wang Ch, Zhou X, et al. lanTern: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD* 2015; 10: 1015–1026.
- Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap syndrome (ACOS). Based on the Global Strategy for Asthma management and Prevention and the Global Strategy for the Diagnosis, management and Prevention of COPD. 2015. Dostupné na: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_ACOS_2015.pdf.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–258.

- Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662–671.
- Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, et al. Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations. *J COPD* 2008; 5: 282–290.
- Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26.
- Siva R, Green RH, Brightling CE, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906–913.
- Kolsum U, Brightling CE, Agustí A, et al. The Prevalence And Clinical Characteristics Associated With Eosinophilic Inflammation In COPD Patients From The ECLIPSE (Evaluation Of COPD Longitudinally To Identify Predictive Surrogate Endpoints) Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: Meeting abstracts, 2014 ATS International Conference, A2745 (Abstract).
- Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71: 118–125.
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
- Wedzicha JA, Price D, Mezzi K, et al. QVA149 compared with salmeterol/fluticasone on exacerbations and its correlation with baseline blood eosinophils: A pooled analysis of LANTERN and ILLUMINATE. *Eur Respir J* 2015; 46(Suppl. 59): PA1005 (Abstract).
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523–525.
- Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri Jr RA, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 891–901.

35. Eltobi O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 112–121.
36. Brightling CE. Is the Eosinophil a Leading Villain in Lung Function Decline? *Chest* 2015; 148(4): 844–846.
37. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416–69.
38. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and De-escalation of Therapy in COPD: Myths, Realities and Perspectives. *Drugs* 2015; 75: 1575–1585.
39. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *The Cochrane Library* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2
40. Wedzicha JA, Decramer M, Vestbo J, et al. A novel study design for the comparison between once-daily QVA149 and twice-daily salmeterol/fluticasone on the reduction of COPD exacerbations: The FLAME study. *ERS Annual Congress* 2013; P696. Abstract 2208.
41. Jen R, Rennard SJ, Sin DD. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J COPD* 2012; 7: 587–595.
42. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 1080–1087.
43. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable COPD: A systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 300(20): 2407–2416.
44. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 219–229.
45. Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 118–122.
46. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162–66.
47. Malo de Molina R, Mortensen EM, Restrepo MI, et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 36: 751–757.
48. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 210–223.
49. DiSantostefano RL, Li H, Hinds D, et al. risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting β_2 agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a cluster analysis. *Int J COPD* 2014; 9: 457–468.
50. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641–647.
51. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, et al. reported pneumonia in patients with COPD: Findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505–512.
52. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and Nonpneumonic Exacerbations of COPD. Inflammatory Response and Clinical Characteristics. *Chest* 2013; 144(4): 1134–1142.
53. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, et al. Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 675–678.
54. Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68: 1105–1113.
55. Shu CC, Wu HD, Yu MC, et al. Use of High-Dose Inhaled Corticosteroids is Associated With Pulmonary Tuberculosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine* 2010; 89(1): 53–61.
56. Kim JH, Park JS, Kim KH, et al. Inhaled Corticosteroid Is Associated With an Increased Risk of TB in Patients With COPD. *Chest* 2013; 143(4): 1018–1024.
57. Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of Inhaled Corticosteroids in Patients With COPD and the Risk of TB and Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286–1297.
58. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 219–237.
59. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976; 84: 304–315.
60. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 19–26.
61. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J COPD* 2015; 10: 2207–2217.
62. Miyazaki M, Nakamura H, Takahashi S, et al. The reasons for triple therapy in stable COPD patients in Japanese clinical practice. *Int J COPD* 2015; 10: 1053–1059.
63. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2007; 8: 93.
64. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 517–527.
65. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, et al. Asthma–COPD Overlap Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(7): 758–766.
66. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD – a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107–117.
67. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548–1556.
68. Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res* 2014; 15: 77.
69. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285–1294.
70. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1184–1192.
71. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
72. Reilly JJ. Stepping down therapy in COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1340–1341.
73. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for COPD. *Pulm Pharm Ther* 2010; 23: 235–256.
74. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081–1087.
75. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143: 1302–11.
76. Rennard SJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011; 12: 18.
77. Muñoz-Esquerre M, Díez-Ferrer M, Montón C, et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: A real life study. *Pulm Pharm Ther* 2014; 30: 16–21.
78. Martínez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866.
79. Laššán Š, Laššánová M. Roflumilast a jeho klinický prínos pre pacienta s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. *Farmakoterapie* 2015; 11(1): 106–111.
80. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002203.
81. Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Pum Pharm Ther* 2014; 29: 80–88.
82. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1): 1829–1832.
83. Restrepo MI, Kortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 153–159.
84. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam–Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 36: 389–395.
85. Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, et al. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med* 2012; 106: 451–458.
86. Martínez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008; 3: 331–350.
87. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139–1147.
88. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, et al. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1358–1360.
89. Pomares X, Monton C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J COPD* 2011; 6: 449–456.
90. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698.
91. Ramos FL, Criner GJ. Use of long-term macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 153–158.
92. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015. doi: 10.1183/16000617.00002215.
93. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147: 894–894.
94. Marks-Konczalik J, Costa M, Robertson J, et al. A post-hoc subgroup analysis of data from a six month clinical trial comparing the efficacy and safety of losmapimod in moderate-severe COPD patients with $\leq 2\%$ and $> 2\%$ blood eosinophils. *Respir Med* 2015; 109: 860–869.

Aktuální farmakoterapie idiopatické plicní fibrózy

Martina Vašáková

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice Praha

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní nemoci. Je charakterizována progredující námahovou dušností s fyzikálním nálezem krepitu nad bazemi plicními a paličkovitých prstů. Radiologicky a histopatologicky je IPF definována obrazem obvyklé intersticiální pneumonie. Střední přežití nemocných s IPF je 2–3 roky. Donedávna neexistovala žádná účinná léčba IPF. Přelomem se stal rok 2011, kdy ve většině zemí Evropy začal být dostupný první antifibroticky působící lék pirfenidon. V roce 2015 byl registrován druhý lék pro léčbu IPF, nintedanib. Spolu s rozvojem léčebných možností IPF se tak zvyšuje i úsilí o časnou diagnózu IPF a čím dál více pacientů se k účinné antifibrotické léčbě dostává. Je totiž nutné si uvědomit, že antifibrotická léčba pouze zpomaluje, ale nezastavuje průběh IPF. Čím dříve tedy diagnózu stanovíme a čím dříve antifibrotickou léčbu nasadíme, tím delší přežití pacientům umožníme.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, časná diagnóza, antifibrotická léčba, pirfenidon, nintedanib.

Current pharmacotherapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) belongs to pulmonary diseases with a grim prognosis and challenging treatment. It is characterized by progressive breathlessness and physical signs of clubbed fingers and crepitus found on auscultation at lung bases. Radiologic and histopathologic findings of IPF correspond to those of usual interstitial pneumonia. The mean survival of IPF patients is 2.5 years. Until recently, no efficient therapy of IPF existed. The year 2011 became a milestone in IPF treatment when the first antifibrotic drug, pirfenidone, was registered in most European countries. In 2015, the second antifibrotic drug, nintedanib, came to Europe. Coincident with the development of treatment options in IPF is striving for early diagnosis of IPF in order to provide more and more patients with efficient treatment. However, it must be realized that any antifibrotic treatment only slows down the disease progression, but cannot stop it. It means that the earlier we establish the diagnosis of IPF and start antifibrotic treatment, the longer survival can be offered to IPF patients.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, early diagnosis, antifibrotic treatment, pirfenidone, nintedanib.

Úvod a epidemiologie

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je difuzní primárně fibroproliferativní plicní proces charakterizovaný radiologickým a histopatologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Jedná se o závažnou nemoc, která bez léčby nevyhnutelně vede k smrti pacienta. Incidence IPF je odhadována mezi 6,8 a 16,3/100 000 (USA). Prevalence této nemoci je celosvětově udávána v rozmezí 2–29/100 000, předpoklad prevalence vycházející z údajů databáze zdravotního pojištění v USA je však ještě vyšší (14–42,7/100 000). IPF postihuje asi 5 milionů lidí na celém světě.

V Evropě je přibližně 110 000 pacientů s IPF, je však možné, že počet těchto pacientů je ještě vyšší vzhledem k poddiagnostikovanosti této nemoci. V ČR proběhlé epidemiologické studie (Kolek, Homolka) odhadují incidenci IPF maximálně na 1/100 000 a prevalenci IPF na 7/100 000 (1). IPF nemá dle provedených výzkumů žádnou jednoznačnou geografickou, sociální a rasovou distribuci. Obvykle se vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné (5 %). Nejpravděpodobnější formou přenosu je autozomálně dominantní forma s rozdílnou penetrací. Incidence IPF se zvyšuje s věkem,

většině pacientů je nad 50 let, pod hranicí 45 let věku nebyla nemoc popsána. Nemoc postihuje více mužů než ženy (2).

Doposud byla objevena řada faktorů zevního prostředí majících možný vliv na vznik a vývoj IPF. Jako rizikové faktory byly popsány kouření cigaret, expozice prachům obsahujícím ocel, mosaz, olovo, částice prachu při řezání či leštění kamenů a expozice organickým živočišným a rostlinným antigenům a také prachu z borovicového dřeva. Na patogenezi IPF má potenciální vliv také řada virových patogenů. U pacientů s IPF byla zjištěna vyšší incidence EBV, chřipkového viru, CMV, viru

hepatitidy C a HHV – 7.8. Další mikroorganismy, které by se mohly účastnit v patogeneze IPF, jsou virus parainfluenzy, Human imunodeficiency virus-1 (HIV-1), virus spalniček, Herpes virus 6 a *Mycoplasma spp.* Několik studií vyjádřilo podezření i na roli *gastroezofageálního refluxu* (GER) v patogeneze IPF (3, 4).

Definice

IPF je specifická forma **chronické progresující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie**, objevující se primárně u dospělých jedinců, postihující pouze plicé a spojené s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Diagnóza IPF vyžaduje vyloučení jiných forem intersticiálních pneumonií, zvláště ostatní idiopatické intersticiální pneumonie (IIP), systémové nemoci pojiva a intersticiální plicní procesy (IPP) spojené s expozicí vlivům prostředí.

Klinický obraz

Diagnóza IPF by měla být zvažována u dospělých jedinců (nad 45 let věku) s jinak nevysvětlitelnou *chronickou námažovou dušností*, snadnou unavitelností, kašlem a v pozdějších fázích při nastupující hypoxémii i cyanózou. I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti a její pozvolná progresie, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. *akutní exacerbace IPF* charakterizované náhlým výrazným zhoršením dušnosti. IPF má obvykle nevyhnutelně progresující průběh navzdory jakékoli léčbě a střední přežití pacientů není delší než 2,5–3 roky. U většiny pacientů (75 %) jsou při fyzikálním vyšetření zachyceny fenotypové projevy, *paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomén krepitu* slyšitelný nad plicními bazemi (5).

Funkční vyšetření plic

Funkčně je IPF charakterizována *restrikční ventilační poruchou* (RVP – pokles vitální kapaci-

ty – VC a celkové plicní kapacity – TLC), *poklesem transfer faktoru* pro oxid uhelnatý (TL_{CO}), který je významnější než by odpovídalo stupni poklesu VC, a významnou poruchou plicní poddajnosti. Charakteristickým nálezem u IPF je *hypoxemie*, zprvu pouze námažová, posléze i klidová, a zvýšený alveoloarteriální kyslíkový gradient.

Radiologický nále

Optimální zobrazovací metodou u IPF je *vysoce rozlišující výpočetní tomografie hrudníku* (high resolution computed tomography – HRCT), neboť běžný skiagram hrudníku nedokáže díky nízkému rozlišení postihnout typické změny v plicní tkáni. Pro IPF je typický obraz *retikulací a pruhovitých opacit s obrazem voštinovitých plicí s maximem subpleurálně a v bazích plicních*. Pokud se vyskytnou tzv. aktivní změny, zastoupené obvykle opacitami mléčného skla (GGO), jsou minimálního rozsahu. Tento obraz je pro IPF typický a nazýváme jej *radiologický obraz obvyklé intersticiální pneumonie (UIP)* (tabulka 1).

Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) by měla být provedena u každého pacienta s podezřením na IPF. Vyšetření tekutiny získané BAL (BALTe) v diagnostice IPF hraje hlavně diferenciálně diagnostickou roli. Pro IPF je typické zmnožení neutrofilních granulocytů, obvykle s malou příměsí eozinofilů, lymfocyty bývají zvýšeny minimálně. V rámci bronchoskopie může být přínosné provést *transbronchiální plicní biopsii*, která ve své klasické podobě má přínos spíše diferenciálně diagnostický, avšak pokud ji provedeme za pomoci kryosondy – **kryobiopsie**, tak může být získán vzorek plicní tkáně, který již může být pro patologa dostatečný pro stanovení mikromorfologické diagnózy IPF.

Chirurgická plicní biopsie

Chirurgickou plicní biopsii indikujeme pouze u pacientů, kde diagnóza není jasná na základě klinického obrazu a nálezu na HRCT hrudníku.

Velice opatrní jsme s indikací chirurgické plicní biopsie u pacientů nad 65 let a s TL_{CO} po 35 %. U této skupiny nemocných je totiž chirurgická biopsie spjata se značně zvýšenou mortalitou a morbiditou (6).

Histopatologický obraz u IPF zachycuje obraz *UIP s maximem subpleurálně a dorzobazálně převahou jizvení a destrukcí plicní architektiky sousedící s časově mladšími okrsky fibroblastických fokusů* (časová a prostorová heterogenita) (tabulka 2) (7).

Diagnóza IPF by měla být stanovena na základě **multidisciplinárního konsenzu** pneumologa, radiologa znalého problematiky intersticiálních plicních procesů a případně pneumopatologa. Krucíální roli hraje v diagnóze IPF klinický obraz s nálezem ***námažové dušnosti, krepitu a paličkovitých prstů u pacienta středního a staršího věku s HRCT obrazem UIP***. Plicní biopsie s histomorfologickým potvrzením diagnózy není striktně vyžadována u pacientů, kde klinický obraz a radiologický nále korespondují s diagnózou IPF, pouze v situacích, kdy je klinický a radiologický obraz nejednoznačný, je indikována chirurgická plicní biopsie, případně kryobiopsie. Nutné je **vyloučení ostatních příčin**, které by mohly vést k HRCT a histopatologickému obrazu UIP, a to především exogenní poškození plicního intersticia – exogenní alergické alveolitidy a azbestóza (anamnéza expozice anorganickým a organickým prachům) a systémové nemoci pojiva (podle mimoplicních příznaků a imunologických parametrů) (tabulka 3) (8, 9).

Léčba

V průběhu posledních 10 let zaznamenal přístup nejen k diagnostice, ale i k léčbě IPF zcela zásadní změny. Původně byli pacienti léčeni kortikosteroidy nebo kombinací kortikoidů s imunosupresivy, popřípadě ještě s přidáním N-acetylcysteinu ke kombinaci kortikoidů a azathioprinu. Kritickou metaanalýzou

Tab. 1. HRCT kritéria pro vzorec UIP

Typický vzorec UIP (všechna 4 kritéria)	Možná UIP (všechna 3 kritéria)	Obraz neodpovídá UIP (jakékoli ze 7 kritérií)
Maximum změn subpleurálně a bazálně	Maximum změn subpleurálně a bazálně	Maximum změn v horních a středních polích
Retikulace	Retikulace	Převaha změn peribronchovaskulárně
Voština s nebo bez bronchiektázií	Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)	Rozsáhlé opacity mléčného skla (převažují nad retikulárními)
Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)		Rozsáhlá mikronodulace (bilaterálně s převahou v horních polích)
		Diskrétní cysty (mnohočetné, bilaterální, mimo oblast voštiny)
		Difúzní obraz mozaikovitě perfuze a air-trapping (bilaterálně, ve 3 nebo více lalocích)
		Konsolidace v bronchopulmonálních segmentech (lalocích)

Tab. 2. Histopatologická kritéria UIP

Typický UIP vzorec (všechna 4 kritéria)	Pravděpodobný UIP vzorec	Možný UIP vzorec (všechna 3 kritéria)	Nejedná se o UIP (jakékoli ze 6 kritérií)
Významná fibróza, distorze plicní architektiky +/- voština se subpleurální a paraseptální distribucí	Významná fibróza, distorze plicní architektiky +/- voština	Nepravidelné nebo difúzní postižení plicní tkáně fibrózou +/- intersticiálním zánětem	Hyalinní blanky ¹
Nepravidelná distribuce fibrotických změn	Absence nepravidelné distribuce nebo fibroblastických fokusů, ale ne obou zároveň	Absence jiných kritérií UIP (viz 1. sloupec)	Organizující (se) pneumonie ²
Fibroblastické fokusy	Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Granulomy ²
Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Pouze voština		Značné intersticiální zánětlivé změny mimo voštinovité změny
			Dominující peribronchiální změny
			Jiné změny svědčící pro alternativní diagnózu

¹Může být přítomno v případě akutní exacerbace IPF

²Ojedinelý granulom a mírná komponenta organizující (se) pneumonie může být vzácně přítomna i v případě UIP

studií z posledních 10 let, která byla základem pro prohlášení světových respiračních společností o diagnostice a léčbě IPF vydaného v roce 2011 a posléze ještě na základě interim analýzy studie PANTHER z jara 2012, byly všechny tyto léčebné modalities shledány neúčinnými a dokonce v řadě případů způsobující vyšší mortalitu pacientů (10, 11). U pacientů s IPF tedy není doporučena ani léčba kortikoidy, ani imunosupresivy ani jejich kombinací. Navíc bylo zjištěno, že prognosticky nepříznivý efekt pro pacienty s IPF má i antikoagulační léčba. Novou cestou v léčbě IPF se stala léčba antifibrotickými, která byla iniciována objevením antifibrotického účinku malé molekuly, *pirfenidonu*, jenž byl registrován k léčbě IPF nejprve v Japonsku a následně i v Evropě a nyní i v Kanadě a USA. Nový přístup k léčbě IPF byl poprvé uveden v konsenzu ATS/ERS/JRS/ALAT v roce 2011 a následně aktualizován v doporučení pro klinickou praxi ATS/ERS/JRS/ALAT v roce 2015, kde je poprvé zakotveno doporučení *antifibrotické léčby IPF* (10, 12).

Antifibrotická léčba

Pirfenidon je prvním lékem, který zasahuje přímo do patogeneze IPF, i když mechanismus jeho účinku není doposud v detailech objasněn. Nicméně jsou důkazy pro antifibrotické i protizánětlivé účinky tohoto léku v modelu bleomycinem indukované a posttransplantační plicní fibrózy. Pirfenidon snižuje proliferaci fibroblastů a produkci fibrózou asociovaných proteinů a cytokinů pravděpodobně inhibicí TGF- β , a destičkového růstového faktoru (platelet-derived growth factor) cestou blokády nukleární translokace proteinu SMAD.

Tab. 3. Diagnostická kritéria IPF

1. Vyloučení jiných příčin intersticiálních plicních procesů (domácí a profesní expozice, systémové nemoci pojiva, léková toxicita)
2. Přítomnost HRCT vzorce UIP u pacientů bez plicní biopsie (**tabulka 1**)
3. Specifické kombinace HRCT a histopatologického (chirurgická plicní biopsie) UIP vzorce u pacientů s plicní biopsií

Kombinace HRCT obrazu a histopatologického obrazu v chirurgické plicní biopsii

HRCT obraz	Histopatologický obraz	Diagnóza IPF
UIP	UIP	ANO
	Pravděpodobná UIP	
	Možná UIP	
	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	
Možná UIP	UIP	ANO
	Pravděpodobná UIP	
	Možná UIP	Pravděpodobná
	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	
Nedopovídá UIP	UIP	Možná
	Pravděpodobná UIP	NE
	Možná UIP	
	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	

Klinická efektivita léčby pirfenidonem byla prokázána v multinárodních studiích CAPACITY 004 (PIPF-004) a japonské Shionogi (SP3) a následně i ve studii ASCEND(PIPF-016) (13). Tyto studie prokázaly efekt léčby pirfenidonem na snížení míry poklesu plicních funkcí i na mortalitu na IPF i ze všech příčin ve srovnání s placebem. *Pirfenidon tedy jednoznačně prokázal léčebný efekt u pacientů s IPF a byl dokonce označen FDA jako průlomový lék v léčbě dosud neléčitelné nemoci, IPF.* Pirfenidon byl v ČR pro pacienty s IPF dostupný od roku 2011 v rámci časného přístupu a posléze po registraci přípravku v rámci mimořádného dovozu. Od 1. 7. 2014 je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v ČR v Centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů.

Pirfenidon je dostupný v režimu *vysoce inovativního léčebného prostředku (VILP)* pro pacienty s IPF s VC mezi 50–80 % NH a TL_{CO} vyšší než 35 % NH navíc po předchozím souhlasu revizního lékaře s léčbou (preskripční omezení W). Pacienti musí jednak splnit výše uvedená vstupní kritéria pro léčbu pirfenidonem, nesmí kouřit a navíc u nich musí být dále prokázána i efektivita léčby. V praxi to znamená, že jsou pravidelně nejméně po 6 měsících kontrolováni a při kontrolách nesmí být patrný pokles VC o 10 % a více a TL_{CO} o 15 % a více ve třech po sobě následujících 6měsíčních intervalech. *Nicméně neexistují žádné odborné důkazy, které by opodstatňovaly ukončení léčby u rychleji progredujících pacientů, či u pacientů s výchozími lepšími či horšími plicními funkcemi.*

Rozšíření úhrady léku tedy bude předmětem dalšího jednání s plátcí. Každý pacient léčený pirfenidonem také musí být zaznamenán v Registru VILP, který je podregistrem Registru IPF.

Pirfenidon je podáván v dávce 3 × 3 kapsle po 267 mg/den, tj. 2 403 mg/den. Zvýšené opatrnosti je potřeba při léčbě léky snižujícími aktivitu CYP1A2, kdy může dojít až k významné toxicitě pirfenidonu při současném užívání (např. fluvoxamin, který je při léčbě pirfenidonem kontraindikován, chinolony). Naopak léky zvyšující aktivitu CYP1A2 mohou snižovat účinnost léčby pirfenidonem (rifampicin, omeprazol). Každý pacient musí být při zahájení léčby poučen o nutnosti výluky kouření tabáku, jinak efektivita léčby bude ohrožena. Musí být seznámen s *fototoxicitou léku* a s nutností soustavné ochrany proti slunečnímu záření (celoročně krémy s vysokým ochranným faktorem, tzv. sun-blockery na nechráněná místa kůže, a pokrývka hlavy a ochrana těla oděvem při riziku oslnění). Také pacient musí vědět o *gastrointestinálních nežádoucích účincích*, hlavně o nevolnosti a nechuti k jídlu a o možnosti snížit dávku při jejich výskytu. Musí být poučen i o možnosti *poruchy funkce jater* při léčbě pirfenidonem, z toho důvodu bude mít opakovaně odběry krve v průběhu léčby.

Nintedanib je dalším lékem, který je již dostupný pro léčbu IPF v ČR, a to zatím v rámci časného přístupu na jméno pacienta (ukončen nábor nových pacientů v lednu 2015) a v rámci mimořádné úhrady dle paragrafu 16 po žádosti revizního lékaře pojišťovny. Nintedanib je malá molekula, *trikinázový inhibitor*, cílený na *receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR)*, *růstového faktoru fibroblastů (FGFR)* a *destičkového růstového faktoru (PDGFR)*. Nintedanib blokuje tento receptor obsazením vazebních míst pro ATP a tím brání nitro-buněčné signalizaci těchto receptorů. Navíc blokuje též Flt-3 (Fms-like tyrosine protein kinase), LCK (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn) a Src (proto-onkogen tyrosine protein-kinase src).

Efektivita a bezpečnost nintedanibu v léčbě IPF byly prokázány ve dvou velkých studiích fáze 3 INPULSIS-1 a INPULSIS-2, do kterých bylo zařazeno 1066 pacientů s IPF. Nintedanib prokázal v obou těchto studiích efektivitu vyjádřenou *významnou redukcí poklesu vitální kapacity a navíc v INPULSIS-2 i benefit ve smyslu redukce počtu a doby do výskytu akutních exacerbací IPF* (14).

Lék je pro perorální užití, ve formě kapslí, užívá se 2 × 1 kapsle po 150 mg denně (přibližně v intervalu 12 hodin. Při intoleranci je možné dávku snížit na 2 × 100 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou průjem a elevace jaterních enzymů. Frekvenci stolic lze snížit podáním loperamidu. Při elevaci transamináz lze při významném vzestupu přechodně přerušit léčbu, častěji však postačí většinou přechodné snížení dávky na 2 × 100 mg denně,

Je možné zvážit jeho nasazení pacientům, kteří nesplní podmínky úhrady pirfenidonu, tj. mají vyšší VC než 80 %, případně mají TL_{co} mezi 30 a 35 % náležitých hodnot, nebo netolerují pirfenidon, případně jsou na něj alergičtí, či mají závažné nežádoucí účinky léčby. O podmínkách úhrady nintedanibu se v současné době jedná.

Klinické studie s novými antifibrotickými léky

V současné době probíhají další klinické studie zkoušející léky, které by měly přímo zasahovat do patogenetických pochodů IPF. Pacienti s IPF, obzvláště ty, kteří nesplní kritéria pro léčbu pirfenidonem, případně ani nintedanibem, je vhodné pokud možno do těchto studií zařazovat. Ze zkoušených potenciálních nových léků pro léčbu IPF je vhodné zmínit: *monoklonální protilátku proti IL-13 lebrizumab a pentraxin*.

Ostatní léky

U pacientů s IPF obvykle podáváme ještě **N-acetylcystein (NAC)** v dávce 3 × 600 mg denně, i když nebyl prokázán jeho vliv na zabránění poklesu plicních funkcí ve studii PANTHER, a to pro jeho *antioxidační efekt*, s cílem předcházet dalšímu poškození alveolárního epitelu oxidačními ději, a tím bránit tzv. akutním exacerbacím. Je to dobře tolerovaný lék, některým pacientům vadí pouze zvýšená expektorace. Od 1. 6. 2013 je tento lék v ČR hrazen pro pacienty s IPF z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Z důvodu prevence akutní exacerbace IPF byl podáván všem pacientům také **inhibitor protonové pumpy** v běžných denních dávkách, neboť bezpříznakový extraezofageální reflux může být považován za příčinu nových alveolárních lézí, a proto i spouštěč progresu IPF. Nicméně je třeba zmínit, že v sekundárních analýzách registračních studií obou dostupných antifibrotických léků nebyl shledán efekt inhibitorů protonové pumpy na pokles plicních

funkcí. Z tohoto důvodu je doporučena i v novém aktualizovaném Doporučeném postupu pro diagnostiku a léčbu IPF v ČR léčba refluxu pouze u symptomatických pacientů (www.pneumologie.cz).

Dušnost u pacientů v terminálních stádiích IPF obvykle tlumíme **opiáty**, a to většinou v náplastových formách s pomalým uvolňováním (15).

Nefarmakologická léčba

Dlouhodobá domácí oxygenterapie je doporučena pro všechny pacienty s IPF s klidovou či zátěží indukovanou hypoxémií, kteří splní kritéria ČPFS.

Transplantace plic je pro vhodně vybrané pacienty s IPF rozhodně doporučena. Pětileté přežití po transplantaci plic u pacientů s IPF je odhadováno na 50–56 %.

Umělá plicní ventilace (UPV)

Pacienti s IPF by při respiračním selhání způsobeném IPF *neměli být paušálně invazivně uměle ventilováni*, ale tento způsob léčby může být *vhodný pro některé selektované jedince*. Mortalita při umělé plicní ventilaci u pacientů s IPF je 96 %. Většinou pouze ti pacienti, kteří mohou být transplantováni z ventilátoru, mají z UPV profit. V praxi to znamená, že by invazivní UPV měla být indikována pro zhoršení IPF s respiračním selháním pouze v případě nemocných, kteří jsou již zařazeni na čekací listinu transplantace plic, nebo u kterých existuje šance, že se podaří je urgentně zařadit k transplantaci plic. I tak je pravděpodobnost úspěšné transplantace a tudíž přežití těchto pacientů velmi malá (15).

Rehabilitace

Pacienti s IPF by *měli být indikováni k plicní rehabilitaci ve většině případů*. Je to jedna z možností jak zlepšit kvalitu života pacienta je zlepšení pacientovy funkční výkonnosti a zmírnění dušnosti. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující učení, poradu a behaviorální techniky ke zlepšení sebeobsluhy, redukcí symptomů a optimalizaci funkční kapacity (16).

Paliativní péče

Paliativní péče spočívá v tlumení obtěžujících symptomů. Pro tlumení kašle lze použít systémové kortikosteroidy, a to obvykle v minimální dávce (obvykle do 20 mg prednisonu denně a dávku postupně snižovat), která dosáhne

zmírnění úporného kašle. Přesné doporučení pro dávkování kortikosteroidů však není v tomto případě známo. Opioidy indikujeme u těžké dušnosti s/bez kašle.

Závěr

Idiopatická plicní fibróza je závažnou nemocí s prognózou podobnou maligním nádorům. Je tedy nutné, aby pacienti s IPF byli včas

diagnostikováni a aby antifibrotická léčba, která zpomaluje průběh nemoci, byla nasazena co nejdříve. Jedině tak můžeme dát pacientům s IPF šanci na delší přežití.

LITERATURA

1. Kolek V. Epidemiology of cryptogenic fibrosing alveolitis in Moravia and Silesia in the 1981–1990. *L'internista* 1995; 3: 105–108.
2. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 12: 355–361.
3. Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 3: 377–385.
4. Borensztajn K, Crestani B, Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers-insights from the bench side. *Respiration* 2013; 6: 441–452.
5. Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*, 2. vydání, Maxdorf Praha 2014: 261–264.
6. Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 520S–525S.
7. Smith M, Daluzro M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol* 2013; 10: 896–903.
8. Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 904–910.
9. Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 128: 158–162.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 15; 183(6): 788–824.
11. McGrath EE, Millar AB. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-hear the PANTHER roar. *Thorax* 2012; 2: 97–98.
12. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis: Executive Summary. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J. Resp Crit Care Med* 2015; 192: 238–248.
13. King TE Jr, Bradford WB, Castro-Bernardini S, Fagan EA, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 22: 2083–2092.
14. Richeldi L, duBois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2071–2082.
15. Vašáková M, a kol. *Moderní farmakoterapie v pneumologii*. Praha: Maxdorf, 2013: 236–243.
16. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a call for continued investigation. *Resp Med* 2008; 102: 1675–1680.

Akutní bronchitis a pneumonie v klinické praxi

Petr Zůna, Ladislav Lacina, Norbert Pauk

Klinika pneumologie a hrudní chirurgie Nemocnice Na Bulovce a 3. LF UK Praha

Ve 21. století, v souvislosti s nezdravým životním stylem, rostoucím průměrným věkem populace a s prodlužující se délkou života, přirozeně roste i počet jedinců sužovaných civilizačními onemocněními a s nimi spojenými manifestními či subklinickými imunodeficity. Právě tyto jedinci jsou pak náchylnější k infekcím dolních cest dýchacích, jako je například akutní bronchitida či pneumonie. Incidence obou těchto klinických jednotek je na vzestupu a zároveň roste i počet závažných průběhů onemocnění. V tomto přehledovém článku se zaměříme na definici obou onemocnění, možnosti diagnostiky, terapie a v neposlední řadě na zkušenosti z klinické praxe.

Klíčová slova: pneumonie, akutní bronchitida, infekce dolních cest dýchacích.

Acute bronchitis and pneumonia in clinical practice

In the 21st century, due to unhealthy lifestyle, higher average age of population with longer life expectancy, naturally there are also more individuals affected by population diseases and manifested or subclinical immunodeficiencies connected there with. Particularly these individuals are more prone to lower respiratory tract infections like acute bronchitis or pneumonia. The incidence of both of these clinical units is rising and more often the course of the diseases is more severe. In this review article we will focus on definition of both of the diseases, their diagnostics, their therapy, and at last but not least on the clinical experiences.

Key words: pneumonia, acute bronchitis, lower respiratory tract infection.

Každý rok v České republice onemocní infekcí dolních cest dýchacích přibližně 6% populace (1, 2). Jedná se tedy zhruba o 600 000 onemocnění ročně. Kromě negativních zdravotních důsledků na populaci jde i o vážný socioekonomický problém. S rostoucím počtem onemocnění přirozeně roste počet nutných dnů pracovního volna. Rovněž roste i celkové zatížení zdravotního systému jako celku. Z těchto důvodů tedy infekce dolních cest dýchacích vyžadují zvýšenou pozornost pouze pneumologů a praktických lékařů, ale celé odborné veřejnosti, bez ohledu na specializaci.

Akutní bronchitis

Akutní bronchitida je zánětlivé onemocnění průdušek často nasedající na infekce horních cest dýchacích (1). Při současném postižení průdušek i průdušnice hovoříme o takzvané tracheobronchitidě. Jedná se o relativně běžné

onemocnění, většinou s lehkým průběhem, ale u těžce polymorbidních pacientů může znamenat vážné zdravotní riziko. Ročně onemocní přibližně 5% populace, a to nejčastěji na podzim a v zimě (1, 3). Na etiologii onemocnění se mohou podílet jak virová, tak bakteriální agens, u dospělých osob přibližně stejným dílem (1). U dětí převažují virová agens (1). Z virů se jedná o influenza virus typu A a B, parainfluenza virus, respirační syncytiální virus, coronavirus, adenovirus a rhinovirus (3). Z bakterií jsou nejčastěji zastoupeny *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* a *Staphylococcus aureus*.

Klinicky se onemocnění manifestuje jako kašel, který nejčastěji začíná jako suchý dráždivý a později přechází ve vlhký produktivní. Sputum může mít různý charakter od serózní až po hlenohnisavou expektoraci. Výjimečně může být přítomna i hemoptýza, která je zpravidla mini-

mální, nitkovitá. Onemocnění je často doprovázeno celkovou slabostí, mírně zvýšenou teplotou, bolestí v krku či chrapotem. Auskultačně mohou být slyšet suché či vlhké bronchitické fenomény, nebo může být poslechový nález zcela normální.

Laboratorně často nalézáme pouze minimální zvýšení zánětlivých parametrů, většinou bez leukocytózy. Ostatní laboratorní vyšetření bývají většinou bez pozoruhodností, či způsobena jiným chronickým onemocněním. Na skiagramu hrudníku je normální nález. Plicní parenchym je bez infiltrativních změn. Mikrobiologická vyšetření sputa u produktivního kašle jsou možná, ale běžně se neprovádějí.

Léčba akutní bronchitidy většinou trvá 7–14 dnů a je v drtivé většině případů vedena ambulantní formou. Pouze u velmi starých seniorů, vysoce polymorbidních pacientů či pacientů s preexistujícím plicním onemocněním může

být vyžadována hospitalizace, a to nejčastěji pro respirační insuficienci. Léčebný režim vyžaduje klid na lůžku, teplo, dostatečný příjem tekutin a dále dle manifestních příznaků. Při zvýšené teplotě podáváme antipyretika. U suchého kašle podáváme antitusika a naopak u produktivního kašle podáváme mukolytika a expektorancia. U hlenohnisavé expektorace či u mikrobiologicky prokazaného bakteriálního agens můžeme zvážit nasazení antibiotické terapie, zpravidla penicilinové řady, nicméně dle ACCP guidelines z roku 2006 není rutinní podávání antibiotik u nekomplikované akutní bronchitidy indikováno (3).

Pneumonie

Pneumonie je zánětlivé onemocnění plic, které postihuje respirační bronchioly, alveolární struktury a plicní intersticiu (1, 2). Ročně u nás onemocní přibližně 1 % obyvatel. Přibližně 3 000 lidí ročně na pneumonii zemřou (2). Na etiologii onemocnění se podílejí nejčastěji bakterie, ale může být způsobena i viry, mykobakteriemi, houbami či protozoi a metazoi. Z bakteriálních agens se nejčastěji jedná o *Streptococcus pneumoniae* (4), a dále *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* a další. Z virů jsou to pak zejména influenzae typ A a B. V dalším textu se budeme věnovat výhradně bakteriální pneumonii. Pneumonie nejčastěji dělíme na komunitní pneumonie (CAP – Community acquired pneumonia), nozokomiální pneumonie (HAP – Hospital acquired pneumonia), pneumonie u pacientů s imunodeficitem (PIIH – Pneumonia in immunocompromised host) a dále pneumonie pacientů na umělé plicní ventilaci (VAP – Ventilator associated pneumonia) a pneumonie vázaná na zdravotnická zařízení (HCAP – Health Care associated pneumonia). Toto rozdělení je z hlediska klinické praxe velice výhodné, protože nám ve své podstatě ukazuje, z jakého prostředí pochází patogen, který pneumonii způsobil. U komunitní pneumonie se jedná o patogeny přítomné v běžném denním prostředí, které jsou zpravidla dobře citlivé na antibiotika. Na druhou stranu u nozokomiální pneumonie, která je definována jako pneumonie vzniklá dva dny a více po nástupu do zdravotnického zařízení a 7–14 dnů po jeho opuštění, je spektrum předpokládaných patogenů složeno často z kmenů rezistentních na antimikrobiální léčbu a vyžaduje

proto agresivnější přístup v terapii. Pneumonie můžeme dále dělit podle rozsahu postižení na skiagramu hrudníku na alární, lobární a segmentální a dále podle závažnosti průběhu na lehké, středně těžké a těžké.

Klinicky je pneumonie definována jako čerstvý infiltrát na skiagramu hrudníku (obrázek 1) a přítomnost minimálně dvou příznaků souvisejících s infekcí dolních cest dýchacích, jako jsou teploty, kašel, dušnost, schvácenost, bolest hrudníku a poslechový nálezní při auskultačním vyšetření. Můžeme slyšet oslabené či trubicové dýchání, s chrůpky nebo krepitem. Laboratorně poté nacházíme zvýšení zánětlivých parametrů (CRP, prokalcitonin) s leukocytózou a dále dle závažnosti onemocnění může být přítomna iontová dysbalance, elevace jaterního souboru, či laboratorní známky dehydratace jako zvýšená osmolalita s elevací urey a kreatininu. Na skiagramu hrudníku může být kromě infiltrátu přítomný i negativní bronchogram či drobný fluidotorax. U neléčené či pokročilé fáze onemocnění může být přítomen rozsáhlý fluidotorax charakteru empyému, často čochovitěho tvaru, nebo přítomnost abscesové dutiny s rozpadem a hladinkou při abscedující bronchopneumonii. U všech pneumonií standardně provádíme mikrobiologická vyšetření ke zjištění konkrétního agens a jeho citlivosti k jednotlivým typům antibiotik. Nejběžněji provádíme kultivaci sputa. Dále máme možnost hemokultivace, sérologického vyšetření krve, antigenního vyšetření moči či vyšetření molekulárně genetickými metodami jako PCR (2). Nutno však podotknout, že konkrétní agens se podaří zjistit pouze přibližně v polovině případů (1).

Léčba pneumonie může probíhat jak ambulantní formou, zejména u mladých pacientů bez komorbidit, nebo za hospitalizace u starších pacientů s komorbiditami při těžším průběhu onemocnění. Při rozhodování, zda pacienta hospitalizovat či ne, se řídíme vstupními kritérii rizika mortality. V praxi se nejčastěji užívají tři systémy hodnocení. CURB-65, CRB-65, nebo americké hodnocení PSI dle Fineho (2). Akronym CURB-65 zastupuje zmatenost (confusion), hladinu urey nad 7 mmol/l, dechovou frekvenci nad 30/min (respiratory rate), krevní tlak pod 90/60 (blood pressure) a věk nad 65 let (tabulka 1) (5, 6).

Zlatým standardem léčby bakteriálních pneumonií je podání antibiotik. Mělo by být zahájeno neprodleně i bez znalosti konkrétního

Obr. 1. Pneumonie s infiltrátem v pravém středním a dolním plicním poli



patologického agens. Při volbě vhodného antibiotika se řídíme dle klinického stavu pacienta a dle typu pneumonie CAP, HAP atd. Léčbu zahajujeme empiricky a následně upravujeme dle výsledků mikrobiologických vyšetření. U komunitních pneumonií s lehčím průběhem si často vystačíme s perorálním antibiotikem v monoterapii. Vhodná jsou betalaktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny), makrolidy, či tetracykly. U pneumonií s těžším průběhem u hospitalizovaných pacientů zahajujeme terapii intravenózně, a to často v dvojkombinaci. Vhodná je například kombinace betalaktamů s makrolidy, či respirační fluorochinolony v monoterapii. U nozokomiálních pneumonií zahajujeme terapii vždy dvojkombinací. Po identifikaci patogenu přecházíme z léčby empirické na léčbu cílenou (2). Antibiotická léčba u lehké pneumonie trvá 7–10 dnů. U středně těžké a těžké pneumonie je celková délka terapie určena klinickým stavem pacienta. Kromě antimikrobiální terapie zahajujeme též léčbu podpůrnou zaměřenou na symptomy onemocnění. U respirační insuficience s hypoxémií podáváme oxygenoterapii. Při teplotách nad 38 stupňů podáváme antipyretika. Při pleurální bolesti analgetika. Dále je vhodná buď inhalační, či perorální léčba mukolytiky a u dráždivého obtěžujícího kašle i antitusiky. V neposlední řadě je třeba myslet i na řádnou rehydrataci a realimentaci pacienta, a to zejména u starších nemocných, v případě nutnosti parenterální formou. U pacientů se sníženou mobilitou podáváme i preventivní antikoagulační léčbu nízkomolekulárními hepariny (8).

Po úspěšném vyléčení pneumonie by měla vždy následovat nejpozději do 2 týdnů ambulantní kontrola a s odstupem 6 týdnů kontrolní skiagram hrudníku (8).

Poznámky ke klinické praxi

Akutní bronchitis i pneumonie řadíme mezi onemocnění dolních cest dýchacích. Jako takové mají mnohé společného, ale v mnohém se i liší. Zcela zásadní rozdíl je, že při akutní bronchitidě není nikdy postižen plicní parenchym a zánět se odehrává pouze v průduškách. Na skiagramu hrudníku je normální nález bez přítomnosti čerstvého infiltrátu. Na druhé straně u pneumonie je plicní parenchym postižen vždy již ze samotné definice onemocnění a na skiagramu hrudníku je patrný čerstvý infiltrát. Během pneumonie jsou velice často postižené i samotné průdušky.

Ze stran léčby je zásadní rozdíl v indikaci antimikrobiální léčby. Zatímco u akutní bronchitidy je podání antibiotik spíše nedoporučováno a uchylujeme se k němu pouze ve výjimečných případech, u bakteriální pneumonie naopak podáváme antibiotika vždy a neprodleně. Ze stran podpůrné léčby a režimových opatření

se onemocnění zásadněji neliší. Podáváme antipyretika, analgetika, antitusika, mukolytika, expektorancia.

V případech opakovaných respiračních infekcí je třeba myslet i na jiná respirační onemocnění. U kuřáků se velice často jedná o chronickou bronchitidu, definovanou jako produktivní kašel více než 3 měsíce v roce, ve 2 po sobě jdoucích letech. Akutní bronchitida je pak u těchto pacientů pouze dekompenzací bronchitidy chronické. Je třeba mít na paměti i jiná onemocnění, která mohou vést k opakovaným respiračním infekcím a protrahovanému kašli. Jsou to zejména chronická zánětlivá onemocnění průdušek charakterizovaná obstrukcí, jako CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc), asthma bronchiale, či ACOS (překryv CHOPN a asthma bronchiale) a jejich jednotlivé fenotypy. V neposlední řadě je třeba myslet i na různé typy imunodeficitů. Tito pacienti poté vyžadují řádné dovyšetře-

ní a nasazení specifické léčby. U opakovaných pneumonií, často v jedné lokalizaci, musíme vždy vést v paměti možnost bronchiální stenózy, a to nejčastěji nádorovým onemocněním (bronchogenní karcinom). U těchto pacientů je vždy nutné doplnit fibrobronchoskopické vyšetření a CT hrudníku.

Závěr

V tomto přehledovém článku jsme definovali akutní bronchitidu a pneumonii, zmínili jsme možnosti diagnostiky, terapie obou onemocnění a závěrem jsme zmínili pár poznámek z klinické praxe. Vzhledem k rostoucí četnosti onemocnění (9) a se stoupající incidencí civilizačních onemocnění, se jedná a bude jednat o vážný problém, který zdravotně a socioekonomicky zatěžuje celý systém. Každý lékař by se tedy měl seznámit alespoň se základy diagnostiky a léčby obou onemocnění.

LITERATURA

1. Kolek V, Kašák V, Vašáková M. Pneumologie. 2., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2014. Jessenius. ISBN 978-80-7345-387-9.
2. Kolek V, Kolář M, Kašák V, Beneš J, Dindoš J. Klinické doporučení: Diagnostika a léčba komunitní pneumonie dospělých [online]. Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP [cit. 2016-03-13]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/soubory/Pneumonie%20-%20CAP%20doporučeny%20postup%20pneumologie%20a%20infektologie%20verze%202017.3.2011.pdf>.
3. Wenzel Richard P, Alpha A. FOWLER. Acute Bronchitis. New England Journal of Medicine [online]. 2006; 355(20): 2125–2130 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1056/NEJMc061493. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc061493>.
4. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [online]. 2014; 33(7): 1065–1079 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1. ISSN 0934-9723. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-014-2067-1>.
5. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003; 58: 377–382.
6. Jakubec P, Kolek V. Klinická doporučení diagnostiky a léčby komunitní pneumonie. Medicína pro praxi. 2013; 10(11–12): 388–391.
7. McNally M, Curtain J, O'Brien KK, Dimitrov BD, Tom Fahey T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. British Journal of General Practice [online]. 2010; 60(579): 423–433 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.3399/bjgp10X532422. ISSN 09601643. Dostupné z: <http://bjgp.org/cgi/doi/10.3399/bjgp10X532422>.
8. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. Praha: Maxdorf, c2013. Jessenius. ISBN 978-80-7345-359-6.
9. Welte TA, Torres AD, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax [online]. 2011; 67(1): 71–79 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1136/thx.2009.129502. ISSN 0040-6376. Dostupné z: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2009.129502>.

Stribild a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

David Jilich

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Důsledkem širokého používání antiretrovirové terapie v léčbě HIV infekce byl významný pokles morbidity i mortality infikovaných osob. Tato léčba v posledních dvou desetiletích zásadním způsobem zvýšila svou účinnost i bezpečnost. Za hlavní limity antiretrovirové terapie je i nadále považována toxicita a riziko vzniku virové rezistence. Klíčový faktor ovlivňující vznik virové rezistence je léková adherence. Vysoká míra lékové adherence klade poměrně vysoké nároky na nasazení a sebekázeň ze strany pacienta. Vzhledem k nutnosti užívat antiretrovirotika trvale je chronická medikace jedním z hlavních prvků snižující kvalitu života pacientů s HIV infekcí. V současné době jsou tak na moderní terapii kromě vysoké účinnosti kladeny velké nároky i na uživatelské pohodlí. Trendem posledních let jsou tzv. fixní kombinace, tablety obsahující více než jednu účinnou látku. Aktuálně jsou vrcholem této strategie tzv. single-tablet režimy (STR), integrující do jedné tablety kompletní denní dávku lékové kombinace. Samozřejmě je její užívání ve 24hodinovém intervalu.

Klíčová slova: HIV, Stribild, antiretrovirová terapie, integrázové inhibitory, single-tablet režim.

Stribild and its current position in HIV therapy

Due to the wide use of antiretroviral therapy in the treatment of HIV infection there was a significant decrease in morbidity and mortality of infected persons. This kind of treatment has significantly improved its effectiveness and safety, in the last two decades. The main remaining limits of antiretroviral therapy are the toxicity and viral resistance. A key factor affecting the emergence of viral resistance is drug adherence. The drug adherence puts relatively high demands on patient's self-discipline. Fortunately, in the current period are available treatment options reflecting the need of comfort therapy schemes. Trend of the last years are so-called fixed-dosed combinations, tablets containing more than one active substance. The top of this strategy are single-tablet regimens (STR), integrating all active substances of patient's antiretroviral therapy into one single tablet, which is used once daily.

Key words: HIV, Stribild, antiretroviral therapy, integrase inhibitors, single-tablet regimen.

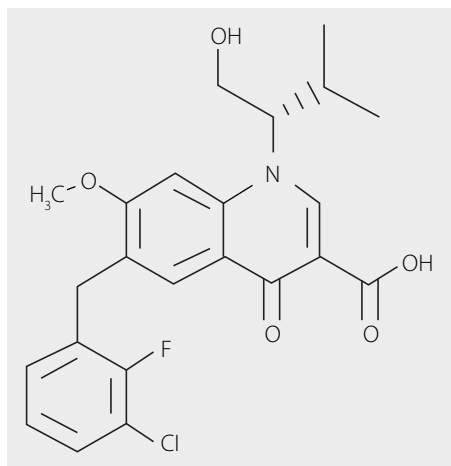
Příkladem single-tablet režimu je i Stribild, fixní kombinace 4 účinných látek, z nichž 3 mají antivirovou aktivitu. Tableta Stribild obsahuje 150 mg integrázového inhibitoru elvitegraviru (6-(3-Chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-metoxo-4-oxo-1,4-dihydrochino-lin3-karboxylová kyselina), 200 mg nukleosidového inhibitoru reverzní transkriptázy emtricitabinu (5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosin), 245 mg nukleotidového inhibitoru reverzní transkriptázy tenofoviru disoproxil (9-[(R)-2-[[bis[[[isopropoxycarbonyl]oxy]methoxy]

phosphinyl] methoxy]propyl]adenine fumarát) a 150 mg cobicistatu (1,3-thiazol-5-ylmethyl-[(2R,5R)-5-[[[(2S)-2-[(methyl[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl] amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-difenylohexan-2-yl] karbamát), který slouží jako farmakokinetický booster (1, 2).

Elvitegravir je v ČR dostupný pouze ve formě Stribild. Cobicistat je selektivní inhibitor cytochromu P-450, konkrétně izoenzymu 3A4 a na rozdíl od elvitegraviru je součástí několika fixních kombinací s různými antiretroviroty. Je nejčastěji kombinován s proteázovými

inhibitory. V současné době často nahrazuje dříve za stejným účelem používaný ritonavir. Emtricitabin a tenofovir disoproxil jsou tradiční a hojně užívané molekuly, které nevyžadují větší představování. Unikátní je ale kombinace všech čtyř účinných látek.

Stribild byl pro použití v klinické praxi v USA schválen FDA (Food and Drug Administration) 27. 8. 2012 a poté i EMEA (European Medicines Agency) 21. 3. 2013 pro použití v Evropě. Je indikován pro léčbu infekce HIV-1 u osob starších 18 let. Užívá se v dávce jedna tableta Stribild v intervalu 24 hodin s jídlem. Podmínkou zahá-

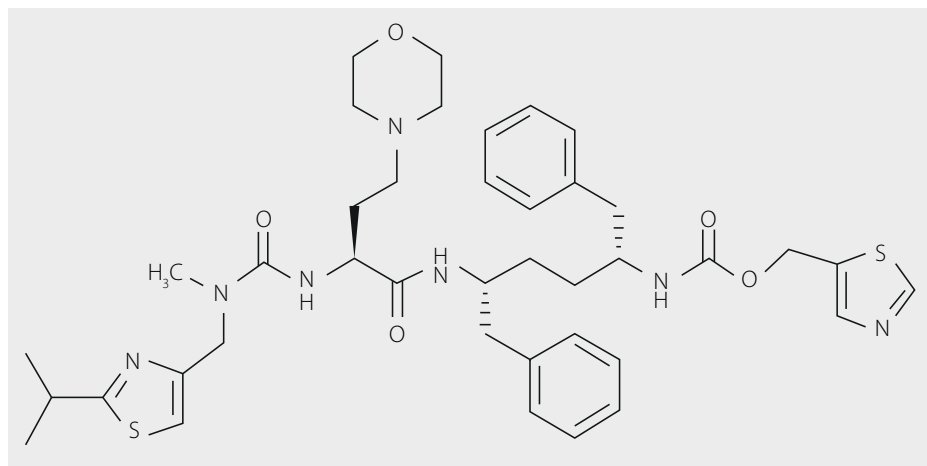
Obr. 1. Elvitegravir – C₂₃H₂₃ClFNO₅

jení léčby je hodnota clearance kreatininu vyšší než 90 ml/min. V případě poklesu clearance kreatininu u již léčených osob pod hodnoty 70 ml/min je nezbytné zvážit pokračování terapie. Při poklesu pod 50 ml/min je třeba léčbu přerušit. V případě jaterního postižení Child-Pugh A a B není nezbytné provádět úpravu dávkování, pro Child-Pugh C nejsou dosud dostupná data (1).

Účinnost

Za zásadní klinické studie dokládající účinnost přípravku Stribild jsou považovány studie 102 a 103 (GS-US-236-0102, GS-US-236-0103) publikované v roce 2012. Tyto studie fáze 3 měly shodný design, tj. byly dvojitě zaslepené, randomizované v poměru 1 : 1 a sledovaly dosud neléčené osoby s HIV RNA v době zařazení vyšší než 5000 kopií/ml. V případě obou studií bylo zařazeno přibližně 700 osob. Hlavním cílem studií bylo zjistit počet osob s virologickým selháním ve 48. týdnu sledování. V ideálním případě by měla být splněna kritéria non-inferiority ve vztahu ke komparátoru. Obě studie se lišily pouze srovnávanou lékovou kombinací, kdy osoby v jednom rameni užívaly vždy elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir + placebo, vše 1x denně. Ve druhém rameni v případě studie 102 užívali fixní kombinaci emtricitabin/tenofovir/efavirenz + placebo 1x denně (3). Ve studii 103 byl v kontrolní skupině užíván emtricitabin/tenofovir + atazanavir/ritonavir 1x denně + placebo 1x denně (4).

Studie 102 prokázala non-inferioritu Stribild při porovnání se standardní léčebnou kombinací. Kompletní potlačení virové replikace bylo ve 48. týdnu zjištěno u 87,6 % osob užívajících Stribild vs. 84,1 % v kontrolní skupině. Zásadní

Obr. 2. Cobicistat – C₄₀H₅₃N₇O₅S₂

rozdíl účinnosti nebyl zjištěn ani při podrobnější analýze osob s vyšší virovou náloží (nad 100 000 kopií/ml). Signifikantní rozdíl ve prospěch Stribildu byl patrný pouze ve větší rychlosti útlu výšky virové nálože (3). Tento aspekt je charakteristický pro celou skupinu inhibitorů integrázy. V navazující analýze hodnotící virologické selhání v 96. týdnu byl dostatečný virologický efekt zjištěn u 84 % resp. 82 % osob (5).

V případě studie 103 k virologickému selhání ve 48. týdnu nedošlo u 89,5 % osob léčených Stribildem a 86,8 % osob v kontrolní skupině (4). Podobně srovnatelných výsledků bylo dosaženo i při navazujícím sledování a následné analýze v 96. týdnu s 83 % resp. 82 % efektivně léčených osob v kontrolní skupině (6).

Výsledky obou těchto studií sloužily jako podklady pro žádost předkládanou lékovým agenturám, FDA ve Spojených státech a EMEA v Evropě. Na základě těchto přesvědčivých dat bylo schváleno použití Stribildu u terapeuticky naivních osob.

Za nejdůležitější studie zaměřené na předléčené osoby jsou považovány v nedávné době publikované STRATEGY-PI, označovaná také jako Studie 115, a STRATEGY-NNRTI, označovaná jako Studie 121 (7, 8). V obou případech se jedná o multicentrické, randomizované, nezaslepené studie fáze 3 klinického výzkumu. Do obou bylo zařazeno více než 430 osob, které byly dosud úspěšně léčeny ritonavirem boostovaným proteázovým inhibitorem (PI/r) nebo nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI). V poměru 2 : 1 byli randomizováni ti, kteří začali užívat Stribild. Zbýlé osoby užívaly i nadále původní lékovou kombinaci. Sledována a hodnocena byla nejen účinnost, ale i snášenlivost užívané terapie. V roce 2014 byly publikovány výsledky

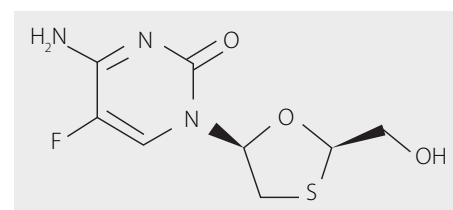
za 48 týdnů sledování, v roce 2015 pak výsledky za 96 týdnů sledování.

Ve studii 121 byla prokázána non-inferiorita jak ve 48., tak i v 96. týdnu. Ve 48. týdnu bylo virologického účinku dosaženo u 93 % užívajících Stribild vs. 88 % s NNRTI (8). V 96. týdnu byl tento poměr 82 % resp. 77 % (9).

Ve studii 115 bylo dosaženo ještě přesvědčivějších výsledků. Ve 48. týdnu byla rovněž splněna kritéria non-inferiority. Virologická účinnost osob na Stribild dosáhla 94 %, u osob na PI/r 87 % (7). V 96. týdnu bylo dokonce dosaženo superiority, kdy 86 % osob na Stribild dosáhlo virologického efektu, u osob na PI/r to bylo pouze 69 % (10).

Nežádoucí účinky

Ve studii porovnávající výskyt nežádoucích účinků u osob užívajících Stribild a Atripla (fixní kombinace tenofovir/emtricitabin/efavirenz) byla míra výskytu srovnatelná v obou ramenech za dobu 144 týdnů sledování. V rameni se Stribildem to bylo konkrétně 6 %, v rameni s Atriplou 7,4 %. V jednom případě bylo důvodem přerušení léčby významnější zvýšení hladiny sérového kreatinu, které se ale ihned po přerušení léčby normalizovalo. Proximální renální tubulopatie byla v tomto případě vyloučena. Pouhá 4 % osob přerušila léčbu v důsledku nežádoucích účinků (11).

Obr. 3. Emtricitabin – C₈H₁₀FN₃O₃S

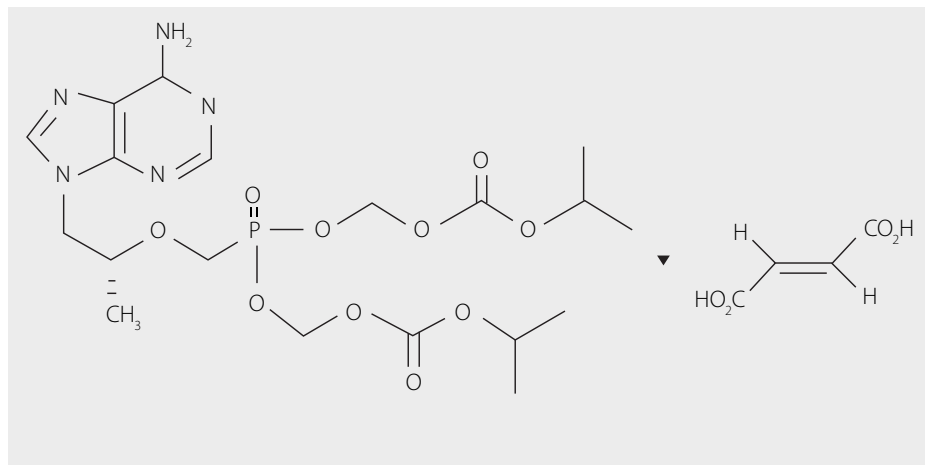
Výskyt neuropsychiatrických nežádoucích účinků, mezi které byly řazeny abnormální sny, deprese a nespavost, byl významně nižší v rameni se Stribildem, konkrétně 38 % ve srovnání s 58 % v rameni s Atriplou z celkového počtu nežádoucích účinků. Výskyt exantému byl zaznamenán u 7 %, u osob na Atriple to bylo 14 %. Mezi relativně častější nežádoucí účinky v obou skupinách léčených osob patřil průjem, žaludeční nevolnost (5). Převážná většina nežádoucích účinků byla mírná nebo středně závažná (stupeň 1 a 2). Stejně tak i odhalené laboratorní abnormality byly pouze lehčího charakteru, tedy stupně 1 a 2 (12). Ze sledovaných laboratorních hodnot to byla pouze hladina kreatininu, která byla o něco vyšší v rameni se Stribildem, konkrétně 20 $\mu\text{mol/l}$ vs. 16 $\mu\text{mol/l}$ ve skupině užívající Atriplu (11). Ve 48. týdnu byl také zjištěn určitý pokles glomerulární filtrace přítomný v obou porovnávaných ramenech. Tento pokles ale nebyl nikterak dramatický (12).

Virová rezistence

V již zmiňované studii 102 byl sledován i výskyt virové rezistence. Její výskyt v rameni se Stribildem byl velmi nízký, konkrétně u 8 osob (2 %). U všech z nich byla prokázána rezistence na nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy a u 7 osob byly zjištěny mutace způsobující rezistenci k elvitegraviru. Nejčastěji se vyskytovala mutace na pozici 92, konkrétně E92Q. V navazující analýze sledující výskyt rezistence v 96. týdnu byla rezistence zjištěna u dvou dalších osob, tedy celkem u 10 osob. U 9 z nich se vyskytovaly integrační mutace, především E92Q. Všem 10 osobám byly diagnostikovány mutace i proti nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy (3, 5).

V případě studie 103 byla rezistence odhalena pouze u 5 osob (1 %). U 4 z nich byly prokázány mutace způsobující rezistenci k elvitegraviru, konkrétně Q148R, E92Q, N155H a T66I. U třech z nich byla rovněž odhalena rezistence k nukleosidovým inhibitorům reverzní transkriptázy. V na-

Obr. 4. Tenofovir disoproxil fumarát – $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{P} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$



vazující analýze v 96. týdnu přibyla pouze 1 další osoba s rezistencí, tato ale bez rezistence k integračním inhibitorům (4, 6).

Lékové interakce

Vzhledem k častým komorbiditám vyskytujícím se u osob s HIV infekcí je třeba při výběru vhodných antiretrovirových léčiv vzít v úvahu již podávanou medikaci popř. s nasazením nových antiretrovirových stávající terapii správným způsobem upravit. Lékové interakce popř. kontraindikace jsou nejčastějším důvodem k podobným úpravám.

Cíleně uvádíme seznam léčivých látek kontraindikovaných při užívání elvitegraviru nebo cobicistatu. Kontraindikace u tenofoviru disoproxil a emtricitabinu se nijak neliší od jejich užívání v mono- či dvojkombinaci.

U osob koinfikovaných virovou hepatitidou B resp. C je kontraindikováno současné podávání tenofoviru (mimo dávku obsaženou ve Stribildu), lamivudinu a adefoviru dipivoxylu. V případě léčby virové hepatitidy typu C je kontraindikován simeprevir.

Z antiinfektiv jsou kontraindikovány aminoglykosidy, amfotericin B, cidofovir, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, rifampicin a vankomycin.

Další kontraindikované účinné látky uvádíme v abecedním pořadí. Některé z nich nejsou v České republice běžně používány nebo nejsou registrovány. Jedná se o alfuzosin, amiodaron, as-

temizol, cisaprid, dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, fenobarbital, fenytoin, halofantrin, chinidin, ivabridin, karbamazepin, lercanidipin, lovastatin, midazolam, pimoizid, quetiapin, quinidin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, terfenadin, ticagrelor, triazolam a v neposlední řadě stejně jako u velké části antiretrovirových mezi kontraindikované patří i třezalka tečkovaná (13).

Naše zkušenosti se Stribildem

Stribild je v České republice k dispozici od dubna 2015. Byl dosud používán výhradně u dosud neléčených osob. Z řad mých pacientů byl zatím použit u 26 osob. U žádného pacienta se dosud nevyskytly žádné závažnější nežádoucí účinky stejně jako větší laboratorní abnormality. Tyto jsou pečlivě sledovány při pravidelných kontrolách, které jsou u nově léčených osob častější, než je tomu u osob, které jsou stabilní na antiretrovirové terapii již delší dobu.

Závěr

Většina publikovaných dat stejně jako naše relativně krátká klinická zkušenost potvrzuje, že využití Stribildu v léčbě HIV infekce představuje vysoce účinnou, bezpečnou a pro pacienty velmi atraktivní variantu. Významný limit dosud představovala jeho úhrada omezující se na dosud neléčené osoby. Úhrada u předléčených pacientů vstoupila v platnost 1. 4. 2016.

LITERATURA

1. SPC Stribild (<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194184&tab=texts>).
2. www.drugs.com.
3. Sax PE, a kol. Co-formulate delvite gravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulate efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; 379: 2439–2448.

4. De Jesus E, a kol. Co-formulate delvite gravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxilfumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulate emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429–2438.
5. Zolopa A, a kol. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Teno-

6. Rockstroh JK, a kol. A Randomized, Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Coformulated Emtricitabine and Tenofovir DF for Initial Treatment of

HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62: 483–486.

7. Arribas JR, a kol. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 581–589.

8. Pozniak A, a kol. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults

with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 590–599.

9. Pozniak, a kol. Switch to STRIBILD from NNRTI plus FTC/TDF regimens maintains HIV suppression and is well-tolerated: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI (Study 121). Poster # P5, British HIV Association Meeting: Brighton, April 21–24, 2015.

10. Arribas JR, a kol. Simplification to the STRIBILD single tablet regimen from PI + RTV + FTC/TDF multi-pill regimens maintains durable HIV suppression: Week 96 results of STRATEGY-PI (Study 115). Poster #P1; British HIV Association Meeting: Brighton, April 21–24, 2015.

11. Wohl DA, a kol. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 118–121.

12. Cohen C, a kol. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* 2011; 25: 7–12.

13. www.hiv-druginteractions.org.

Vysoký výkon v léčbě HIV¹⁻³

STRIBILD®:

První integrázový inhibitor v kombinaci s TDF/FTC v jednotabletovém režimu¹⁻²



Přípravek **STRIBILD** je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých ve věku 18 let a starších, dosud neléčených antiretroviroty nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku **STRIBILD**³.

Důležité informace před předepsáním přípravku STRIBILD▼

150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety³.

1. Pacienti, kteří v minulosti přerušili léčbu TDF kvůli renální toxicitě, nesmí být přípravkem STRIBILD léčeni.
2. Před zahájením léčby přípravkem STRIBILD je třeba u všech pacientů vypočítat clearance kreatininu a stanovit hladinu glukosy a proteinů v moči.
3. Podávání přípravku STRIBILD se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min.
4. Clearance kreatininu, sérové fosfáty a hladina glukosy a proteinů v moči se monitorují každé čtyři týdny během prvního roku léčby a poté každé tři měsíce léčby přípravkem STRIBILD. U pacientů s rizikem poruch funkce ledvin je nutné častější sledování funkce ledvin.
5. Kobicistat inhibuje tubulární sekreci kreatininu a může způsobit mírný nárůst sérového kreatininu a mírný pokles clearance kreatininu bez toho, aby byla ovlivněna glomerulární funkce. Pacienty, kteří mají potvrzené zvýšené hladiny sérového kreatininu o více než 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl) oproti výchozí hodnotě je třeba pozorně sledovat s ohledem na bezpečnost pro ledviny.
6. Pokud byl potvrzen pokles clearance kreatininu < 50 ml/min nebo sérových fosfátů $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl), je třeba léčbu přípravkem STRIBILD přerušit. Přerušeni léčby přípravkem STRIBILD se má také zvážit v případě progresivního poklesu funkce ledvin, když nebyla identifikována žádná jiná příčina.
7. Vzhledem ke zvýšení rizika renálních nežádoucích účinků by neměl být přípravek STRIBILD používán současně nebo bezprostředně po užívání nefrotoických léčivých přípravků (vzhledem k TDF, jež je součástí přípravku STRIBILD).

Reference:

1. Clumeck N, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 3: e121–124.
2. Wohl DA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 3: e118–121.
3. SPC STRIBILD.

STRIBILD® ▼ 
elvitegravir 150mg/ cobicistat 150mg/ emtricitabine
200mg/ tenofovir disoproxil 245mg tablets

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

STRIBILD® ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg potahované tablety

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje elvitegravirum 150 mg (EVG), cobicistatium 150 mg (COBI), emtricitabinum 200 mg (FTC) a tenofoviri disoproxilum 245 mg (TDF).

Indikace: Léčba dospělých ve věku 18 let a starších, infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1), dosud neléčených antiretroviroty nebo infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na kterékoliv ze tří antiretrovirotik obsažených v přípravku.

Dávkování: Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně, užívaná perorálně, s jídlem, tablety se nesmí rozkousat ani rozdrtit. Porucha funkce ledvin: Podávání přípravku Stribild se nemá zahajovat u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min. U pacientů s clearance kreatininu < 90 ml/min se nedoporučuje zahajovat léčbu, pokud není po revizi dostupných léčebných možností považována tato léčba za preferovanou pro daného pacienta. Poruchy funkce jater: Při mírné nebo středně závažné poruše funkce jater není nutná úprava dávkování, při závažné poruše funkce jater (CPT skóre C) se používání nedoporučuje. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s antagonisty alfa 1 adrenoreceptorů, antiarytmiky, antikonvulzivy, ergotovými deriváty, prokinetiky, rostlinnými přípravky, inhibitory HMG Co-A reduktázy, neuroleptiky, inhibitory PDE-5, sedativy/hypnotiky. Podrobnosti o dalších kontraindikacích viz plná verze SPC.

Zvláštní upozornění: Pacientky ve fertilním věku musí používat antikoncepci (viz plná verze SPC.) Účinky na funkci ledvin: V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by stanovily, zda je současné podávání TDF a COBI spojeno s vyšším rizikem renálních nežádoucích účinků ve srovnání s režimy, které zahrnují TDF bez COBI. Podrobnosti o správném používání viz sekce **DŮLEŽITÉ INFORMACE PŘED PŘEDEPSÁNÍM PŘÍPRAVKU** a plná verze SPC. Pokud je přípravek Stribild podáván současně s NSAIDs, je potřeba zvýšeně sledovat renální funkci. Převod z jiné léčby: Při převodu z režimu obsahujícího efavirenz na léčbu přípravkem Stribild u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři na úrovni CYP2B6, je možná nižší expozice elvitegraviru v důsledku prodloužené indukce CYP3A způsobenou efavirenzem. U těchto pacientů se doporučuje sledování virové nálože během prvního měsíce po převedení. Účinky na kosti: Byl zaznamenán pokles BMD a osteonekróza. Nejvýraznější snížení BMD byl pozorováno u pacientů v rámci léčebného režimu obsahujícího posílený inhibitor proteázy. U pacientů s osteoporózou, kteří mají vyšší riziko zlomenin, mají být zváženy alternativní dávkovací režimy. Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích účinků. Přerušování léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivé sledování. Použití s některými antiviroty k léčbě hepatitidy C: Bylo prokázáno, že současné podávání TDF a ledipasviru/sofosbuviru má za následek zvýšení plazmatických koncentrací tenofoviru, zejména pokud se současně používá režim léčby HIV obsahující TDF a přípravek optimalizující farmakokinetiku (ritonavir nebo kobicistat). Onemocnění jater: U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a je třeba je sledovat obvyklým způsobem; prokáže-li se zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušování nebo vysazení léčby. Tělesná hmotnost a metabolické parametry: V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero: Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení těchto analogů. Syndrom imunitní reaktivity: Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Pacienti mají být poučeni. Starší pacienti: Snížená funkce ledvin je u starších pacientů pravděpodobnější, proto je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů. Stribild obsahuje monohydrát laktosy.

Interakce: Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u EVG, COBI, FTC a TDF. Stribild se nemá podávat souběžně s jinými antiviroty. Současné podávání s léčivými přípravky, které způsobují inhibici CYP3A, může snižovat clearance kobicistatu, což vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím kobicistatu. Souběžné podávání se nedoporučuje: s nefrotoxickými léčivými přípravky nebo bezprostředně po jejich užití (např. aminoglykosidy, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir nebo interleukin-2; je-li takové současné užívání přípravků nezbytné, je nutné sledovat funkci ledvin každý týden); didanosinem, rifabutinem (je-li souběžná kombinace potřebná, je nutná úprava dávky rifabutinu), boceprevirem, klaritromycinem (u pacientů s ClCr < 60 ml/min; u pacientů s ClCr < 90 ml/min se doporučuje klinické sledování), bosentanem, salmeterolem, atorvastatinem. Další možné interakce viz plná verze SPC.

Fertilita, těhotenství a kojení: Stribild by se měl používat během těhotenství jenom pokud přínos převáží riziko; kojení se nedoporučuje.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat závratě

Hlavní nežádoucí účinky: U pacientů užívajících TDF byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin, selhání ledvin (akutní a chronické), akutní tubulární nekróza, proximální renální tubulopatie včetně Fanconiho syndromu, nefritida (včetně akutní intersticiální nefritidy), nefrogenní diabetes insipidus. Poruchy funkce ledvin někdy vedly ke kostním abnormalitám. Byly také pozorovány další nežádoucí účinky vzniklé následkem proximální renální tubulopatie. Další velmi časté nežádoucí účinky: bolest hlavy, závratě, průjem, zvracení, nevolnost, nuda, vyrážka, zvýšená kreatininkináza, astenie; časté: neutropenie, alergické reakce, hyperglykémie, hypertriglyceridémie, snížená chuť k jídlu, nespavost, neobvyklé sny, zvýšené transaminázy, hyperbilirubinémie, zvýšená amyláza včetně zvýšené pankreatické amylázy, zvýšená sérová lipáza, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, břišní distenze, flatulence, svědění, kopřivka, změny barvy kůže, zvýšená koncentrace kreatininu v krvi, bolest, únava.

Předávkování: Na předávkování přípravkem Stribild neexistuje žádný specifický protilék. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity a v případě potřeby zahájena standardní podpůrná léčba.

Uchovávání: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvi.

Držitel rozhodnutí o registraci: Gilead Sciences International Limited, Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie

Registrační čísla: EU/1/13/830/001-002.

Datum revize textu: 04/2016.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrny údajů o přípravku současně používaných přípravků.



Gilead Sciences s.r.o., Empiria (Regus)
Na Strži 1702/65
140 00 Praha 4, Česká republika

STD/CZ/16-06//1135

Antifosfolipidový syndrom a trombóza

Petr Dulíček

IV. interní – hematologická klinika, FN a LF v Hradci Králové

V článku je popsán případ muže s náhodným záchytem protilátky typu lupus antikoagulans a postoperační trombózou. Krátce po vysazení farmakologické profylaxe došlo k rozvoji hluboké žilní trombózy. Terapie warfarinem byla obtížně nastavitelná, navíc komplikovaná řídnutím vlasů a progresí trombózy. Proto byla zahájena terapie rivaroxabanem, při které došlo k plné rekanalizaci postižené žíly. U nemocného byla indikována dlouhodobá antikoagulační terapie.

Klíčová slova: lupus anticoagulans, žilní tromboembolismus, rivaroxaban.

Antiphospholipid syndrome and thrombosis

The case report is about male with incidental detection of lupus anticoagulant antibody and venous thrombosis after surgery. Deep vein thrombosis developed shortly after cessation of pharmacological thromboprophylaxis. Warfarin therapy was difficult managed and was associated with hair loss and extension of thrombosis. So that rivaroxaban was introduced and during this therapy thrombotic veins became patent. Long-term anticoagulation is indicated in this setting.

Key words: lupus anticoagulans, venous thromboembolism, rivaroxaban.

Úvod

Detekce prodlouženého aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) před operací je vždy nevítanou komplikací pro operátora. Úlohou hematologického konziliáře je rychlé objasnění etiologie a v případě průkazu protilátky typu lupus antikoagulans (LA) je indikována farmakologická profylaxe. Pokud už dojde k rozvoji trombózy, jsou již pak naplněna kritéria antifosfolipidového syndromu (APS). Tento náález je spojen s vyšším rizikem rekurence trombózy.

Rivaroxaban (Xarelto) je přímý inhibitor FXa a již 4. rokem je lékem pro terapii venózního tromboembolizmu (VTE) (1). Nicméně o jeho indikaci (účinnosti) při léčbě trombózy u nemocných s APS není mnoho dat, navíc jsou často rozdílná.

Popis případu

Na neurochirurgickou kliniku FN v Hradci Králové byl v prosinci 2007 přijat k operaci 52letý muž, českého původu, z důvodu operace krční páteře. Rodinná anamnéza je bez pozoruhod-

ností, matka žije, je po nádorovém onemocnění dělohy, otec zemřel tragicky. Ani jeden z rodičů neprodělal epizodu venózního tromboembolizmu (VTE). Také nikdo z 2 bratrů a 2 dětí neměli VTE. Po stránce interní se dosud s ničím neléčil, pravidelně sledován u praktického lékaře (PL). Operační zákrok měl 2x, v 32 letech amputaci malíčku na pravé dolní končetině, v 35 letech laparoskopickou cholecystektomii. Opakovaně také prodělal extrakci zubů, která byla bez nadměrného krvácení. V září 2006 na dovolené u moře byl vyhozen vlnou na břeh a po úderu do hlavy byl chvíli otřesen a nemohl cca 10 minut hýbat pravou horní končetinou (PHK). Po návratu byl vyšetřen ortopedem a neurologem, na rtg C a Th páteře bez výrazné patologie, proto doporučena terapie vitaminy, rehabilitace, masáže. Nicméně tato terapie nevedla ke zlepšení obtíží, přetrvávaly

parestézie (PHK). Proto bylo provedeno CT vyšetření, které prokázalo nestabilní frakturu C6/C7 bez poranění míchy. Vzhledem k dalšímu zhoršování stavu – bolesti při pohybu hlavy doleva – provedeno MRI a indikována fixační operace.

Při přijetí předloženo předoperační vyšetření, kde byl krevní obraz zcela v normě, normální náález při EKG, rtg srdce + plíce a základní biochemii. Vzhledem k absenci anamnézy sklonu ke krvácení nebyly provedeny žádné koagulační testy. Ty však provedeny při přijetí, den před operací a náález prokázal normální hodnoty protrombinového času (PT), ale s prodlouženým aPTT, a to čas nemocného byl 76,1 s vůči 33,9 s normálu, tedy poměr 2,24. Vyšetření bylo ještě 1x opakováno s porovnatelnými hodnotami.

Výsledky koagulačního vyšetření ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Výsledky koagulačního vyšetření

Vyšetření:	Kontrola	Nemocný	Poměr	Normální rozmezí
PT	14,2	14,3	1,0	0,8–1,25
aPTT	33,9	76,1	2,24	0,9–1,2

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D., PetrDulicek@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika FN a LF v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(1): 42–43

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2016

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2016

Proto byl volán hematolog, kterému byly položeny následující otázky:

- 1) je-li možno 2. den operovat po substituci plazmou a laboratorní kontrole,
- 2) zdali bude nemocný více krvácet,
- 3) zdali je potřeba profylaxe VTE nízkomolekulárním heparinem (LMWH).

Hematologický konziliář doporučil operaci o jeden den odložit a vyšetřit etiologii prodlouženého aPTT a pak se vyjádřit k výše položeným otázkám. Prvním krokem bylo vyšetření na vyloučení (či potvrzení) protilátky typu lupus antikoagulans (LA). Vzhledem k faktu, že aPTT ani aPTT s reagenty citlivou na LA se nekorigovaly po přidání normální plazmy, nález byl suspektní s přítomností protilátky typu LA a konfirmační testy přítomnost této protilátky potvrdily. Výsledky shrnuje tabulka 2.

Po průkazu této protilátky hematolog doporučil operační zákrok bez přípravy s pooperační tromboprofylaxí LMWH. Takto operace proběhla bez komplikací, farmakologická prevence doporučena na týden po operaci. Po týdnu byl pacient přeložen do spádového zařízení za účelem rehabilitace a tromboprofylaxe LMWH byla vysazena. Za 4 dny po vysazení pacient pociťoval bolestivost v levém lýtku, končetina byla s mírným otokem a palpační citlivostí. Proto doporučen ultrazvuk žil dolních končetin, který prokázal trombózu v poplitea. Opět byl konzultován hematolog s otázkou indikace terapeutické dávky LMWH při prodlouženém aPTT. Doporučen LMWH v terapeutické dávce s převodem na warfarin, který po 3 měsících PL vysazen, protože hodnoty INR byly nevyrovnané. Navíc si pacient začal stěžovat na pocit většího padání vlasů.

Do března 2013 byl v pořádku, až pro otok a bolesti v LDK opět vyhledal lékaře, který doporučil UZ žil s prokázanou femoropopliteální

Tab. 2. Koagulační vyšetření

Vyšetření	Kontrola	Nemocný	Poměr	Normální rozmezí	Korekce po 1h/2h
PT	14,0	14,1	1,0	0,8–1,25	
aPTT	34,5	81,1	2,35	0,9–1,2	75 / 74
aPTT na LA	35,4	131,1	3,7	0,9–1,2	95,1/95,5
dRVVT	29,9	42,6	1,42	0,9–1,2	39,9/38,5
TT	13,8	13,8	1,0	0,9–1,2	

Zkr. dRVVT – dilute Russell's viper venom test, TT – trombinový čas

trombózou. Došlo tedy k extenzi trombózy. Pacient ambulantně léčen rivaroxabanem 2 × 15 mg po dobu 3 týdnů s přechodem na 20 mg denně a to po dobu jednoho roku (2). Kontrolní UZ žil v normě, nicméně vzhledem k nálezu LA (tudíž splnění diagnostických kritérií pro antifosfolipidový syndrom) (APS) byla doporučena dlouhodobá antikoagulační terapie. Terapie rivaroxabanem je hrazena jeden rok po příhodě a nemocný si nechtěl tuto terapii hradit, tak byl převeden na terapii LMWH v dávce ½ terapeutické, dosud bez krvácivých projevů či recidivy VTE.

Diskuze

Prodloužené aPTT je v klinických, zejména operačních oborech, považováno za riziko krvácení. To však v některých případech není pravda. Jednou ze situací je právě přítomnost protilátky typu lupus antikoagulans, kdy je naopak zvýšené riziko VTE. V případě již vzniklé trombotické příhody je t.č. doporučována „standardní“ terapie LMWH s převodem na warfarin. Nicméně v těchto situacích může být nastavení terapie do terapeutického rozmezí INR 2–3 obtížné. Zde byla navíc terapie komplikována padáním vlasů a progresí trombózy. Proto jsme volili terapii rivaroxabanem, přestože t.č. jsou rozporuplná data o úspěšnosti této terapie (3, 4). Léčba byla dobře tolerovaná, bez nutnosti laboratorních kontrol a navíc došlo k rekanalizaci postižené žíly. Více dat o indikaci

rivaroxabanu u APS lze očekávat od t.č. probíhající studie (5).

Shrnutí

Popis tohoto případu považujeme za zajímavý a poučný z níže uvedených důvodů:

- 1) Každé prodloužení aPTT neznamená sklon ke krvácení, ale v případě přítomnosti protilátky typu LA je tomu naopak.
- 2) V těchto případech je indikována farmakologická profylaxe VTE v každé další rizikové situaci pro VTE.
- 3) V případě terapie warfarinem může být nastavení terapie obtížnější než obvykle.
- 4) U pacienta se navíc vyskytla méně častá komplikace léčby warfarinem – řídnutí vlasového porostu.
- 5) Terapie VTE rivaroxabanem u jedinců s antifosfolipidovým syndromem je dosud ne zcela jednoznačná z pohledu účinnosti a bezpečnosti. Nicméně zde byla terapie úspěšná, ale co dál po jednom roce?
- 6) Vzhledem k výše uvedeným faktům je nemocný na antikoagulační terapii LMWH.

Závěr

Popsaný případ úspěšné léčby VTE u APS pomocí rivaroxabanu. Terapie byla bez vedlejších účinků, ale i jako při podobných případech je otázkou, co podávat po jednom roce, pokud si pacient není schopen či ochoten terapii hradit sám.

LITERATURA

1. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.
2. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN–extension study). *Expert Rev Cardiovascular Ther* 2011; 9(7): 841–844.

3. Betancur JF, Bonilla-Abadía F, Hormaza AA, et al. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: a real life case series. *Lupus*. 2016 Jan 6. pii: 0961203315624555. Epub ahead of print.

4. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, et al. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb*

Haemost. 2014; 112(5): 947–950. doi: 10.1160/TH14-03-0272. Epub 2014 Aug 14.

5. Pengo V, Banzato A, Bison E, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: Rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus*. 2016; 25(3): 301–306. doi: 10.1177/0961203315611495. Epub 2015 Oct 13.

