

Klinická farmakologie a farmacie

2018

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 32 | 2018

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis

Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

Malária, její léčba a profylaxia

Lokální anestetika z pohledu anesteziologa

KAZUISTIKY

Život ohrožující hypoglykemie u dětského pacienta s infantilní myofibromatózou na léčbě sunitinibem

NEKROLOG

Doc. RNDr. Nina Škottová, CSc.

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Anna Zatloukalová, Jana Janoutová, Miroslav Homza, Vladimír Janout
Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 8** Jiří Piřha
Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis
- 13** Michal Prokeš, Josef Suchopár
Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce
- 20** Šimon Karkálík, Jana Rudá-Kučerová
Malária, jej léčba a profylaxia
- 28** Olga Klementová, Pavel Michálek
Lokální anestetika z pohledu anesteziologa

KAZUISTIKY

- 33** Lenka Součková, Pavel Mazánek, Peter Múdry, Kateřina Nebeská, Jaroslav Štěrba
Život ohrožující hypoglykemie u dětského pacienta s infantilní myofibromatózou na léčbě sunitinibem

NEKROLOG

- 38** Pavel Anzenbacher, Rostislav Večeřa
Doc. RNDr. Nina Škottová, CSc.

» TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 32, 2018, číslo 2, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Mgr. Hana Kaprálová
kapralova@solen.cz, 777 557 411

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulle 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 854

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
vydáváných v ČR.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat. Na publikování rukopisu
není právní nárok.

Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií

Anna Zatloukalová^{1,2}, Jana Janoutová³, Miroslav Homza⁴, Vladimír Janout³

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

²Centrum epidemiologického výzkumu, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita v Ostravě

³Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého, Olomouc

⁴Kardiovaskulární oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Účel studie: Nová orální antikoagulantia jsou v oblasti antikoagulační léčby velkým krokem kupředu. Mají velké množství výhod, ať už se jedná o jejich bezpečnostní profil, či odpadnutí nutnosti monitorace. Pro optimalizaci léčby je ale třeba provádět další epidemiologický výzkum v této oblasti.

Použité metody: Do studie nových perorálních antikoagulancií byla použita data od pacientů ze sítě kardiologických ambulančí. Výběrovým kritériem bylo užívání dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu.

Výsledky: Ve studii byla analyzována data od 334 pacientů. V souboru převažovali mírně muži (55,4 %). Nejčastější počáteční diagnóza pro preskripci nových perorálních antikoagulancií byla v 68 % fibrilace síní. 94 % pacientů užívalo tyto preparáty dlouhodobě. Nejméně nežádoucích účinků měl apixaban (8 pacientů), po něm následoval rivaroxaban a nejvíce nežádoucích účinků měl dabigatran.

Závěry: Na základě epidemiologických studií lze charakterizovat skupinu pacientů užívajících nová orální antikoagulantia a tak i efektivně optimalizovat léčbu každého pacienta.

Klíčová slova: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, nová perorální antikoagulantia, epidemiologický výzkum.

Epidemiological study of new oral anticoagulants

Purpose: New oral anticoagulants are a big step forward in the area of anticoagulation therapy. They have a large number of benefits, whether it is their security profile or the need for monitoring. However, in order to optimize treatment, epidemiological research should be carried out in this area.

Methods: New data from patients from a network of cardiac outpatients were used in the study of new oral anticoagulants. The selection criteria were dabigatran, rivaroxaban and apixaban.

Results: Data from 334 patients were analyzed in the study. The male population predominated slightly (55.4%). The most common initial diagnosis for prescribing new oral anticoagulants was 68% of atrial fibrillation. 94% of patients have taken these medicines for a long time. The least adverse effect was apixaban (8 patients), followed by rivaroxaban with 16 patients and most adverse events with dabigatran in 18 patients.

Conclusion: Based on epidemiological studies, it is possible to characterize a group of patients using new oral anticoagulants and to optimize the treatment of each patient effectively.

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants, epidemiological research.

Úvod

V posledních 60 letech byl warfarin jediným perorálně podávaným antikoagulanciem. Přes svoji nepochybnou klinickou účinnost, zejména v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) a rizika úmrtí u pacientů s fibrilací síní, má ale warfarin řadu nežádoucích účinků. Nejen z důvodu nežádoucích účinků byla vyvíjena a nakonec i vyvinuta nová perorální antikoagulantia, která jsou srovnatelně účinná a bezpečná jako warfarin a přitom je jejich užívání jednodušší. Máme dnes k dispozici dvě skupiny látek, a to perorální přímé inhibitory trombinu (tzv. gatran) a perorální přímé faktory inhibovaného hemokoagulačního faktoru Xa (tzv. xabany). K prevenci CMP a jiných systémových embolizačních příhod u nemocných s fibrilací síní byly na základě velkých klinických studií zatím zaregistrovány následující látky (v pořadí, v němž jsou uvedeny): dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®) apixaban (Eliquis®) a edoxaban (Lixiana®) (1, 2, 3, 4, 5).

V České republice jsou v současnosti k dispozici tato nová přímá perorální antikoagulantia (DOACs – Direct Oral Anticoagulants): přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát (PRADAXA®, výrobce Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Německo) a přímé inhibitory aktivovaného faktoru Xa apixaban (ELIQUIS®, výrobce Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Velká Británie), rivaroxaban (XARELTO®, výrobce Bayer Pharma AG, Německo) a edoxaban (LIXIANA®, výrobce Daiichi Sankyo Europe GmbH, Německo).

Tato DOACs jsou indikována:

- k prevenci pooperačních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích, elektivní náhradě kolenního, nebo kyčelního kloubu
- v prevenci ischemického iktu nebo systémové embolizace u nemocných s nevalvulární fibrilací síní
- k léčbě hluboké žilní trombózy (HŽT) a hemodynamicky stabilní plicní embolie (PE) a k prevenci rekurentní HŽT a PE u dospělých (6)

V řadě indikací je možnost volby, které z antikoagulancií lékař předepíše, jindy je preference jednoho postupu výhodnější – jak z pohledu větší účinnosti, tak vyšší bezpečnosti a někdy je výběr omezen jen na jedno antikoagulans. Je tedy třeba u každého pacienta individuálně

zhodnotit možnosti léčby DOACs. Tedy upřednostnit léčbu jedním z DOACs na základě znalostí jak pacienta samotného, tak i přednosti a úskalí konkrétního DOACs a jeho přínosu pro pacienta (7).

Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií je přínosná nejen z důvodu získání uceleného přehledu o významných zdravotnických ukazatelích u této specifické skupiny pacientů, ale také zjišťovala nežádoucí účinky. Na základě těchto dat lze optimalizovat léčbu jak všeobecně u této skupiny pacientů, tak i individuálně u každého pacienta zvlášť.

Soubor nemocných

Celkem byla získána data od 334 pacientů ze sítě kardiologických ambulancí na území města Ostravy a Opavy. Byla nám poskytnuta data z dokumentace pacientů.

Metody

Výběrovým parametrem do studie bylo užívání dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu. Byly zpracovány údaje od všech pacientů, kteří se nacházeli v databázi do 31. 12. 2017 a užívali dabigatran, rivaroxaban a apixaban. Data byla sbírána od 22. 9. 2016 do 31. 12. 2017. Sledované parametry byly získávány z dokumentace pacientů docházejících do kardiologických ambulancí. Vždy bylo postupováno tak, aby byl dodržen Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů v aktuálním znění. Data byla zpracována v programech EpiData, MS Excel, Stata, OpenEpi a následně testována například pomocí Fisherova exaktního testu (testování jednotlivých skupin nežádoucích účinků u DOACs). Hladina významnosti byla nastavena na hladině 5 %.

Cíl

Cílem studie bylo zjistit a popsat základní charakteristiky pacientů užívajících DOACs, kteří docházeli do kardiologických ambulancí na území města Ostravy a Opavy. Dalším cílem bylo vyhledat nežádoucí účinky u jednotlivých

DOACs a zjistit z dokumentace pacientů možné souvislosti týkající se užívání DOACs.

Výsledky

Ve sledovaném souboru bylo 334 pacientů. Z toho bylo 55,4 % mužů (185 pacientů) a 44,6 % žen (149 pacientek). Průměrný věk pacientů byl 72,2 let, maximum bylo 93 let, minimum 34 let. 36,8 % pacientů trpělo nadváhou a 31,1 % pacientů trpělo lehkou obezitou s body mass indexem (BMI) do 34,9. Pouze 19,16 % pacientů si udržovalo normální váhu (BMI od 18,5–24,9). Nejčastěji uváděnou diagnózou pro preskripci jednoho z DOACs byla v 68 % fibrilace síní (233 pacientů). Dále to byla flebotrombóza dolních končetin ve 21 % (69 pacientů), plicní embolie 4 % (12 pacientů), flutter síní 3 % (10 pacientů) a 3 % ostatní diagnózy jako je cévní mozková příhoda (CMP) a ischemická choroba srdeční (IHS). Majoritní většina pacientů, to je 94 % (313 pacientů), užívá DOACs dlouhodobě, více než 1 měsíc.

Mimo DOACs pacienti nejvíce užívali spolu s DOACs betablokátory 51,8 % (173 pacientů), statiny 38,6 % (129 pacientů) a antihypertenziva 35 % (117 pacientů). Celkový počet užívaných léků, včetně DOACs, byl v průměru 4 léky, maximum 13 a minimum 1.

Nejvíce užívané DOACs byl rivaroxaban ve 45,2 % (151 pacientů), dále apixaban ve 27,8 % (93 pacientů) a dabigatran ve 27 % (90 pacientů). Co se týče délky užívání jednotlivých perorálních antikoagulancií, signifikantně převládalo v 94 % dlouhodobé užívání oproti krátkodobému například před operačním výkonem a podobně (6 %).

Dabigatran užívalo tedy 27 % pacientů, z toho dávku 150 mg užívalo 13,8 % z celého souboru (46 pacientů) a dávku 110 mg užívalo 13,2 % (44 pacientů). Rivaroxaban pak užívalo 45,2 % pacientů, z toho dávku 20 mg užívalo 39,2 % z celého souboru (131 pacientů) a dávku 15 mg 6 % (20 pacientů). Apixaban užívalo 27,8 % (93 pacientů), z toho 5 mg dávku užívalo 23,4 % z celého souboru a sníženou dávku 2,5 mg uží-

Tab. 1. Užívání jednotlivých antikoagulancií v jednotlivých gramážích účinné látky

Dabigatran			Rivaroxaban			Apixaban		
Dávka v mg	n	Osoby v %	Dávka v mg	n	Osoby v %	Dávka v mg	n	Osoby v %
150	46	13,8	20	131	39,2	5	78	23,4
110	44	13,2	15	20	6,0	2,5	15	4,5

n – počet osob

valo 4,5 % (15 pacientů). Nejčastěji užívaná dávka a DOACs tedy byl rivaroxaban u 39,2 % pacientů v dávce 20 mg, poté následoval apixaban u 23,4 % (78 pacientů) v dávce 5 mg a na třetím místě dabigatran u 13,8 % (46 pacientů) v dávce 150 mg. Nejméně užívané DOACs byl apixaban v dávce 2,5 mg u 4,5 % (15 pacientů). Užívání jednotlivých antikoagulancií v jednotlivých dávkách lze pozorovat v přehledné tabulce 1.

Dalším zjišťovaným parametrem byly nežádoucí účinky u sledovaných antikoagulancií. U dabigatranu se objevily nežádoucí účinky u 18 pacientů, tedy u 20 % pacientů užívajících dabigatran, což je 5,4 % z celého souboru všech pacientů. Ve 4 případech se objevila nespavost, 3 pacienti měli všeobecné gastrointestinální (GIT) potíže, u 2 pacientů se objevovala epistaxe, hematurie, anémie a u 1 pacienta se objevila hemoragická gastritida, krvácení ze sliznice rektu, krvácení z varixů, krvácení z vulvy a zvýšení diastolického tlaku. Při rozdělení nežádoucích účinků do skupin, bylo nejčastěji udáváno krvácení obecně (8 %), dále ostatní projevy, jako je zvýšení diastolického tlaku, anémie, ospalost a nejméně často (4 % pacientů) se objevily GIT potíže.

U rivaroxabanu se objevily nežádoucí účinky u 16 pacientů, tedy u 10,7 % pacientů užívajících rivaroxaban, což je 4,8 % z celého souboru všech pacientů. Nejvíce se objevovaly všeobecné GIT potíže (u 3 % pacientů užívajících rivaroxaban, což bylo 5 pacientů), dále se v 6 % případů (u 9 pacientů) objevily krvácivé komplikace. Dále bylo ve 3 případech uváděno krvácení ze sliznice rektu, ve 2 případech epistaxe, a po 1 případu krvácení z hemoroidů, z bradavky, gingivální krvácení a hematomy. Dále se v souboru v 1 případě objevila závrať a hyperhomocysteinemie.

U apixabanu se objevily nežádoucí účinky u 8 pacientů, tedy u 8,6 % pacientů užívajících apixaban, což je 2,4 % z celého souboru všech pacientů. Nejčastěji se vyskytovaly hematomy ve 2 případech, taktéž ve 2 případech erytém a závrať. Po 1 případě se objevila bolest hlavy a hematurie. GIT potíže neuvedl žádný pacient užívající apixaban.

Celkově se nežádoucí účinky objevily u 42 osob v souboru (12,6 % pacientů) z toho u 16 (38,1 %) mužů a 26 žen (61,9 %).

Bylo provedeno srovnání jednotlivých DOACs a jejich nežádoucích účinků. Při testování všech nežádoucích účinků u DOACs (nežádoucí účinek ano/nežádoucí účinek ne) nebyla zjištěna statisticky významná souvis-

lost ($Pr = 0,402$). Také bylo prováděno testování jednotlivých skupin nežádoucích účinků. Výsledek srovnání GIT nežádoucích účinků (nežádoucí účinek GIT ano/nežádoucí účinek GIT ne) u DOACs byl dle Fisherova exaktního testu statisticky nesignifikantní ($Pr = 0,079$). Stejně testování bylo provedeno i u skupiny krvácení. Rozdělení nebylo podle typů krvácení, ale podle souhrnu krvácení ano/krvácení ne. Opět nebyla zjištěna statistická významnost ($Pr = 0,147$). Také byla testována alergie jako nežádoucí účinek. U alergie u DOACs nebyla zjištěna statisticky významná souvislost.

Také byla zjišťována statistická významnost mezi DOACs a věkem. U věku a pohlaví nevyšla signifikantní statistická významnost. U BMI vyšla statisticky významná souvislost, muži užívající DOACs měli častěji nadváhu či obezitu než ženy. (věk: Fisher's exact $Pr = 0,063$; BMI: $p = 0,042$).

Limitace studie

Jako každá jiná studie má i tato studie nových antikoagulancií své limitace. Soubor čítající 334 osob samozřejmě nemůže zcela konkurovat velkým průkazným studiím ARISTOTLE (s celkem 9120 pacienty užívajících Apixaban), ROCKET AF (s celkovým počtem 14 264 pacientů užívajících rivaroxaban) či RE-LY (s celkovým počtem 18 113 pacientů užívajících dabigatran z 951 center ve 44 zemích). Nicméně i přes to jsou data získaná touto studií velmi cenná. Byl totiž získán přehled o pacientech užívajících DOACs a tím i možnost personifikace a optimalizace léčby každého pacienta na základě zjištěných rizik jako jsou jejich komorbidity, nadváha či obezita a podobně.

Dalším limitem studie je forma, ze kterých byla data sbírána. Jednalo se o elektronickou dokumentaci pacientů. Dokumentace byla vyplňována několika lékaři a dalším zdravotnickým nelékařským personálem. Každá tato osoba měla jiný systém zápisu informací. Zapisovaná data tedy neměla jednotnou formu a někdy nebylo možné se některých dat dopátrat.

Diskuze

Epidemiologická studie nových antikoagulancií získala data od 334 pacientů sítě kardiologických ambulancí na území města Ostravy a Opavy. Byly zjišťovány základní charakteristiky pacientů jako je věk, BMI, komorbidity, další užívané léky a v neposlední řadě nežádoucí účinky

jednotlivých DOACs. Do studie byly zahrnuti všichni pacienti, kteří užívali DOACs, aby nedošlo k výběrové chybě. Parametrem pro zařazení pacienta do studie bylo užívání jednoho ze 3 sledovaných DOACs. V této síti ambulantních kardiologických pracovišť jsou pacientům taktéž předepisována další antikoagulancia, včetně warfarinu. Tato studie je ale věnována DOACs, protože v minulosti (a jistě i v současnosti) se tato DOACs srovnávala zejména s warfarinem. Nedocházelo ke srovnání jednotlivých DOACs mezi sebou.

Bylo zjištěno, že 36,8 % pacientů trpělo nadváhou a 31,1 % pacientů trpělo lehkou obezitou s BMI do 34,9. Pouze 19,1 % pacientů si udržovalo normální váhu (BMI od 18,5–24,9). Téma vztahu onemocnění srdce a obezity je zajímavé, plně nejasností a je stále intenzivně zkoumáno. Dnes rozhodně platí, že obezita přináší více komplikace metabolické a onkologické než kardiovaskulární a přesné rozdělení, jak patogenně či ochranně může v kardiologii působit tuková tkáň, vyžadují ještě další výzkum. Zatím chybí metody, které by měřily konkrétní funkční stav a vlastnosti tukové tkáně u jednotlivých onemocnění srdce. Také by jednou bylo vhodné kvantifikovat vliv paradoxu obezity. Pro klinickou praxi je zatím nejdůležitější prevence komplikací obezity, včetně těch kardiovaskulárních komplikací, pohybem (8).

Nejčastěji uváděnou diagnózou pro preskripci jednoho z DOACs byla v 68 % fibrilace síní (233 pacientů), dále to byla flebotrombóza dolních končetin ve 21 % (69 pacientů), plicní embolie 4 % (12 pacientů), u 3 % flutter síní (10 pacientů) a u 3 % ostatní diagnózy jako je CMP a ICHS. Non-kardioembolické CMP a ICHS jsou indikací zejména pro antiagregační léčbu, nicméně z dokumentace pacientů nebylo možné zjistit, z jakého důvodu jim na základě této indikace byla předepsána DOACs. DOACs jsou tedy indikovány k prevenci pooperačních tromboembolických komplikací po ortopedických operacích, elektivní náhradě kolenního nebo kyčelního kloubu, v prevenci ischemického iktu nebo systémové embolizace, u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, k léčbě hluboké žilní trombózy a hemodynamicky stabilní plicní embolie a k prevenci rekurentní HŽT a PE u dospělých (6, 9, 10, 11).

Celkový počet užívaných léků, včetně DOACs, byl v průměru 4 léky, maximum 13

a minimum 1. V tomto zjištění je třeba hledat možný problém s interpretací výsledků týkajících se zjištěných nežádoucích účinků. Nemůžeme s jistotou konstatovat, že zaznamenané nežádoucí účinky měla na svědomí nová perorální antikoagulancia. Je třeba brát v potaz fakt, že tito pacienti jsou polymorbidní, mají velmi často nadváhu nebo jsou obézní a zároveň berou další 3 léky, které mají další paletu možných nežádoucích účinků. Proto nelze s naprostou jistotou říci, že zjištěný nežádoucí účinek má na svědomí užívání jednoho z DOACs a k tomu je třeba přihlížet při interpretaci dat. Taktéž je třeba dodat, že tito pacienti často dochází i do jiných odborných ambulancí, proto úplný výčet léků nemohl být zjištěn. Také je třeba dodat, že některá léčiva patří do několika sledovaných skupin a můžou se tedy překrývat či vyskytovat v několika skupinách současně.

Nejvíce užívaným DOACs v souboru byl rivaroxaban ve 45,2 % (151 pacientů), dále apixaban ve 27,8 % (93 pacientů) a dabigatran ve 27 % (90 pacientů). Nejčastěji užívaná dávka a DOACs tedy byl rivaroxaban u 39,2 % pacientů v dávce 20 mg, poté následoval apixaban u 23,4 % (78 pacientů) v dávce 5 mg a na třetím místě dabigatran u 13,8 % (46 pacientů). Nejméně užívané DOACs byl apixaban v dávce 2,5 mg u 4,5 % (15 pacientů). U pacientů užívajících nižší dávky DOACs nebylo možné zjistit důvod preskripce této nižší dávky (nejčastěji se uvádí například věk, renální funkce, hmotnost, lékové interakce). Obecně tedy bohužel z dokumentace pacientů nebylo možné zjistit důvod preskripce DOACs a jejich dávkování. V řadě indikací je možnost volby, jindy je preference jednoho postupu výhodnější – jak z pohledu větší účinnosti, tak vyšší bezpečnosti a někdy je výběr omezen jen na jedno antikoagulans. Racionální výběr léčiva musí zohlednit reálný přínos léčby ve vztahu k riziku. U antikoagulancií, kdy zasahujeme do významného reparačního mechanismu, to platí dvojnásob. Výběr musí zohlednit danou indikaci, daného nemocného, souběžnou medikaci a teprve pak je možno zvolit optimální léčivo. Při možnosti volby je možno přihlídnout též k osobním zkušenostem s tím či oním přípravkem. Při volbě antikoagulancia nutno v první řadě respektovat schválené indikace jednotlivých léčiv. Závěrem nutno zdůraznit, že uvedené rozdíly mezi DOACs ve

všech indikacích nejsou postaveny na přímém srovnání ve studiích head-to-head, tyto studie v nejbližší době nejsou plánovány. Rozdíly mezi jednotlivými léčivy je tak nutno vidět jako pravděpodobné a při výběru konkrétního DOACs stavět zejména na farmakokinetických vlastnostech, zejména na stavu glomerulární filtrace. Vyšší riziko infarktu myokardu při léčbě gatranu je sice postaveno na post-hoc analýze, nicméně statistici hodnotí významnost nad 99 %. Stejně tak je tomu s vyšším rizikem gastrointestinálního krvácení při léčbě rivaroxabanem či dabigatranem (7).

Co se týče délky užívání jednotlivých perorálních antikoagulancií, signifikantně převládalo v 94 % dlouhodobé užívání oproti krátkodobému například před operačním výkonem a podobně (6 %). Z dokumentace pacientů často nebylo možné zjistit přesnou délku užívání DOACs, častokrát byla data zjišťována a dopočítávána z výčtu preskripce léků. Z tohoto důvodu bohužel nebylo možné převést data o délce užívání na jednotný ukazatel a tak standardizovat délku užívání DOACs například na pacientoroků.

U dabigatranu se objevily nežádoucí účinky u 18 pacientů, tedy u 20 % pacientů užívajících dabigatran, což je 5,4 % z celého souboru všech pacientů. U rivaroxabanu se objevily nežádoucí účinky u 16 pacientů, tedy u 10,7 % pacientů užívajících rivaroxaban, což je 4,8 % z celého souboru všech pacientů. U apixabanu byly udávány nežádoucí účinky u 8 pacientů, tedy u 8,6 % pacientů užívajících apixaban, což je 2,4 % z celého souboru všech pacientů. Nejméně nežádoucích účinků měl tedy apixaban (u 8 osob), dvakrát více nežádoucích účinků než apixaban měl rivaroxaban (16 osob) a nejvíce nežádoucích účinků měl dabigatran (18 osob). Nežádoucí účinky byly v dokumentaci pacientů často označovány různým způsobem, někdy byly uvedeny pod obecným pojmem „krvácivé komplikace“, jindy byly konkretizovány. Kde to bylo možné, byly komplikace v této studii uváděny konkrétně. Z tohoto důvodu také nebylo možné rozdělit krvácivé komplikace do přehledných skupin například na „velké“ či „ostatní“. Nejčastějším nežádoucím účinkem pak byly GIT potíže a některý z typů krvácení. Celkově se nežádoucí účinky objevily u 42 osob v souboru (12,6 % pacientů) z toho 16 (38,1 %) u mužů a 26 u žen (61,9 %). Zjištěné nežádoucí účinky odpovídají uvedeným údajům v informacích o léčivém pří-

pravku (SPC) (9, 10, 11). Taktéž se potvrdil trend GIT nežádoucích účinků u dabigatranu a apixabanu (u rivaroxabanu nebyl zjištěn žádný GIT nežádoucí účinek) (7).

Dalšími statistickými testy (Fisherův exaktní test, chí kvadrátový test) byla zjišťována statistická významnost. Porovnávali se DOACs mezi sebou podle skupin nežádoucích účinků. Ani v jednom případě nebyla zjištěna statistická významnost, tedy ani v jednom z nežádoucích účinků se jednotlivá DOACs mezi sebou neliší, jeden není lepší než druhý. Samozřejmě lze pouze říci, že nejméně nežádoucích účinků měl apixaban a nejvíce dabigatran. Také nebyl potvrzen statisticky významný rozdíl u DOACs mezi věkovými skupinami či BMI. U BMI vyšla statisticky významná souvislost, muži užívající DOACs měli častěji nadváhu či obezitu než ženy.

Závěr

Nová antikoagulancia jsou bezpochyby velkým krokem kupředu. Pro optimalizaci léčby je třeba celkově zhodnotit zdravotní stav pacientů. Na základě těchto informací lze stanovit optimální léčbu pro každého konkrétního pacienta.

Obecně lze říci, že pacienti užívající DOACs jsou většinou starší 50 let, trpí nadváhou či obezitou, berou kromě DOACs další 3 léky, nejčastěji betablokátory a statiny a jsou polymorbidní. Je třeba tato fakta aktivně zjišťovat jako možná rizika pro vznik budoucích nežádoucích účinků. Je třeba pacienty edukovat o možnostech zdravého životního stylu a tak zlepšení jejich zdraví.

Pro další výzkum by bylo vhodné zjistit od každého pacienta či jejich ošetřujícího kardiologa data, které nebylo možné získat z jejich dokumentace, nebo v dokumentaci nebyla jasně zapsána. Zejména o faktorech životního stylu, přesné délce užívání či důvodu preskripce jednotlivých DOACs v konkrétní dávce. Dále by bylo pro další výzkum velmi zajímavé zjistit údaje o funkci ledvin, jater a parametry krevního obrazu před a během užívání DOACs. I v této oblasti se totiž mohou vyskytnout nežádoucí účinky.

V řadě indikací je možnost volby, jindy je preference jednoho postupu výhodnější – jak z pohledu větší účinnosti, tak vyšší bezpečnosti a někdy je výběr omezen jen na jedno antikoagulans. Racionální výběr léčiva musí zohlednit reálný přínos léčby ve vztahu k riziku.

LITERATURA

1. Pohlídalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. Nová anti-koagulancia. *Praktický lékař*. 2016; 96(3): 114–121.
2. Zatloukalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. New anticoagulants. *Profese online* [online] [cit. 2018-01-30]. 2017; 10(2): 1–9. DOI: 10.5507/pol.2017.006. Dostupné z: <http://profeseonline.upol.cz/doi/10.5507/pol.2017.006.html>
3. Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner C. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 806–817.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891.
5. Granger CHB, Alexander JH, McMurray JV, et al. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
6. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, a kol. Doporučení české společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran mexilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř. Lék.* 2015; 61(6): 537–546.
7. Bultas J, Karetová D. Výběr nemocných k léčbě NOAC – co zohlednit? *Interní Med* [online] [cit. 2018-01-30]. 2015; 17(3): 118–122. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/>
8. Svačina Š. Obesity and heart. *Vnitř. Lék.* December 2014; 60(12): 1068–1071. Dostupné z: MEDLINE Complete, Ipswich, MA.
9. Souhrn údajů o přípravku ELIQUIS. The European medicines agency: Science medicines health [online] [cit. 2018-01-30]. EU: An agency of the European Union, 2015. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
10. Souhrn údajů o přípravku PRADAXA. The European medicines agency: Science medicines health [online] [cit. 2018-01-30]. EU: An agency of the European Union, 2015. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
11. Souhrn údajů o přípravku XARELTO. The European medicines agency: Science medicines health [online]. EU: An agency of the European Union, 2015 [cit. 2018-01-30]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf

Místo farmakoterapie v léčbě myasthenia gravis

Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis při neurologické klinice 1. LF UK a VFN, Praha

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti některým proteinům na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, zejména acetylcholinovému receptoru. V důsledku toho dochází k manifestaci svalové slabosti a unavitelnosti. Léčba je symptomatická, ovlivnění imunopatogeneze onemocnění spočívá v dlouhodobém podávání imunosupresiv nebo imunomodulačních léčiv. Tato léčba může být nespecifická s redukcí autoreaktivních B nebo T lymfocytů, nebo specifická, pomocí monoklonálních protilátek, které cílí na buněčné povrchové znaky. Léčba je chronická, s cílem navození klinické remise. K ovlivnění urgentních stavů s ohrožením života (myastenická krize) je používána léčba akutní. Některé léky mohou negativně ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo zhoršit průběh choroby.

Klíčová slova: myasthenia gravis, léčba, inhibitory cholinesterázy, imunosupresiva, biologická léčba.

The role of pharmacotherapy in the treatment of myasthenia gravis

Myasthenia gravis is an autoimmune disease with antibody production against certain proteins on the postsynaptic membrane of the neuromuscular disorder, particularly the acetylcholine receptor. As a result, there is a manifestation of muscle weakness and fatigue. The treatment consists in the administration of symptomatic drugs, but influencing the immunopathogenesis of the disease, however, lies in the long-term administration of immunosuppressive agents or immunomodulators. This treatment may be nonspecific with the reduction of autoreactive B or T lymphocytes or specific by monoclonal antibodies that target cell surface features. Treatment is chronic, with the aim of inducing clinical remission. Impaired urgent states (myasthenic crisis) are being treated acutely. Some drugs may adversely affect neuromuscular transmission and thereby manifest latent illness or worsen the course of the disease.

Key words: myasthenia gravis, treatment, cholinesterase inhibitors, immunosuppressants, biological therapy.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. V posledních letech byly objeveny i další cílové antigeny, např. svalově specifická tyrozin kináza (MuSK), která shlukuje AChR tak, aby byl umožněn normální nervosvalový přenos. Produkce autoprotiátek je stimulována autoreaktivními T a B buňkami, za účasti komplementu, které u mladších pacientů vytvářejí v brzlíku lymfatické folikuly. Důsledkem produkce protilátek je destrukce postsynaptické membrány, event. poruchy funkce AChR. Pokud pokles funkčních

receptorů klesne pod kritický práh, dojde k manifestaci klinických příznaků (1).

MG se projevuje svalovou slabostí a unavitelností příčně pruhovaných svalů. Postiženy jsou zejména svaly extraokulární, orofaryngeální, šijové, pletencové, event. i respirační. Život ohrožující je myastenická krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Obtíže se zhoršují po svalové zátěži, zlepšují po odpočinku. Manifestaci MG nebo zhoršení příznaků lze pozorovat po infekcích, stresu, větších operačních výkonech nebo podání léků, které zhoršují nervosvalový přenos. Kromě klinického vyšetření přispívá ke stanovení diagnózy vyšetření protilátek, elektrofyzilogické vyšetření, event.

farmakologické testy. CT mediastina může prokázat přítomnost thymomu, který je asociován s MG u 8–13 % případů.

Léčba spočívá v dlouhodobém podávání inhibitorů cholinesterázy (ICHE), imunomodulační terapii a zvládnutí urgentních stavů. Specifické situace nastávají u dětí, starších, většinou polymorbidních pacientů, těhotných a kojících žen. U refrakterních forem onemocnění se zkouší biologická léčba. Mladší nemocní (do 50 let věku) jsou indikováni k thymektomii. Pokud je podezření na thymom, provádí se jeho extirpace. Některé léky mohou ovlivnit nervosvalový přenos a tím manifestovat latentní onemocnění, nebo MG zhoršit.

Symptomatická léčba

Tato skupina léků zvyšuje nabídku acetylcholinu v oblasti nervosvalové ploténky. V roce 1935 skotská lékařka Mary Walker zjistila, že physostigmin přechodně zlepšuje klinické příznaky u pacientky s MG (2). ICHE reverzibilně blokuje cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. V důsledku toho dochází k prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jde o léky, které zlepšují příznaky onemocnění, neovlivňují však nijak patogenezi choroby. V monoterapii se používají jen u malé části pacientů. Dávkování ICHE je velmi individuální, závisí na biologickém poločasu, tíži postižení a denních aktivitách. Častou chybou je přesné fixní časové podávání těchto léků bez ohledu na fyzickou zátěž či klidový režim v noci (3).

Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního muskarinového (průjemy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) nebo nikotinového efektu (svalové křeče, fascikulace). Gastrointestinální potíže lze potlačit loperamidem, antimuskarinovými preparáty (propanthelin, atropin) či difenoxylátem. Všechny perorální preparáty kromě ambenonia jsou vázány na bromidový aniont, může se objevit alergie na brom či bromismus.

Pacienti s protilátkami proti MuSK buď ICHE netolerují, nebo se může projevit častěji hypersenzitivní reakce po jejich podání. Kumulace vysokých dávek inhibitorů, které se navyšují při případném zhoršení onemocnění, může vést ve vzácných případech k tzv. cholinergní krizi. Jde o depolarizační blokádu se svalovou slabostí, která může vyústit až v respirační insuficienci (ta je způsobená jak slabostí dýchacího svalstva, tak bronchospasmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie). Tyto příznaky lze potlačit atropinem podávaným i. v., event. s. c. v dávce 0,5–1 mg. Pacient vyžaduje vždy observaci na jednotce intenzivní péče s pečlivou monitorací vitálních funkcí.

Pyridostigmin je základním léčivem, které se podává k symptomatickému ovlivnění potíží.

Obvyklá dávka je 60–120 mg 2–4x denně nebo i dávka vyšší. Jeho biologická dostupnost je 1,5–6 hodiny, maximální hladina je dosažena po 3–4 hodinách. U dětí je maximální denní dávkou 7 mg/kg tělesné hmotnosti/den (t. hm.) rozdělené do 3–6 dávek. Efekt pyridostigminu

(ale i nežádoucí účinky) jsou silnější při podání nalačno (půl hodiny před jídlem). Někdy se doporučuje vzít první dávku na lačno a další po lehkém jídle. V ČR existuje pouze jako dražé o síle 60 mg, v zahraničí lze dostat i sirup a retardovaný preparát o síle 180 mg.

Standardní perorální dávkou **neostigminu** je 15 mg, lék účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládání zátěžových situací (např. před jídlem). Maximální denní dávka je 150 mg. Podávání není závislé na jídle. Neostigmin existuje i v injekční formě jako sulfát, standardní dávka je 0,5 mg im, s. c nebo i. v. Maximální jednorázová dávka u dospělých je 1,5 mg. Parenterální dávky jsou asi 1/30 perorální medikace. U dětí se používají 2 mg/kg t. hm./den v 5–6 dávkách, parenterálně je maximální dávka 40 µg/kg t. hm./den každé 4 hodiny. Injekční forma se používá jako diagnostický test (zlepšení svalové slabosti, např. extraokulárních svalů po jeho podání) a k zvládání akutních potíží zvláště při obtížích s polykáním a akutní dušnosti.

Začátek účinku **ambenonia** je po 15–20 minutách, trvá 5–6 hodin. Obvyklá dávka je 5–10 mg 3–4x denně, maximální denní dávka je 200 mg. Účinkuje déle než neostigmin (5–6 hodin). Může mít méně nežádoucích účinků, zejména v oblasti gastrointestinálních obtíží. Je alternativou pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem nebo mají alergii na brom.

Distigmin je dlouhodobě (až 36 hodin) působící ICHE, má zvýšené riziko kumulace a nežádoucích cholinergních účinků. V terapii myastenie se používá málo, většinou jako večerní dávka k překlenutí ranní slabosti. Základní dávka je 5 mg (maximálně 10 mg), intervaly podávání jsou 24 hodin, podává se v jedné denní dávce, i když se v klinické praxi může využít i v intervalu 12 hodin.

Imunoterapie

Cílem tohoto typu léčby by mělo být dosažení kompletní, nebo alespoň částečné klinické remise. Před samostatnou léčbou **kortikosteroidy** (KS) jsou preferovány kombinace s imunosupresivy (IS). Z KS jsou nejčastěji používány prednison nebo metylprednisolon. Podávání kortikoidů vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u 70–80 % nemocných (4). Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Na počátku (asi do 7. dne) se u 1/3 léčených objevuje přechodné zhoršení, které může vést

až k rozvoji myastenické krize, zejména jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience). Tehdy je vhodné zvyšovat dávky KS postupně. Existuje několik alternativ navyšování dávky. Zpravidla se zahajuje léčba prednisonem dávkou 10–20 mg denně, dávka se navyšuje o 10 mg každých 7 dnů až do dosažení remise (max. 1 mg/kg t. hm./den). Jinou variantou, např. u starších nemocných, je zvyšování o 5 mg každé dva dny. Tento postup se považuje za nejbezpečnější stran přechodného zhoršení indukovaného KS. Zvýšená dávka by se měla ponechat 6–8 týdnů. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně nebo obden. U oční formy onemocnění postačuje dávka KS 50 %. U části pacientů je možné nakonec jejich úplné vysazení (např. u mladších nemocných po thymektomii), někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, např. 20–30 mg a při snižování dávky relabují. Alternativní podávání obden snižuje frekvenci nežádoucích účinků a navíc stimuluje vlastní produkci hormonů nadledvinek. Bolusové podání intravenózního metylprednisolonu (5x 125–250 mg), následované sestupnou dávkou prednisonu (1 mg/kg t. hm./den), se podává zpravidla u nemocných se závažnou slabostí na umělé plicní ventilaci, kde je preferován rychlý efekt a další progresse klinických příznaků je málo pravděpodobná.

Při léčbě KS se vyskytuje řada známých nežádoucích účinků, které významně limitují léčbu a snižují compliance. Redistribuce tuku a vzestup hmotnosti, steroidní diabetes, hypertenze, retence sodíku, osteoporóza, vředová choroba a deprese jsou nejčastější. Starší pacienti obtěžuje „papírová kůže“ hlavně na předloktích s podkožními hematomy. Vedlejší účinky zpravidla ustupují při dávce kolem 10 mg denně. Na ochranu žaludeční sliznice se podávají H₂ antagonisté nebo antagonisté protonové pumpy, je doporučena dieta s nízkým obsahem tuků a sodíku, dostatečný příjem vápníku a kalia, pravidelné měření kostní denzity. Pacienti mají při podávání vyšších dávek KS zvýšené riziko tromboembolických komplikací, proto je doporučeno před nasazením KS vyšetřit genetické testy k vyloučení Leidenské mutace apod. Významným problémem dlouhodobé léčby je steroidní myopatie. Riziko stoupá při dávce vyšší než 30 mg prednisonu denně a je závislé na kumulativní dávce. Hlavním léčebným (i preventivním) opatřením je snížení dávky kor-

tikoidů na nejnižší účinnou hladinu a dostatek pohybu (především izometrické cvičení) a přísun proteinů ve stravě.

Ze skupiny **imunosupresiv (IS)** je používána řada preparátů, z nichž jen velmi málo prokázalo účinnost v randomizovaných kontrolovaných studiích, tudíž se používají jako off label terapie. Jsou považovány za léky šetřící kortikoidy a měly by být použity vždy, kdy udržovací dávka prednisonu je větší než 20 mg denně nebo nemocný trpí významnými vedlejšími účinky i při menší dávce. Obvykle po několika letech podávání IS lze jejich dávky snížit, ale jejich úplné vysazení může vést k náhlému zhoršení MG (5).

Lékem první volby v kombinaci s KS je **azathioprin**. Je to purinový analog, jehož efektem je inhibice syntézy nukleových kyselin. V těle je lék konvertován na 6-merkaptopurin a metabolizován na 6-thioguaninové nukleotidy, které jsou cytotoxické. Tyto nukleotidy jsou metabolizovány thiopurin S-metyltransferázou a xanthin oxidázou. Dochází k poklesu proliferace T i B lymfocytů. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno, že azathioprin signifikantně redukuje dávku kortikoidů potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů (6). Obvyklá dávka je 2–3 mg/kg těl. hm./den. Terapeutický účinek začíná zpravidla nejdříve po 3–5 měsících. Až 20 % nemocných má známky akutní idiosynkrazie, která se projevuje celkovou nevolí, zvracením, průjemem, chřipkovými příznaky, exantémem a vzestupem jaterních testů. Při léčbě azathioprinem je třeba provádět pravidelné kontroly krevního obrazu a jaterních testů. Genetický polymorfismus v enzymu thiopurin S-metyltransferázy může být příčinou pancytopenie. Hladinu tohoto enzymu je vhodné před nasazením léčby vyšetřit. Ideální hodnotou je rozmezí bílých krvinek mezi 3–4 tis./μl, resp. 800–1000 lymfocytů/μl. Tato hodnota ukazuje na dostatečnou imunosupresi a je ještě bezpečná. Při poklesu pod 2,5 tis. stačí často přechodně (dny až týdny) lék vysadit. Současné podávání kortikoidů vede k reaktivní leukocytóze, která ztěžuje monitoraci myelosuprese. Na účinnost potom ukazuje vzestup středního objemu erytrocytů (MCV = mean corpuscular volume). Hodnoty MCV vyšší než 100 svědčí o dobrém efektu imunosuprese a mírná makrocytární anémie není důvodem přerušení léčby. Chronická jaterní toxicita není častá, doporučuje se léčbu vysadit, pokud hodnoty transamináz překročí dvojnásobek normálních hodnot. Lék způsobuje rezistenci na warfarin.

Allopurinol výrazně zvyšuje jeho toxicitu, při nutnosti podávání redukuje dávku alespoň o 1/3 a pečlivě monitorujeme laboratorní parametry.

Cyklosporin A je kalcineurinový inhibitor, který potlačuje především CD4+ lymfocyty a blokuje produkci a sekreci interleukinu 2. Jeho účinnost byla ověřena jednou placebem kontrolovanou studií (7). Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělená do dvou denních dávek. Měření hladiny cyklosporinu v séru je předmětem kontroverzí. U autoimunitních chorob nejsou žádná spolehlivá data o správném terapeutickém rozmezí. Hladina pro dlouhodobé podávání je různými autory udávána v širokém rozmezí 75–500 ng/ml. Dávku lze také adjustovat podle hodnoty kreatininu, neměla by přesáhnout 150 % úrovně před zahájením léčby. U většiny pacientů dojde po podání cyklosporinu k ústupu potíží během 1–2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem je renální toxicita s následnou hypertenzí. Je způsobena reverzibilním ovlivněním buněk proximálního tubulu a jeho funkce. Velmi častým nežádoucím účinkem je hirsutismus (30–50 %) a hyperplazie gingiv (15 %). Časté jsou také zažívací potíže: nauzea, zvracení, pocit tlaku v žaludku. Vzácně se vyskytuje kolitida. Hepatotoxicita se objevuje jen asi u 4 % nemocných, zvláště v prvním měsíci podávání. Někdy je dostatečným opatřením snížení dávky. Neurotoxicke projevy se manifestují především třesem, závažné projevy poškození nervového systému jsou však vzácné (0,1 %).

Mykofenolát mofetil je v organismu metabolizován na mykofenolovou kyselinu, která inhibuje inosin monofosfát dehydrogenázu (IMPDH) čímž dochází k inhibici de novo syntézy guanozinových nukleotidů. Jde o specifickou cestu pro lymfocyty. Metabolity jsou převážně vylučovány močí. Dochází k potlačení produkce protilátek i buněčné imunity. Zvyšuje lymfocytární apoptózu, inhibuje expresi adhezivních molekul, redukuje sekreci TNF alfa a zvyšuje expresi interleukinu 10. V roce 2008 byly publikovány dvě prospektivní randomizované placebem kontrolované studie. Obě probíhaly 6 měsíců a neprokázaly efekt mykofenolátu proti placebo ani možnost snížení KS (8, 9). Tyto výsledky jsou však v rozporu s běžnou klinickou praxí, kdy léčba bývá efektivní ve více než 70 % případů (10). Podává se standardně v dávce 2x1 g. Účinek lze pozorovat již po 2 týdnech, nejpозději nastává do 2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky

jsou průjem, zvracení, leukopenie, resp. neutropenie, sepse a oportunní infekce (cytomegalovirová infekce, herpes zoster, progresivní multifokální leukoencefalopatie).

Takrolimus patří do stejné skupiny makrolidových imunosupresiv jako cyklosporin, které inhibují proliferaci aktivovaných T buněk cestou kalcium-kalcineurinové cesty. Je však 10–100x účinnější. Řada otevřených studií a kazuistik prokázala jeho účinnost u refrakterních forem MG v dávce 3–5 mg/den ve dvou dávkách (11). Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie prokázala účinnost takrolimu se statisticky významným snížením dávek KS proti placebo (12). Hlavní vedlejší účinky jsou gastrointestinální dyskomfort a parestzie. Takrolimus je hepatotoxický a neurotoxicke a může zhoršovat hypertenzi a diabetes. Významné vedlejší účinky, které vedou k přerušení léčby, se vyskytují jen asi u 5 % pacientů.

Methotrexát je antimetabolit folátu a je používán spíše v revmatologických indikacích. V léčbě myastenie není jeho podávání časté. Zpravidla je podáván v jedné perorální dávce týdně 10–20 mg. S odstupem se užívá acidum folicum. Je doporučeno kontrolovat pravidelně krevní obraz a jaterní testy (riziko útlumu krvetvorby a hepatopatie), 1x ročně se provádí RTG plic k vyloučení pneumonitidy. Vzhledem k jeho dobrému bezpečnostnímu profilu se doporučuje jeho podávání u starších polymorbidních nemocných (13).

Cyklofosfamid je alkylační agens, který potlačuje především B buňky. Cyklofosfamid se používá výjimečně u farmakorezistentních MG (14). Zpravidla se používají měsíční intravenózní pulzy v dávce 500–1000 mg/m² (15 mg/kg t. hm./den), po dosažení remise se doba mezi pulsy postupně prodlužuje. Lze jej podávat i perorálně v dávce 2–3 mg/kg těl. hm./den. Při kumulativní dávce 85–100 g však prudce stoupá riziko vzniku nádorového onemocnění, zejména močového měchýře, vhodné jsou proto urologické kontroly. Po dvou letech je třeba zpravidla léčbu ukončit a nahradit jinou alternativou. Hlavními vedlejšími účinky jsou útlum krvetvorby, oligospermie, ovariální dysfunkce – anovulace, poruchy menstruačního cyklu a alopecie. Rizikem je rozvoj hemoragické cystitidy (60 % cyklofosfamidu se vylučuje ledvinami). Je třeba opatrnosti u dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin, nutné je dbát na dostatečnou hydrataci, je kontrolován 1x měsíčně krevní obraz, jaterní testy a moč.

Léčba urgentních stavů

Oslabením respiračních svalů může dojít k rozvoji myastenické krize s potřebou umělé plicní ventilace. V těchto případech je indikováno podání intravenózního imunoglobulinu (IVIG) nebo terapeutické plazmaferézy (TPF) či imunoabsorpce (IA).

IVIG ovlivňuje imunitní systém na mnoha úrovních včetně potlačení autoimunitního zánehu. Nežádoucí účinky IVIG zahrnují bolesti hlavy, alergické/anafylaktické reakce (zejména u IgA-deficientních pacientů), infekce (HIV nebo virové hepatitidy), žilní trombózu, aseptickou meningitidu a hemolýzu. IVIG by měl být aplikován v dávce 0,4 g/kg těl. hm denně 5 dnů po sobě. TPF či IA mechanicky odstraňuje patologické autoprotilátky. Při TPF se eliminuje 1–1,5 objemu plazmy, která se nahrazuje albuminem nebo mraženou lidskou plazmou většinou 5x každý druhý den. Kontraindikací je septický stav a porucha koagulace. Bylo prokázáno, že IVIG zkracuje dobu umělé plicní ventilace během myastenické krize stejně jako TPF nebo IA (15).

Biologická léčba

U těžkých refrakterních forem MG je možné indikovat biologickou léčbu. Rituximab je chimerická myší/lidská monoklonální protilátka, namířená proti CD20 povrchovému znaku na B lymfocytech. Recentní práce analyzovala 169 pacientů s MG s protilátkami proti AChR nebo MuSK, prezentovaných v malých otevřených studiích. Ke zlepšení došlo u 72 % pacientů s MuSK protilátkami a 30 % s protilátkami proti AChR. Prediktory dobré léčebné odpovědi byla přítomnost protilátek proti MuSK, těžší klinický stav, mladší věk. Rituximab byl velmi dobře tolerován (16).

Eculizumab je terminální inhibitor komplexu, podílející se na tvorbě membrány atakujícího komplexu, který se účastní na destrukci postsynaptické membrány nervosvalové ploténky. Recentní randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie sice nesplnila primární cíl (statisticky významný pokles denních aktivit), sekundární cíle však ano (pokles škál MG, bezpečnost, kvalita živo-

ta apod.), přičemž se tyto parametry udržovaly i během extenze studie (17).

Léčba během gravidity

V léčbě pyridostigminem a menšími dávkami KS je možné během těhotenství pokračovat. Současné údaje naznačují, že užívání azathioprinu je relativně bezpečné u nastávajících matek, které nejsou uspokojivě kompenzovány KS nebo je netolerují. Mykofenolát mofetyl a methotrexát zvyšují riziko teratogenity a jsou během gravidity a kojení kontraindikovány (18). Biologickou léčbu je nutné vysadit.

Rizikové léky

Mezi léky indukující MG patří především **D-Penicilamin**. Klinické příznaky jsou zpravidla lehké, ale jsou známy i případy s respirační insuficíencí a umělou plicní ventilací. Uvádí se, že k indukci dochází u 1–7 % nemocných 2–12 měsíců po zahájení léčby (19). MG se může objevit za 6–9 měsíců po nasazení **interferonem alfa**. Byly popsány i závažné průběhy a myastenické krize (20).

Některé léky zhoršují průběh již diagnostikované MG svou interferencí s nervosvalovým přenosem, vždy však záleží na úrovni kompenzace a zvažování náležitosti podávání takového léku. **Magnézium** interferuje s neuromuskulárním přenosem inhibicí uvolňování acetylcholinu (21). Dochází ke kompetitivní blokádě influxu kalcia do nervového zakončení. Zhoršení příznaků MG se objevuje zpravidla po parenterální aplikaci Mg²⁺, podávaného v indikaci eklampsie v dávce vyšší než 2 g. Terapie **botulotoxinem** je kontraindikována u nemocných s myastenii jen relativně. U dobře kompenzovaných nemocných, kteří jsou indikováni k léčbě, je aplikace botulotoxinu možná. Na druhou stranu byl u MG popsán prolongovaný účinek botulotoxinu a dokonce rozvoj myastenické krize po jeho podání (22). Jak depolarizující, tak nedepolarizující **periferní myorelaxancia** patogeneticky interferují s neuromuskulárním přenosem. U nemocných s myastenii může dojít k prolongované nervosvalové blokádě. Pokud je

nutné použít neuromuskulární blokátory během operace, volí se nedepolarizující, krátce působící preparáty, jejichž účinek lze zrušit inhibitory cholinesterázy (23). Moderní anesteziologické postupy umožňují se těmto lékům vyhnout. U **antibiotik** bylo popsáno zhoršení MG po aminoglykosidech, makrolidech, chinolonech, tetracyklinu a polypeptidových a glykopeptidových preparátech (3). **Chinidin** (chinin, chlorochin) zhoršuje uvolňování acetylcholinu, ve vysokých dávkách ovlivňuje i postsynaptickou oblast. Vzácně bylo popsáno zhoršení nebo manifestace MG po užívání **statinů** (25). **Blokátory kalciových kanálů** mohou potenciálně interferovat s nervosvalovým přenosem. Bylo popsáno zhoršení neuromuskulárního jitteru po aplikaci verapamilu a amlodipinu u zdravých dobrovolníků (26) a referován případ akutní respirační insuficience po podání verapamilu (27). **Antiepileptika** jsou léky s patogeneticky velmi rozdílnými cílovými strukturami účinku. Existují sdělení, která popisují zhoršení myastenie po gabapentinu (28). Z psychofarmak jsou rizikové benzodiazepiny s výjimkou tofisopamu a hydrexianu, dále lithium, ojediněle bylo popsáno zhoršení svalové slabosti i po chlorpromazinu, amitriptylinu a haloperidolu.

Závěr

Pokroky v léčbě MG umožnily snížit mortalitu onemocnění v posledních letech pod 0,5 %. U více než 70 % pacientů lze dosáhnout klinické remise, u některých dokonce bez farmakologické podpory. Jedná se převážně o mladé pacienty, kteří byli indikováni k thymektomii. Na druhou stranu však přibývají pacienti ve vyšších věkových kategoriích, kteří jsou často polymorbidní, což komplikuje a někdy omezuje léčebné možnosti. Kolem 10 % pacientů je refrakterních ke konvenční léčbě s nutností využít IS 2. volby nebo biologickou léčbu.

Léčba musí být kontinuální, systematická a bezpečná. V ČR je realizována v Centru myasthenia gravis Praha a v síti nervosvalových center.

LITERATURA

1. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3): 287–299.
2. Carvalho VM, Nogueira EAG, Rosa GR, et al. Mary Broadfoot Walker: 83 years since a historical discovery. *Arq Neuropsiqui-*

atr. 2017; 75(11): 825–826.

3. Vohánka S. Konzervativní terapie In: Pitha J. a kol. *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Maxdorf Jessenius, 2000.
4. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for tre-

atment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 893–902.

5. Hohlfield R, Toyka KV, Besinger UA, et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neu-*

rol 1985; 17: 238–242.

6. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602–605.
7. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 539–551.
8. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394–399.
9. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 401–406.
10. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in achr-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; 41: 593–598.
11. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2011; 300: 59–62.
12. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82(9): 970–977.
13. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to tre-

atment: myasthenia gravis. *Pract Neurol* 2007; 7: 405–411.

14. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 6: 31–36.
15. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016; 263(8): 1473–1494.
16. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2017; 56(2): 185–196.
17. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 976–986.
18. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016; 87(4): 419–425.
19. Andonopoulos AP, Chrostou L, Genapoulou V, Tyiufas AG, Tsiakou EK. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? *Clin Rheumatol* 1994; 13: 586–588.

20. Pittha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myastenie gravis. *Remedia* 2004; 14: 485–494.

21. Bashuk RG, Krendell DA. Myasthenia gravis presenting as weakness after magnesium administration. *Muscle and Nerve* 1987; 10: 666.
22. Vohánka S, Mičánková B, Bednařík J. Long-term effect of locally administered botulinum toxin A on neuromuscular transmission: longitudinal single-fiber EMG study. *Movement Disorders* 2007; 22: 35.
23. Itoh H, Shibata K, Nitta S. Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg*. 2002; 95(1): 109–113.
24. Pittenger CB, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotik induced paralysis. *Anesth Analg* 1970; 49: 487–501.
25. Parmar B, Francis PJ, Ragge NK. Statins, fibrates and ocular myasthenia. *Lancet* 2002; 31: 717.
26. Ozkul Y. Influence of calcium channel blocker drugs in neuromuscular transmission. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(9): 2005–2008.
27. Howard JR. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Sem Neurol* 1990; 10: 89–102.
28. Scheschonka A, Beuche W. Treatment of postherpetic pain in myasthenia gravis: exacerbation of weakness due to gabapentin. *Pain* 2003; 104: 423–424.

Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Pacienti s Parkinsonovou nemocí (PN), která je častou neurodegenerativní poruchou, trpí nejen poruchami hybnosti, ale též duševními poruchami, včetně poruch chování a psychózou. Tyto poruchy jsou těsně spojeny s dopaminergní léčbou PN. I když příznaky těchto poruch jsou známy, řada pacientů pravděpodobně není včas diagnostikována. Dalším problémem jsou lékové interakce, neboť pacienti s PN jsou léčeni pro přidružená onemocnění obvykle jinými lékaři, kteří si nemusejí být vždy vědomi lékových interakcí antiparkinsonik nebo antipsychotik s jinými běžně předepisovanými léky. Tento článek seznamuje lékařskou veřejnost s těmito problémy a ukazuje možná řešení.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika, antipsychotika, lékové interakce, quetiapin.

Antiparkinsonian drugs, mental disorders in patients with Parkinson's disease and drug-drug interactions

Patients with Parkinson's disease (PN), a common neurodegenerative disorder, suffer not only from movement disorder, but also from mental disorders including behavioral disorders and psychosis. These disorders are closely related to dopaminergic treatment of PN. Despite knowledge of the clinical features of these disorders, many patients may not be diagnosed in time. Another issue are drug-drug interactions, because patients with PN are treated for associated diseases usually by other physicians, who may not always be aware, that the antiparkinsonian or antipsychotic drugs interact with other commonly prescribed drugs. This article introduces the medical public to these problems and shows possible solutions.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, antipsychotics, drug interactions, quetiapine.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, které postihuje extrapyramidové složky regulace hybnosti. PN je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 % případů, zbylých 20 % má sekundární etiologii nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění CNS (1). PN se projevuje svalovou rigiditou, klidovým třesem, bradykinezi a v pozdějších stadiích i posturální instabilitou. Hlavním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem dopaminu ve striatu, což zapříčiňuje

základní poruchu hybnosti. Uvádí se, že PN postihuje 1 % obyvatel nad 60 let (2), na základě údajů o počtu obyvatel podle věku dle Českého statistického úřadu by tedy v ČR mělo být zhruba 25 000 pacientů s touto nemocí. Diagnózu PN sice provádí neurolog a vede i terapii tohoto onemocnění, člověk s PN však obvykle trpí i jinými nemocemi, a tak se často obrací na svého praktického lékaře nebo na lékaře jiných oborů, kteří mu předepisují léky pro ostatní „přidružené“ choroby. Tento článek by měl těmto lékařům připomenout charakteristiky onemocnění PN, upozornit je na psychiatrickou problematiku PN a seznámit

je s problematikou léků, které pacient pro PN užívá, včetně jejich lékových interakcí a nežádoucích účinků.

Současné způsoby terapie Parkinsonovy nemoci (PN)

Strategie léčby časného stadia PN (3) spočívá v podávání agonistů dopaminu (což umožní oddálit nasazení L-dopy), nebo L-dopy s inhibítozem dekarboxylázy. U lehčích forem PN lze vystačit s monoterapií amantadinem nebo selegilinem, anticholinergika jsou vhodná v případech, že dominujícím příznakem je třes. Prvých 3–5 let léčby L-dopou pacient proží-

vá tzv. „honey-moon“ (líbáanky) s L-dopou (2), kdy má z léčby maximální užitek obvykle bez nežádoucích projevů. Postupně s progresí choroby je však nutné dávky L-dopy stále zvyšovat nebo přidávat léčiva s dalších skupin, především inhibitory COMT. U některých pacientů dochází ke zkracování účinku jednotlivých dávek L-dopy, což může vyústit ve více či méně pravidelné střídání stavu dobré hybnosti (ON, neboli „zapnuto“) a špatné hybnosti (OFF, neboli „vypnuto“). V době „ON“ stavu je účinek L-dopy dostatečný nebo i nadměrný, což může způsobit dyskineze. Dyskineze jsou mimovolní, hyperkinetické pohyby choreatického charakteru zejména periorálních svalů, akrálních částí končetin, šíje a trupového svalstva. V době „OFF“ je účinek L-dopy nedostatečný a pacient „ztuhne“, typicky před další dávkou L-dopy. V pozdním stadiu léčby narůstá posturální instabilita pacienta, která vede k pádům, dále též náhlé zamrznutí na místě a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti. Část pacientů trpí psychiatrickými a jinými nemotorickými symptomy.

Antiparkinsonika a jejich lékové interakce

Pro PN má zvláštní význam účinek dopaminu (vytvářeného v neuronech substantia nigra) na D2 receptory a účinek acetylcholinu (vytvářeného v interneuronech v corpus striatum) na muskarinové receptory. V průběhu PN se s degenerací dopaminergních buněk snižuje aktivace D2 receptorů a převažuje pak cholinergní působení acetylcholinu. Účinek většiny léků užívaných v terapii PN spočívá ve zvýšení aktivity dopaminergního systému, pouze v případě biperidenu a procykolidinu se využívá jejich anticholinergní působení. Přehled antiparkinsonik je uveden v tabulce 1.

Levodopa a inhibitor dekarboxylázy

Při deficitu dopaminu v určitých oblastech CNS nelze jako substituční lék podávat samotný dopamin, protože ten neprochází do CNS. Proto se podává levodopa (L-dopa), která se v organismu v různých tkáních mění na dopamin dekarboxylací. Zpočátku se podávala L-dopa samotná, značná část dávky se však v těle přeměnila na dopamin mimo CNS, což vedlo ke značným nežádoucím účinkům stimulující oběhový a zažívací systém. Tyto účinky byly pro terapii L-dopou limitující: poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, ortostatická hypotenze či hypertenze, nechutenství, nevolnost, zvracení a průjem. Proto se dnes podává L-dopa výhradně s inhibitorem dekarboxylázy (s karbidopou nebo benserazidem), který brání metabolizaci L-dopy dekarboxylací na dopamin mimo CNS. Tím se snížila potřeba podávat vysoké dávky L-dopy a zároveň klesla intenzita systémových nežádoucích účinků L-dopy (respektive dopaminu). I tak se zmíněné nežádoucí účinky mohou vyskytovat a L-dopa může u pacientů s glaukomem úzkého úhlu vyvolat záchvat glaukomu, nežádka se vyskytují i psychické poruchy.

Lékové interakce

L-dopa výrazně interaguje s antipsychotiky, neboť jejich vzájemný mechanismus účinku na D2 receptory je protichůdný (viz níže). Ojedinelé kazuistiky napovídají, že psychotické příznaky při podávání L-dopy mohou být vzácně potencovány i antidepresivy, např. paroxetin (4), mirtazapin (5) nebo fluoxetin (6), proto je třeba pacienty sledovat. Účinky levodopy zvyšují agonisté dopaminových receptorů, inhibitory MAO i inhibitory

COMT (všechny totiž vedou ke zvýšení dopaminergního působení), čehož se s výhodou užívá při léčbě PN. Byly popsány dvě kazuistiky pacientů užívajících L-dopu, u nichž nasazení imipraminu, respektive amitriptylinu (7) vyvolalo příznaky podobné serotoninovému syndromu (psychická agitovanost, tachykardie, zvýšení TK, třes prstů a generalizovaná rigidita svalů), který by se mohl objevit i při užívání SSRI. V jedné studii spiramycin snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 %. Levodopa i dopaminergní agonisté a metoklopramid mají vzájemně antagonistizující účinek, proto je současné podávání metoklopramidu s uvedenými látkami kontraindikované.

Agonisté dopaminových receptorů

Pramipexol, ropinirol a rotigotin působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. Nasazení agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby oddaluje rozvoj pozdních hybných komplikací, především abnormálních mimovolních pohybů (dyskinéz). Tyto léky mají podobné nežádoucí účinky na kardiovaskulární a zažívací systém jako L-dopa (viz výše). Zajímavé je, že ropinirol je metabolizován prostřednictvím CYP1A2 (jeden z izoenzymů cytochromu P450), jehož aktivita je indukována kouřením. Pokud pacient užívající ropinirol přestane kouřit, lze očekávat, že během několika dnů budou plazmatické koncentrace ropinirolu narůstat, proto je třeba pacienta sledovat a dávku ropinirolu případně upravit. Současné podávání metoklopramidu, který působí antagonisticky na D2 receptorech, je kontraindikované (viz výše). Ropinirol může zvýšit účinek warfarinu.

Tab. 1 Současná farmaka užívaná v běžné praxi k léčbě Parkinsonovy nemoci (PN) obchodovaná v ČR

Působení na:	Léková skupina	Léčivá látka	Názvy přípravků*
Dopaminergní systém	Prekurzor dopaminu: L-dopa a inhibitor dekarboxylázy	Levodopa (L-dopa) a inhibitor dekarboxylázy	Isicom, Madopar, Nakom a další
	Agonisté dopaminových receptorů	Ropinirol, pramipexol, rotigotin	Requip-Modutab, Rolpryna, Ropinirol (+ název firmy); Mirapexin, Oprymeia, Glepark, Calmonal a další; Neupro
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory MAO-B	Selegilin	Jumex
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory COMT	Entakapon, tolkapon	Comtan, Tasmar
Cholinergní systém	Anticholinergika	Biperiden, procyklin	Akineton, Kemadrin
Excitační aminokyseliny	Amantadin		Viregyt-K, PK-Merz
Složené přípravky	L-dopa a inhibitor dekarboxylázy a inhibitor COMT		Stalevo, Corbilita, Stacapol a další

* Pokud je na trhu více léčivých přípravků, byly vybrány ty s největší spotřebou v roce 2016

Inhibitory MAO

Selegilin i rasagilin (který však není v ČR na trhu) jsou selektivními inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS inhibicí jeho odbourávání. S výhodou se podávají v časných stádiích PN, ale i v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. Nevýhodou těchto léků je, že mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu, který může pacienta ohrozit na životě. Proto je jejich kombinace s jinými serotoninergními léky potenciálně riziková: typicky se jedná o antidepresiva typu SSRI, tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, duloxetin a vortioxetin a v neméně míře i analgetika tramadol a pethidin a antitusikum dextromethorfan. Nesmí se podávat se sympatomimetiky a s jinými inhibitory MAO, jako je antidepresivum moklobemid (Aurorix) nebo antibiotikum linezolid (např. Zyvoxid). Slabými inhibitory MAO jsou též třezalka tečkovaná a rozchodnice růžová, kterou někteří pacienti s PN užívají. Dlouhodobé podávání selegilinu může působit kardiovaskulární i psychotické komplikace, což může souviset s tím, že se selegilin částečně biotransformuje na amfetamin a methamfetamin (návykové látky). Omeprazol (a zřejmě i ostatní inhibitory protonové pumpy) zvyšují plochu pod křivkou plazmatických koncentrací moklobemidu a zároveň moklobemid zvyšuje plazmatické koncentrace omeprazolu (8, 9). Karbamazepin snižuje plazmatické koncentrace moklobemidu, ale kyselina valproová nikoliv (10). Podávání methylfenidátu s moklobemidem je kontraindikované pro možnost zvýšení krevního tlaku.

Inhibitory COMT

Tolkapon a entakapon jsou selektivní inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS tím, že inhibují jeho odbourávání. Jejich podávání přispívá ke stabilizaci plazmatických koncentrací L-dopy a jejich účinků, což přispívá ke zkracování „off“ period, během kterých je hybnost pacientů výrazně snížena. Inhibitory COMT se podávají vždy s L-dopou. Nevýhodou tolkaponu je jeho potenciální hepatotoxické působení, proto je třeba pravidelně sledovat hodnoty ALT a/nebo AST, zejména v prvních 6 měsících od jeho nasazení. Entakapon je inhibitor CYP2C9, na kterém je metabolizován warfarin, proto u warfarinizovaných pacientů po zahájení léčby entakaponem je třeba častěji monitorovat INR. Nelze vyloučit, že stoupají plazmatické koncentrace i jiných léků, které jsou substráty CYP2C9, jako jsou deriváty sulfonylu-

rey, antagonisté angiotenzinu II (např. losartan, kandesartan a další), nesteroidní antiflogistika a tricyklická antidepresiva; klinický význam těchto interakcí však dosud nebyl stanoven.

Amantadin

Přesný mechanismus účinku na PN není znám, zřejmě se na něm podílí inhibice glutamátových receptorů subtypu NMDA. Kromě toho je antivirotikem účinným proti chřipkovému viru A. Amantadin je vhodné podávat v časných stádiích PN, ale údajně účinkuje jen u malé části nemocných (3). Lze jej podávat i v kombinacích s jinými antiparkinsoniky, což ale může vést k výskytu psychotických poruch. Amantadin má též anticholinergní účinky, neměl by se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Anticholinergika

Anticholinergika vyrovnávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích, respektive převahu acetylcholinergní inervace nad insuficientní dopaminergní aktivitou. Jejich žádoucí účinek je nevelký. Navíc jejich anticholinergní působení vyvolává příslušné nežádoucí účinky, a to jak na periférii (sucho v ústech, porucha peristaltiky, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku), tak i v CNS (deliria a postupně vznik demence). Jsou proto kontraindikována u starších pacientů a u pacientů s deteriorací kognitivních funkcí a nemají se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Praktický lékař sám může na úhradu pojišťoven předepisovat přípravky obsahující levodopu s karbidopou (ale nikoliv v kombinaci s entakaponem), dále anticholinergika biperiden (Akineton) a procykliidin (Kemadrin), ostatní antiparkinsonika mají omezení „L“ (delegovatelné) nebo „E“ (nedelegovatelné).

Psychické poruchy u Parkinsonovy nemoci

Deprese u PN

Deprese se dostavuje téměř u poloviny ze všech pacientů s PN, většinou se však nejed-

ná o těžkou depresi, jak uvádí Marsh, 2013 (11). Některé ze symptomů deprese se překrývají s příznaky PN, proto nemusí být jednoduché depresi správně rozeznat. Farmakoterapie je indikována, pokud symptomy deprese přetrvávají a pokud přispívají k utrpení pacienta nebo snižují jeho schopnosti ve smyslu provádění aktivit denního života, rehabilitovat, atd. Marsh uvádí, že v zásadě všechna běžně užívaná antidepresiva jsou pacienty s PN tolerována a jsou účinná, doporučují se SSRI (fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram a fluvoxamin) a také SNRI (např. venlafaxin, jehož úhrada je vázána na odbornost neurologa nebo psychiatra s možností delegace jiným lékařům). Pacienty je třeba klinicky sledovat, neboť se ojediněle vyskytly lékové interakce antidepresiv s některými antiparkinsoniky (viz výše) a také antipsychotiky (viz níže).

Poruchy chování u PN

Z výše uvedeného je patrné, že většina antiparkinsonik včetně L-dopy buď zvyšuje hladinu dopaminu, nebo působí přímo na dopaminové receptory D2. Tyto léky jsou podávány za účelem „dorovnání“ deficitu dopaminu, ale tento deficit existuje pouze v určitých oblastech mozku. Léčbou tak fakticky vytváříme nadbytek dopaminu v ostatních oblastech (respektive zvyšujeme aktivaci dopaminových receptorů D2), a to může způsobit určité problémy jako jsou poruchy chování nebo psychotické stavy (viz níže).

Syndrom dopaminové dysregulace

Pacienti s tímto syndromem kompulzivně nadužívají dopaminergní medikaci (nad úroveň, kterou potřebují k ovlivnění poruchy hybnosti), což má některé rysy závislosti na psychostimulanciích, jak udává Rektorová, 2009 (2) i Beaulieu-Boire et al, 2015 (12). Předávkování dopaminergní medikací může způsobit hypománii i panickou psychózu. Snížení dávky nebo vysazení dopaminergní léčby může vyvolat syndrom odnětí návykové látky.

Další projevy

Dalšími projevy kompulzivního chování jsou hypersexualita, patologická „žravost“, patologické hráčství nebo nakupování. Další poruchou je „punding“, což je nutkavé chování spočívající v provádění stereotypní psychomotorické ak-

tivity, která nevede k žádnému specifickému cíli. Pacient neustále přerovná věci v poliče, boty v botníku atd. Aktivita trvá i několik hodin denně. Rektorová, 2009 (2) udává, že prevalence této poruchy je až 14 %.

Psychóza u PN

Psychóza je definovaná jako porucha percepce a myšlení a obvykle zahrnuje halucinace, iluze, paranoidní symptomy a agitovanost (2). Psychotické projevy lze u PN klasifikovat jako symptomatickou duševní poruchu vznikající následkem onemocnění, poškození nebo dysfunkce mozku, nebo následkem somatického onemocnění. Mezi vyvolávající mechanismy zřejmě patří zvýšená stimulace dopaminergních a serotoninergních receptorů. Rozlišují se dva klasické obrazy:

- organická halucinóza, kdy se halucinace objeví izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu na chorobnost vjemů
- organický syndrom s bludy, kdy pacient ztrácí náhled, pacienty nelze od jejich přesvědčení odklonit

Kromě toho se s psychotickými projevy u PN můžeme setkat v rámci deliria. V tomto případě je vždy nutné ovlivnit spouštěcí faktory, které vedly k delirantnímu stavu (somatogenní, například infekce, nebo lékové).

Nejčastějším psychotickým projevem u PN jsou halucinace (2, 12), a to zpravidla zrakové. Tento stav lze pozorovat u 20–40 % pacientů s převážně pokročilou PN. Obvykle mu předchází barevné živé sny a noční můry. Halucinace jsou obvykle dobře formované, detailní a zahrnují obrazy známých i neznámých osob, zvířat nebo objektů. Bývají stereotypní, stále se opakují tytéž obrazy. Friedman, 2013 (13) zdůrazňuje, že řada pacientů s psychózou u PN má pouze „menší halucinace“, kdy na okraji zorného pole „zpozorují“ určitý přechodný fenomén, například stín utíkajícího zvířete (psa, kočky), nebo neurčité barevné záblesky. Jindy má pacient silný pocit, že nablízku je ukryta nebo že za ním stojí jiná osoba nebo zvíře. Na rozdíl od paranoidních poruch pacient nemá strach, že by byl napaden neviditelným nepřítelem. Třetím typem „menších halucinací“ jsou iluze, například kdy místo požárního hydrantu vidí muže se psem, nebo v obrázku květin zahlédne obličej. Takové omyly se mohou přihodit i normálním lidem bez psychózy, ale u pacienta s psychotickým onemocněním u PN se takové příhody vyskytují častěji a pacient

Tab. 2. Diagnostický a léčebný postup u psychózy při PN (podle Rektorová, 2009)

Ovlivnění spouštěcích faktorů (vždy v případě delirantních stavů!)
pátrat po infekci a léčit ji (plicní, močové, aj., cave skrytá sepsa)
úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda), pátrat po skryté dekompenzaci kardiovaskulárního onemocnění
terapie poruch spánku
Snížení polypragmatie
sedativa, anxiolytika, antidepresiva s antimuskarinovým účinkem (tricyklická)
Snížení dávek antiparkinsonik
v případě nutnosti monoterapie levodopou v nízké dávce
Terapie atypickými antipsychotiky
Terapie inhibitory acetylcholinesterázy u pacientů s demencí*

* v současné době (rok 2018) je pro diagnózu demence při PN registrován pouze rivastigmin

je rozpoznává jako zřetelně abnormální (přitom nemá obavy z halucinací, ale o své duševní zdraví, když „vidí“ takové věci). Zrakové halucinace nebo iluze trvají zpravidla krátce, od několika sekund až po několik minut. U menší části pacientů s PN (cca 10 %) se mohou vyskytnout i sluchové halucinace. Na rozdíl od schizofrenie halucinace u PN nemívají emoční obsah (ať se jedná o halucinace zrakové nebo sluchové). Bludy provází psychózu u PN méně často, frekvence se udává mezi 5 % a 15 % pacientů s PN. Mají charakter bludné žárlivosti, nebo se jedná o paranoidní bludy (pacienti mají pocit, že s nimi v jejich bytě bydlí cizí lidé, že jim kradou věci atd.).

Psychóza se vyskytuje spíše u starších pacientů s delší anamnézou PN a u pokročilých forem pohybového postižení. Bývá spojována s demencí, kognitivní dysfunkcí, depresí, apatií a autonomní dysfunkcí (12). Ačkoliv se na jejím vzniku může podílet jakýkoli lék ze skupiny antiparkinsonik, vždy je třeba pátrat po vyvolávajícím momentu, který může být somatického charakteru. Diagnostický a léčebný postup při výskytu projevů psychózy u PN je znázorněn v tabulce 2.

Beaulieu-Boire et al (12) doporučují vysazovat antiparkinsonika v následujícím pořadí: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a teprve poté snižovat dávky L-dopy.

Antipsychotika a léčba psychózy u PN

Rozdělení antipsychotik je uvedeno v tabulce 3. Úvodem je třeba upozornit, že hlavní mechanismus účinku klasických antipsychotik (neuroleptik) je blokáda postsynaptických dopaminových receptorů D2 a D3. To znamená, že klasická antipsychotika (a bohužel i řada atypických) působí opačně než L-dopa a většina ostatních antiparkinsonik, proto se **klasická antipsy-**

chotika pacientům s PN nemají podávat

(odkazy 1, 2, 12). Kazuistika autorů Lucca et al, 2015 (14) ukazuje, jak pokusy o takovou léčbu začínají a končí: žena ve věku 60 let s hmotností 52 kg tři roky bez problémů užívala kombinaci levodopa/karbidopa 300/30 mg denně a trihexyfenidyl 3 mg denně (anticholinergikum). Protože si stěžovala na bolesti hlavy a poruchy spánku, lékař ji předepsal haloperidol. Vzápětí došlo ke zhoršení parkinsonismu, musela být hospitalizována. Byla zjištěna těžká rigidita, excesivní slinění, samovolné pohyby horních a dolních končetin. Haloperidol byl vysazen, dávky levodopy byly sníženy na úroveň 200/20 mg denně a trihexyfenidylu na 2 mg denně. Osm dní poté došlo k výraznému ústupu výše popsaných symptomů, o tři dny poté byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování.

Bohužel ani podávání většiny atypických antipsychotik nebývá dobře tolerováno.

Beaulieu-Boire et al, 2015 (12) nedoporučují podávat pacientům s PN risperidon, olanzapin, ziprasidon ani aripiprazol, kvůli zhoršení poruchy hybnosti. V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) autoři shrnují výsledky sedmi malých studií, ve kterých byl zkoumán přínos a rizika podávání **risperidonu** pacientům s PN, u nichž došlo k rozvoji psychózy. V některých z uvedených studií (s 9 pacienty, respektive se 17 pacienty s PN) byly výsledky léčby dobré a pacienti risperidon vcelku tolerovali, ale v jiné studii u 5 ze 6 pacientů bylo nutno risperidon vysadit pro netolerovatelné zhoršení parkinsonismu. Ještě horší výsledky přinesla studie autorů Breier et al, 2002 (16), ve které u 160 pacientů s PN léčebných levodopou a s psychózou byl sledován vliv podávání **olanzapinu** nebo placeba na potlačení příznaků psychózy. Po 4 týdnech sice bylo pozorováno určité zlepšení příznaků psychózy, ale k tomu došlo i ve větvi s placebem. Ve

větvi s olanzapinem došlo k výraznému zhoršení motorických schopností pacientů ve smyslu poklesu UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) celkově, v motorické oblasti i v oblastech denní aktivity (Activities of Daily Living Scales).

Tiapid (např. Tiapridal) je lék, který u nás bývá relativně často předepisován pro léčbu poruch chování ve stáří. Takové podávání tiapridu má být krátkodobé, jak vysloveně uvádí jeho výrobce (17). Zvyšuje mortalitu u pacientů s demencí a prodlužuje interval QT. Výrobce tiapridu upozorňuje, že **tiapid by neměl být podáván u pacientů s PN**. Zhoršení příznaků PN u 15 ze 16 pacientů v jedné studii prokázali Lees et al, 1979 (18). Miyasaka et al, 1996 (19) popsali kazuistiku 78letého muže dlouhodobě užívajícího kombinaci levodopa/karbidopa pro Parkinsonovu chorobu. Poté se dostavily halucinace, nasazen byl tiapid 25 mg denně, což způsobilo výraznou poruchu motorických funkcí a jednoho rána byl pacient nalezen mrtev, příčinou smrti bylo zadušení se aspirovanou potravou.

Antipsychotika doporučená u PN

Nejlepší důkazy dobré tolerance a účinnosti existují pro **klozapin**. Ve studii autorů Parkinson Study Group, 1999 (21) u 60 pacientů průměrného věku 72 let s Parkinsonovou chorobou léčených levodopou, u nichž došlo k rozvoji psychózy způsobené léky, byly nejprve sníženy dávky L-dopy na nejnižší tolerovanou úroveň a s dostatečným odstupem bylo započato podávání klozapinu v počáteční dávce 6,25 mg denně nebo placebo. Klozapin, respektive placebo, byly podávány po dobu 4 týdnů, průměrná denní dávka klozapinu na konci studie činila 24,7 mg denně. Klozapin výrazně zmírnil příznaky psychózy, aniž by zhoršil symptomy Parkinsonovy nemoci, a dokonce zmírnil i stupeň tremoru. Také další studie přinesly podobně příznivé výsledky. Je však třeba upozornit na možný vznik agranulocytózy, která je vzácným, ale potenciálně fatálním nežádoucím účinkem klozapinu (22). Klozapin též může vyvolat myokarditidu, a to zejména v prvních dvou měsících léčby, vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie.

V současné době je preferovaným lékem prvé volby u psychotických poruch u Parkinsonovy choroby **quetiapin** (2). Důvodem je průkaz dobré tolerance tohoto léku u pacientů s PN a zkušenosti z klinických studií i z praxe. Ani tuto léčbu

Tab. 3. Antipsychotika (zpracováno podle Anders 2009 (20))

Třída	Typ	Látka	Názvy léčivých přípravků	Omezení*
Klasická antipsychotika (neuroleptika)	Sedativní	chlorpromazin	Plegomazin inj.	-
		levomepromazin	Tisercin	-
		chlorprothixen	Chlorprothixen Léčiva	-
		zukupentixol	Cisordinol	-
		flupentixol	Fluanxol	-
	Incizivní	haloperidol	Haloperidol Richter	-
		melperon	Buronil	-
		flufenazin	Afluditen inj.	-
Atypická antipsychotika	Selektivní antagonisté na dopaminových receptorech	sulpirid	Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol	některé L
		amisulprid	Amisulprid Mylan, Aktiprol, Amlia aj.	některé L
		tiapid*	Tiapridal, Tiapra, Tiapralan aj.	-
	Antagonisté na serotoninových a dopaminových receptorech	risperidon	Risperidon (+ název firmy), Risperdal, Medorisper aj.	L
		paliperidon	Invega, Xeplion inj.	E nebo L
		ziprasidon	Zeldox, Zypsilan	E
		sertindol	Serdolect	E
	Multireceptoroví antagonisté	klozapin	Leponex, Clozapin Desitin	L
		olanzapin	Olanzapin (+ název firmy), Zyprexa aj.	L
		quetiapin	Quetiapin (+ název firmy), Kventiax, Derin aj.	E nebo L
		zotepin	Zoleptil	E
	Dopaminergní stabilizátory	aripirazol	Abilify, aripirazol (+ název firmy) aj.	E

*Omezení preskripční, respektive omezení na odbornost lékaře při preskripci na úhradu pojišťovnou. Pokud je uveden příznak „L“, specialista může preskripci delegovat na jiné lékaře (např. praktické), příznak „E“ takovou delegaci zakazuje.

Tab. 4. Běžně užívané léky, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu

Silné inhibitory CYP3A4	klarithromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol	↑ plazmatických koncentrací více než 5krát
Středně silné inhibitory CYP3A4	verapamil, diltiazem, dronedaron, flukonazol, grapefruitová šťáva, ciprofloxacin	↑ plazmatických koncentrací 2–5krát
Induktory CYP3A4	karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, dexamethason, třezalka tečkovaná a některá další fytofarmaka*	↓ plazmatických koncentrací

*Ukazuje se, že k fytofarmakům silně indukujícím CYP3A4 patří též šalvěj červenokořenná, čajovec kapský a ostružiník sladký (22)

však nemusí všichni pacienti s PN snášet a ani žádoucí zklidnění příznaků psychózy se nemusí vždy dostavit, jak vyplývá z následujícího sdělení: V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) byly retrospektivně zjišťovány výsledky několika malých studií, ve kterých byli pacienti s PN a psychózou léčeni u psychózy quetiapinem. Celkem se jednalo o 106 pacientů léčených levodopou, průměrná

doba sledování činila 15 měsíců. Průměrné dávky quetiapinu činily 60 mg denně, průměrné dávky levodopy 415 mg denně. Příznaky psychózy zcela vymizely u 35 % pacientů a byly zmírněny u 47 % pacientů, avšak u 18 % pacientů byl výsledek léčby neuspokojivý. Celkem 28 pacientů (26 %) léčbu quetiapinem ukončilo, a to z důvodů nedostatečné odpovědi (19 pacientů), zhoršení

motorických funkcí (10 pacientů), z důvodů sedace, zmatenosti, hypotenze nebo vyrážky (8 pacientů). Celkem u 35 pacientů došlo k určitému zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby, změny však byly většinou mírného charakteru. Z toho vyplývá, že při neúspěchu quetiapinu musí lékař-specialista pro konkrétního pacienta pečlivě vybírat z řady dalších atypických antipsychotik, kterým může být nejspíše klopazín nebo v některých případech snad i risperidon, ziprasidon či jiné léčivo. Je zajímavé, že někteří pacienti tolerují i melperon (který však byl ve dvou ze tří studií shledán neúčinným).

Lékové interakce quetiapinu

S pacienty užívajícími quetiapin se v běžné praxi setkáváme často, jedná se o druhé nejčastěji předepisované antipsychotikum v ČR. Proto je třeba připomenout, že tento lék má četné lékové interakce, z nichž některé jsou kontraindikované. Databáze lékových interakcí DrugAgency (23) identifikovala 76 interakcí quetiapinu síly 3 až 6 (tedy klinicky závažných).

Quetiapin je metabolizován na CYP3A4, což je jeden z izoenzymů cytochromu P450. Bylo zjištěno, že jiný silný **inhibitor CYP3A4** zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací quetiapinu 5 až 8krát. Proto výrobce quetiapinu (24) považuje jeho podávání s inhibitory CYP3A4 za kontraindikované, a to včetně klarithromycinu a azolových antimykotik, a vyhnout bychom se měli též kombinaci quetiapinu se středně silnými inhibitory CYP3A4. Naopak **induktory CYP3A4** urychlují metabolizaci quetiapinu a výrazně snižují jeho plazmatické koncentrace, což může způsobit neúčinnost takové léčby. Pokud by byla taková kombinace nezbytná, je třeba dávky léku pečlivě vytitrovat a pacienty sledovat. Tabulka 4 uvádí běžně užívané léky, které ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu.

Dalším problémem je, že **quetiapin prodlužuje interval QT**, a že u rizikových osob může způsobit arytmiu torsade de pointes

(TdP), což potvrzují CredibleMeds®, které jsou referenčním standardem v této oblasti (23). Výrobce quetiapinu (24) doporučuje opatrnost při předepisování quetiapinu s léčivy, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo hypomagnezemií. Opatrnosti je též zapotřebí, když se quetiapin podává současně s léčivy, která mění elektrolytovou rovnováhu. U pacientů užívajících quetiapin nebo jiné léky prodlužující interval QT (25) se před nasazením dalšího takového léku doporučuje zkontrolovat EKG a zjistit plazmatické koncentrace kalia a magnézia, a tatáž vyšetření zopakovat cca za 5 dní po nasazení dalšího QT léku. Pacienty i jejich pečovatele je třeba upozornit, aby hlásili symptomy případné arytmiie, k nimž patří krátká bezvědomí nebo stavy neurčitých závratí a pády. Léky prodlužující interval QT, u nichž byla prokázána potenciálně fatální arytmiie torsade de pointes (TdP), jsou antiarytmika amiodaron (např. Cordarone), dronedaron, sotalol, domperidon, ondansetron, z antibiotik makrolidy a fluorochinolony, haloperidol, levomepromazin a chlorpromazin, z antidepresiv citalopram a escitalopram. Přispět k arytmiu TdP mohou mnohé další léky, problematika je blíže vysvětlena v článku Prokeš et al, 2014 (26), rizikem pro takové pacienty je hypokalemie.

Dále je třeba upozornit, že quetiapin může zvýšit účinky warfarinu. Bylo popsáno několik případů, kde zahájení podávání quetiapinu vedlo ke zvýšení INR a/nebo ke krvácivým příhodám.

Antibiotická léčba a pacient s PN léčený quetiapinem

Z makrolidových antibiotik lze u pacientů s PN léčených L-dopou a quetiapinem podávat pouze azithromycin a roxithromy-

cin. **Klarithromycin** (Clarithromycin-Teva, Fromilid, Klacid) je jednoznačně **kontraindikován** a spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy přibližně na polovinu. Azithromycin a roxithromycin jsou slabé inhibitory CYP3A4 a tak lze předpokládat, že zvýšení koncentrací quetiapinu bude pouze v řádu maximálně desítek procent. Bohužel se ukazuje, že všechna makrolidová a fluorochinolonomá antibiotika podobně jako quetiapin prodlužují interval QT, současné podání by zvýšilo riziko arytmiie torsade de pointes. Proto lze doporučit, aby v případě nezbytnosti antibiotické léčby byla přednostně volena antibiotika z jiné skupiny a nikoliv makrolidy nebo fluorochinolony. Je třeba připomenout, že ani makrolidy, ani fluorochinolony nepatří mezi léky první volby u respiračních ani močových infekcí, takže by v praxi neměly vznikat vážné problémy.

Závěr

Pacienti s Parkinsonovou nemocí jsou zpravidla starší pacienti, kteří většinou trpí dalšími nemocemi, a kteří jsou v péči nejen neurologů, ale též praktických lékařů, internistů a dalších odborníků. Tito by měli vědět o možnosti vzniku psychotických příznaků a včas pacienty odeslat k příslušnému specialistovi. Podrobnější popis jiných komplikací Parkinsonovy nemoci bohužel přesahuje rozsah tohoto článku, proto doporučujeme prostudovat vynikající sdělení MUDr. Václava Dostála Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby (27). Dále doporučujeme, aby všichni lékaři, kteří předepisují léky pacientům, kteří jsou též léčeni pro PN, brali v úvahu lékové interakce jak s užívanými antiparkinsoniky, tak eventuálně i s antipsychotiky předepsanými k léčbě psychotického onemocnění a zejména aby pacientům s quetiapinem nepředepisovali klarithromycin.

LITERATURA

- Masopust J, Vališ M. Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2004; 3: 155–159.
- Rektorová I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurologia pre prax* 2009; 10 (Supl.2): 5–36.
- Kraus J. Antiparkinsonika. In: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 207–220.
- Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(12): 574–575.
- Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis

- during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressant drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 263–265.
- Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53(8): 278–282.
- Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982; 226: 1447–1449.
- Yu K-S, Yim D-S, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–273.
- Cho J-Y, Yu K-S, Jang U, et al. Omeprazole hydroxylation is in-

- hibited by a single dose of moclobemide in homotypic EM genotype for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 393–397.
- Ignjatović AR, Miljković B, Todorović D, et al. Moclobemide monotherapy vs. combined therapy with valproic acid or carbamazepine in depressive patients: a pharmacokinetic interactions study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(2): 199–208.
- Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878671/pdf/nihms785730.pdf>
- Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa.

Mov Disord 2015; 30(1): 90–102.

13. Friedman JH. Behavioral Neurology 2013; 27(4): 469–477.

14. Lucca JM, et al. An adverse drug interaction of haloperidol with levodopa. Indian J Psychol Med 2015; 37(2): 220–222.

15. Fernandez HH, et al. Treatment of psychosis in Parkinson's Disease. Drug Saf 2003; 26: 643–659.

16. Breier A, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. Biol Psychiatry 2002; 52: 438–445.

17. SPC: Tiapridal® (tiaprid), sanofi-aventis, 11/2016

http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=44133

id=386 & lie_id=44133

18. Lees AJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42: 380–383.

19. Miyasaka H, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. No To Shinkei 1996; 48: 487–495.

20. Anders M. Antipsychotika, in: Remedia Compendium, 2009; čtvrté vydání, 268–287.

21. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999; 340: 757–763.

22. SPC: Leponex® (klozapin), BGP Products, 3/2017 ([http://](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php)

www.sukl.cz/modules/medication/search.php)

23. Databáze lékových interakcí DrugAgency (dříve InfoPharm), verze z října 2017.

24. SPC: Kventiax® (quetiapin), Krka, 2/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)

25. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [18. 5. 2017], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA

26. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Med. praxi 2014; 11 (1): 34–39.

27. Dostál V. Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby. Neurologie pro praxi 2013; 14(1): 28–32.

Malária, jej liečba a profylaxia

Šimon Karkalík, Jana Rudá-Kučerová

Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno

Malária je závažné parazitárne ochorenie vyskytujúce sa prevažne v oblasti tropického pásma. Je spôsobené prebiehajúcimi fázami životného cyklu protozoí z rodu *Plasmodium* v hostujúcom človeku. Medzi ľuďmi sa prenáša pomocou vektora – komára z rodu *Anopheles*. V Českej republike a aj v ostatných krajinách Európy je dnes iba importovanou nákazou, ktorú si postihnúť prinesú z ciest do endemických krajín. Bez potrebnej liečby môže byť malária až fatálna. Malária preto ostáva naďalej celosvetovým problémom. V posledných rokoch sa v úspešnej liečbe ochorenia začali presadzovať artemisinín a jeho deriváty, ktoré sú v kombinovaných preparátoch spolu s inými dlhšie pôsobiacimi antimalarikami pri liečbe nekomplikovaných infekcií spôsobených všetkými typmi parazitov veľmi účinné. Intravenózne podávaný artesunát je používaný aj pri liečbe závažných foriem. Chlorochín stále ostáva v určitých regiónoch významný pri liečení nekomplikovaných malárií spôsobených *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* a *P. knowlesi* a primachín sa používa na odstránenie hypnozoitov *P. vivax* a *P. ovale*. Významné postavenie v prevencii malárie má antimalarická chemoprophylaxia.

Kľúčové slová: malária, terapia, antimalarika, antimalarická chemoprophylaxia, indikácie, kontraindikácie.

Malaria, its treatment and prophylaxis

Malaria is a severe parasitic disease primarily affecting the tropical zone. It is caused by the in-host life cycle phase's development of protozoa from *Plasmodium* family. It is transmitted between humans by a vector – the mosquito from the family *Anopheles*. In Czech Republic as well as in other countries of Europe, it is only an imported infection that is brought here by travelers returning from endemic countries. Without the necessary treatment, malaria may be fatal, and therefore malaria stays a global problem. In recent years, artemisinin and its derivatives became prominent in successful treatment of the disease, delivered in combination with longer acting antimalarial drugs in the treatment of uncomplicated infections in all types of parasites with very successful results. Intravenously administered artesunate is also used in treatment of severe forms. Chloroquine remains important in some regions in the treatment of uncomplicated malaria caused by *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*, and *P. knowlesi*, and primaquine for the elimination of *P. vivax* and *P. ovale* hypnozooids. Antimalarial chemoprophylaxis carries significant contribution in prevention of malaria.

Key words: malaria, therapy, antimalarial drugs, antimalarial chemoprophylaxis, indication, contraindication.

Úvod a epidemiológia

Malária je infekčné parazitárne ochorenie prenášané tropickými komármi z rodu *Anopheles*. Jej endemické oblasti sa situujú predovšetkým na oblasť tropického pásma, ale slabší výskyt je aj v subtrópe. Do nášho mierneho pásma si ju prinášajú cestovatelia infikovaní v zahraničí.

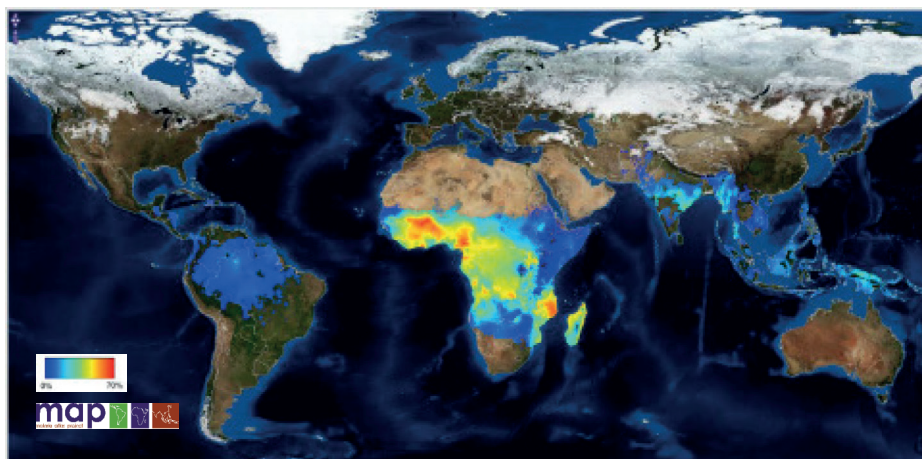
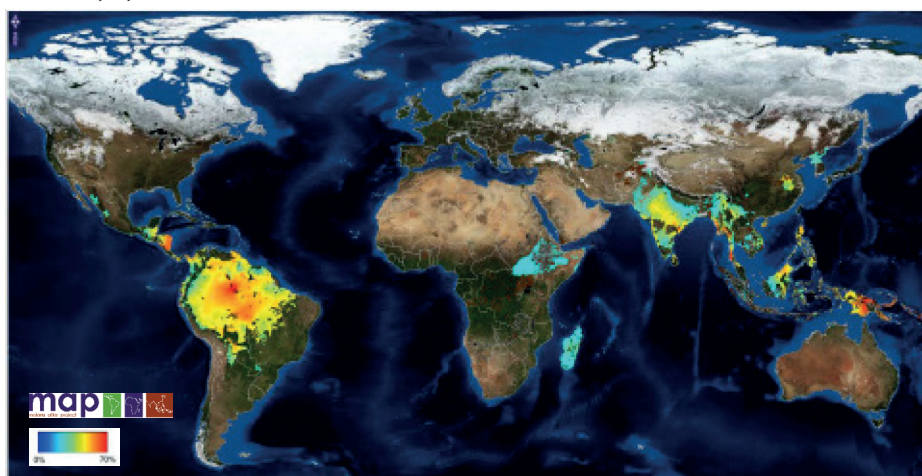
Deväťdesiat percent prípadov malárií spôsobuje druh *Plasmodium falciparum*, ktorého výskyt spadá prevažne do oblastí Afriky, a pre-

to je Afrika aj dominujúcou krajinou v počte nakazených ľudí. Druhým najčastejším druhom je *P. vivax*, ktorý tvorí odhadom 4 % všetkých nákaz. Ten sa naopak vyskytuje prevažne v tropických oblastiach mimo Afriky, hlavne v oblastiach strednej a južnej Ameriky, Indie, juhovýchodnej Ázie a západnej pacifickej oblasti, kde jeho výskyt prevyšuje výskyt *P. falciparum* (1).

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) pre rok 2015 celosvetovo odhadla okolo 212 miliónov

prípadov ľudí trpiacich maláriou. Predpokladaná mortalita na toto závažné ochorenie pritom v tom roku dosahovala 429 000 ľudí, z čoho až 70 % zastúpených obetí boli deti do 5 rokov (1).

V porovnaní s minulými rokmi počet prípadov malárie klesá. Úsilím WHO a úsilím mnohých ďalších medzinárodných a národných organizácií bojujúci proti malárii pomocou zavedenia vysoko efektívnych liečebných postupov a kvalitných preventívnych programov za posledný

Obr. 1. Výskyt *Plasmodium falciparum*; 2010Obr. 2. Výskyt *Plasmodium vivax*; 2010

5 rokov sa potlačil výskyt tohto ochorenia až o 14 %, pozri tabuľka 1 (2).

V Európe viedlo zavedenie antimalarických opatrení a programov až k úplnej likvidácii primárnych nákaz malárie. WHO deklarovala v roku 2015 Európu ako „malaria-free“, pretože v tomto roku už neboli v Európe evidované žiadne prípady primárnej nákazy. Posledné európske krajiny, v ktorých sa ľudia mohli nakaziť, boli Rusko, Turecko a Grécko (3).

Aj keď vo svete výskyt ochorenia klesá, európske krajiny zaznamenávajú postupný nárast dovezenej formy tohto ochorenia. Nárast cestovného ruchu bez účinnej chemoprophylaxie je jedným z hlavných dôvodov tohto fenoménu. V posledných rokoch sa podiel na náraste pripisoval aj v súvislosti s európskou migračnou krízou, ktorá vypukla v roku 2015. Obrovské množstvo prisťahovalcov totiž pochádza z krajín, v ktorých sa endémia malárie vyskytuje, alebo cez endemické krajiny počas svojej cesty prechádzajú (4).

Niektoré zdroje dokonca v spojení s migračnou krízou udávajú znovuobnovenie

výskytu primárnych nákaz v Grécku v rokoch 2015–2016 (5).

Incidencia dovezených malárií v Českej republike je štatisticky stále veľmi nízka, ale za posledných 5 rokov má mierne vzrastajúci charakter. V roku 2016 bolo nahlásených 38 prípadov infekcie malárie, čo je najviac za posledné desaťročie (tabuľka 2). Aj keď sa u nás primárne nákazy nevyskytujú, je potvrdené, že sa u nás vyskytujú druhy komárov napr. *Anopheles hyrcanus*, ktoré majú potenciál byť vektorom ochorenia. Vývoj parazitov a ich následný prenos je však limitovaný klimatickými podmienkami (6).

Druhy *Plasmodium* spp. a ich životný cyklus, patogenéza

Malária je spôsobená intracelulárnym protozoickým parazitom z rodiny *Plasmodium*. Ten prechodne parazituje na komároch a na stavovcoch. Bolo zaznamenaných **šesť druhov**, ktorých etapy života môžu prebiehať u ľudí a závažne ich pritom ohrozovať na zdraví.

Vo svete najrozšírenejším je *Plasmodium falciparum* (1). Jeho životný cyklus začína pohlavnou fázou, tzv. *sporogonickým cyklom*, v tráviacom trakte komára rodu *Anopheles*. Trvá 17 dní. V nasatej krvi sa vyskytujú samčie a samičie gametocyty, ktoré sa v jeho čreve dimorfujú na *mikrogaméty* a *makrogaméty*. Splynutím mikrogaméty a makrogaméty vzniká oplodnené vajíčko – *zygóta*. Tá prestupuje cez povrchový epitel, v ktorom sa usídli na bazálnej membráne. Tam sa delí a postupne dozrieva na *oocystu*. Zo zrelej oocysty sa do tela komára uvoľňujú *sporozoidy*, ktoré migrujú do slinných žliaz. Odtiaľ ich komár vypudí do tela hostiteľa, keď sa kŕmi jeho krvou.

Injektovaný sporozoid pretrváva v dermis hostiteľa 1–3 hodiny a následne ešte doposiaľ celkom neznámym spôsobom prestupuje do krvi. Parazit v hostiteľskom stavovcovi putuje krvou do pečene, kde začína ďalšiu fázu svojho životného cyklu – tzv. *pre-erytrocytárnu*, *extra-erytrocytárnu* alebo *hepatálnu fázu*. Plazmódia prestupujú z pečenečných sínusov pomocou pečenečných makrofágov (tzv. Kupfferových buniek) alebo buniek perforovaného endotelu do hepatocytov. Tam sa za 2–10 dní *sporozoidy* namnožia a transformujú na ďalšie vývojové štádium plazmódii – *merozoity*. Tých sa v jednom hepatocyte môže nahromadiť až 40 tisíc. Zhromažďujú sa v *parazitoformných vezikulách* (PV) = *merozómoch* až do konečných štádií hepatálnej fázy parazita.

Merozoity uvoľnené z hepatocytov sa viažu na erytrocyty v krvi a asi do 2 minút ich osídľujú. Tým sa začína *nepohlavná* (*asexuálna*) *intraerytrocytárna fáza* životného cyklu plazmódia. Po invázii vzniká vnútri erytrocytu parazitoformná vakuola. V krvnom obraze je viditeľná v podobe veľkého prstenca v cytoplazme. Zväčšovaním prstenca z erytrocytu vzniká *trofozoid*. Pozorovateľným znakom invázie je aj *echinocytóza*, t. j. dej, pri ktorom sa erytrocyt zmenší a vytvára ostnaté výbežky. *Trofozoid* sa v erytrocyte za 48 hodín štyrikrát až päťkrát rozdelí – vzniká 16 až 32 dcérskych *trofozoidov*, ktoré okupujú celú bunku, tzv. *schizont*. Nakopené trofozoidy opúšťajúce schizont, deštruujú jeho membránu a hostiteľská bunka zaniká. Masívne vyplavenie trofozoidov do krvi a deštrukcia krvných elementov vyvoláva u pacienta množstvo klinických príznakov. Hlavnými znakmi sú horúčka, acidóza a anemické stavy. Uvoľnené

Tab. 1. Odhadovaný celosvetový počet prípadov malárie v rokoch 2000–2015, podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (2)

Roky	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Prípady v miliónoch	271	266	245	235	224	217	212	212
S toho <i>P. vivax</i> %	8 %	10 %	7 %	7 %	6 %	5 %	4 %	4 %

Tab. 2. Absolútny počet prípadov malárie v rokoch 2007–2016, podľa Štátneho zdravotného ústavu ČR (7)

Roky	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Prípady	23	22	11	13	28	27	27	31	29	38

trofozoidy infikujú ďalšie erytrocyty a intraerytrocytárny cyklus sa znova opakuje. Tento cyklus trvá pri tomto druhu plazmódia cca 48 hodín a vzostup symptómov s týmto intervalom koreluje. Tento typ malárie bol preto historicky opisovaný ako malária každého tretieho dňa, tzv. terciána. V prípade ochorenia *P. falciparum*, ktorého klinické príznaky sú väčšinou dramatickejšie, sa hovorilo o „malignej terciáne“.

O závažnej (komplikovanej) malárii hovoríme, ak pri neliečenej infekcii dôjde k výskytu príznakov, ako je kóma, vysoká laktacidóza, závažná normocytárna normochromná anémia, renálne zlyhanie, ARDS, hypoglykémia, hypotenzia až šokový stav, DIC, záchvatové kŕče a hemoglobínúria (8).

Posledným štádiom vývoja parazita je tzv. pohlavná (sexuálna) intraerytrocytárna fáza. Pri nej dochádza k vývoju pohlavných buniek parazita – gametocytov. Cyklus prebieha predovšetkým v prekursorových bunkách červených krviniek, ktoré sa nachádzajú v kostnej dreni. Pri *P. falciparum* trvá asi 15 dní.

Zrelé samičie a samčie gametocyty po opustení červenej krvinky môže komár opäť nasať, teda môžu prejsť ďalším sporogonickým cyklom a infikovať ďalších jedincov. Ovplyvnenie, poprípade zabránenie mechanizmov dozrievaniu gametocytov, či už farmakologicky, alebo vakcínou, je možný spôsob prevencie proti ďalšiemu prenosu nákazy (8, 9).

Plasmodium vivax je druhým najčastejším plazmódiom spôsobujúcim maláriu, zahŕňajúcim celosvetovo okolo 4 % všetkých prípadov ochorenia. Historicky sa ochoreniu vyvolanému týmto parazitom hovorilo „benígna terciána“, pretože tak ako pri *P. falciparum* asexuálny erytrocytárny cyklus trvá 48 hodín a tým má aj rovnaký interval nástupu klinických symptómov. Na rozdiel od *P. falciparum* boli pri ňom zaznamenané miernejšie príznaky. Nazývať túto formu malárie ako „benígna“ je ale do istej miery zavádzajúce.

P. vivax na rozdiel od *P. falciparum* vytvára v pečeni v hepatocytoch tzv. hypnozoity, v ktorých sa parazit nedelí a môže ostať „spiaci“ (lat. *hypno-*) po obdobie až 2 rokov. Tieto formy sú pre väčšinu antimalarík biologicky nedostupné a ak nie sú správne preliečené, hrozí riziko relapsu.

V posledných rokoch sa uvažuje, že *P. vivax* možno spôsobuje väčšie množstvo smrteľných prípadov, ako sa predtým predpokladalo. Smrť nastáva po ňom vyvolaných závažných anemických stavoch alebo v súvislosti s multiorgánovým zlyhaním. Predpokladá sa, že veľké množstvo týchto prípadov sa nemuselo zachytiť, pretože *P. vivax* napáda predovšetkým skoršie vývojové štádiá erytrocytov, čo nemusí korelovať s výraznou parazitémiou a tvorbou schizontov, ktorá je hlavným diagnostickým faktorom malárie.

Parazit vie navyše prejsť sexuálnym intraerytrocytárnym štádiom ešte predtým, ako hosťiteľ prejaví klinické známky ochorenia – chová sa ako asymptomatický prenášač (8, 9, 10).

Medzi ďalšie druhy spôsobujúce infekčné ochorenie malárie u ľudí radíme *P. ovale curtisi* a *P. ovale wallikeri*. Podobne ako pri malárii vyvolanej *P. vivax* vytvárajú v pečeni hypnozoity a historicky sa malária nazýva rovnako „benígna terciána“. Spoločne s *P. malariae*, ktorý spôsobuje tzv. „tropickú kvartánu“ (klinické príznaky sa objavujú obvykle každých 72 hodín), sa však objavujú veľmi ojedinele.

Posledným zástupcom je *P. knowlesi*, ktorý sa vyskytuje v oblasti juhovýchodnej Ázie. Tento je však primárne zoonózou postihujúcou opice rodu *Macaca* (11). Na človeka sa môže preniesť iba v mimoriadne vzácných prípadoch.

Diagnostika

Úspešná liečba malárie vždy závisí od jej rýchlej diagnostiky a následne zavedenia vysoko efektívnej antimalarickej liečby.

Diagnóza sa zakladá na rýchlej interpretácii príznakov spojených s epidemiologickou

anamnézou, po ktorej nasleduje hodnotenie mikroskopického nálezu krvných náterov. Tie predstavujú veľmi rýchlu, jednoduchú, lacnú, ale zároveň aj vysoko senzitívnu a špecifickú metódu. V nátere sa v erytrocytoch hľadajú a počítajú veľké prstence a trofozoidy asexuálnych foriem. Zvlášť sa počítajú erytrocyty s gametocytmi. Rozlišujeme hrubý a tenký náter. Hrubý náter je viac senzitívny na prítomnosť ochorenia (diagnosticky nález viac kvantitatívny) a tenký je viac špecifický na jednotlivé druhy a môžeme pri ňom posudzovať aj závažnosť ochorenia (diagnosticky nález viac kvalitatívny). Odoberajú sa tri hrubé a tenké nátery každých 12–24 hodín alebo počas febrilnej fázy. Krvné nátery sa mali zrealizovať pri podozrení na diagnózu, a to čo najskôr. Ak je vysoké podozrenie aj pri negatívnom náleze, vyšetrenie by sa malo zopakovať (9, 12).

Odporúčané postupy liečby malárie

Po rýchlej diagnóze by mala ihneď nasledovať liečba. Mala by sa stanoviť individuálne na základe typu parazita, závažnosti ochorenia, veku pacienta a prítomnosti gravidity. Cieľom prvej fázy terapie je rýchlo napadnúť a pozabíjať asexuálne intraerytrocytárne formy, ktoré sú pôvodcom klinických známkov akútneho stavu pacienta. Následne podávame poliečebnú profylaxiu, ktorej účelom je odstrániť ako zvyšky asexuálnych foriem, tak aj pohlavné a hepatálne formy, predovšetkým dormantné hypnozoity pri *P. vivax* a *P. ovale*.

V snahe zastaviť šírenie epidémií malárie po svete Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vydáva smernice štandardizovaných postupov liečby tohto ochorenia, ktoré aktualizuje na základe celosvetovo zozbieraných dát. Posledné smernice boli vydané v roku 2015 (13). Tieto postupy sú znázornené v tabuľke 3. Na porovnanie, postupy v Českej republike sú znázornené v tabuľke 4.

Pri nekomplikovaných maláriách *P. falciparum* WHO odporúča podávanie kombinovaných preparátov pozostávajúcich z artemisinínu alebo jeho derivátu a druhého antimalarika iného typu (angl. ACT = artemisinin-based combination therapy). Artemisinín a jeho deriváty slúžia ako liečba prvej fázy – akútnej formy ochorenia. K nim sa pridáva druhé antimalarikum s dlhým polčasom (napr. primachín,

Tab. 3. Odporúčaná liečba podľa WHO

	P. falciparum		P. vivax, ovale, malariae, knowlesi	
	Nekomplikovaná forma	Závažná forma ^a	Primárna liečba	Prevencia relapsu ^b
Pacienti starší ako 6 mesiacov a vážiaci nad 5 kg	ACT* p.o.	artesunát i.v., artemeter i.m., chinín i.v., i.m.	chlorochín/ACT	primachín
Deti < 6 m; < 5 kg	odložiť liečbu, prípadne ACT	– // –	chlorochín	chlorochín ^d
Tehotné 1. trimester	p.o. chinín + klindamycín	– // –	p.o. chinín + klindamycín	chlorochín ^d
Tehotné 2. a 3. trimester	ACT p.o./chlorochín	– // –	chlorochín	chlorochín ^d

a platí aj pre vzácne závažné malárie vyvolané parazitmi P. vivax, ovale, malariae, knowlesi

b pri P. vivax a P. ovale

c u cestovateľov a obyvateľov z oblastí s vysokým výskytom rezistencie na chlorochín, t. j. Nová Guinea, Oceánia a Indonézia, je odporúčaná alternatívna liečba

d chlorochín sa podáva profylakticky počas celého tehotenstva a po celé obdobie laktácie tak ako u detí do 6 mesiacov pre kontraindikáciu primachínu. Po ukončení laktácie u tehotných žien a dovŕšení 6 mesiacov u detí by ale mala nasledovať terapeutické preliečenie primachínom

* ACT = artemisinin-based combination therapy

Tab. 4. Odporúčané postupy v ČR (16, 23)

Druh plazmódia		Odporúčané antimalarikum	Ďalšie možnosti pri rezistencii
P. falciparum	nekomplikovaná forma	atovachón + proguanil ^a	1. chinín + doxycyklín/tetracyklín /klindamycín 2. artemeter-lumefantrín ^b 3. meflochín ^c
	závažná forma	chinín + doxycyklín/tetracyklín/klindamycín	
P. malariae		chlorochín	
P. vivax, P. ovale		chlorochín + primachín	1. chinín + doxycyklín alebo tetracyklín + primachín 2. meflochín + primachín

a atovachón + proguanil je vo fixnej kombinácii v ČR registrovaný ako prípravok MALARONE[®]

b artemeter-lumefantrín sa nachádzal v preparáte RIAMET[®], ten už ale v ČR nie je registrovaný

c meflochín už nie je v ČR registrovaný

meflochín, amodiachín atď.) ako poliečebná profylaxia. Existuje niekoľko fixných preparátov s touto kombináciou.

V ČR je registrovaný jeden preparát – artemimol + piperachín fosfát (EURARTESIM[®]) (14).

Pri **nekomplikovanej malárii** spôsobenej **P. vivax, P. ovale, P. malariae** a **P. knowlesi** je liekom prvej voľby **chlorochín**. Je možné použiť aj kombinované preparáty s artemisinínom a jeho derivátmi.

V oblastiach Brazílie, Novej Guiney, Oceánie a Indonézie stúpa rezistencia **P. vivax** na chlorochín. Pacientom, ktorí pricestovali z týchto oblastí, je stále možné podať chlorochín so správnou pokračovacou terapiou. Preferovaný spôsob v zahraničí je podať ACT. Rovnako je ACT vhodné podávať pri infekcii, pri ktorej nie je možné spoľahlivo rozpoznať typ parazita (13, 15). Avšak jediný preparát registrovaný v Českej republike – EURARTESIM[®] – nie je pre nedostatok dát indikovaný na infekcie iných druhov plazmódií.

Chlorochín je možné bezpečne podávať v stanovených dávkach deťom každého veku.

Po preliečení akútneho štádia chlorochínom, by mala nasledovať 14-dňová terapia prima-

chínom pre jeho veľmi dobrý efekt na hypnozoidy ako prevencia relapsu, ktorý môže nastať pri kmeňoch **P. vivax** a **P. ovale**.

Pri neliečenej **závažnej malárii** je riziko úmrtia veľmi vysoké. Pri cerebrálnej malárii je až 100 %, ale rýchlou a efektívnou liečbou klesá na 10–20 %. Liečba závažnej malárie sa skladá z parenterálneho podania silných schizontocidných antimalarik a symptomatickej liečby rizikových stavov, t. j. zabezpečenie dýchacích ciest pri kóme, náhrada straty krvných derivátov, tekutín, chladenie a zabezpečenie dýchacích a renálnych funkcií a iné.

V zahraničí podľa najnovších odporúčení WHO je farmakologickou metódou voľby podávanie intravenózneho **artesunátu**. Je ho možné podať alternatívne aj intramuskulárne a u detí pod 6 rokov rektálne. Artesunát pri závažnej malárii podávame aj tehotným ženám vo všetkých trimestroch a deťom pod 6 mesiacov (13).

Ak nie je dostupný artesunát, metódou druhej voľby je intramuskulárne podaný **artemeter**.

Dlho používanou liečbou je intravenózne podávanie **chinínu**. S týmto antimalarikom je ale potrebné postupovať veľmi opatrne a po-

maly (rýchlosť podania by nemala presahovať 5 mg/h). Inak môže dôjsť k závažným nežiaducim účinkom.

Parenterálna liečba závažnej malárie by následne mala byť vystriedaná orálnou (napr. ACT), hneď ako začne byť pacient schopný ju prijímať.

Tehotným ženám v prvom trimestri sa neodporúčajú kombinované preparáty s artemisinínom alebo jeho derivátmi (ACT) pre nedostatok klinických dát. Problémom však môže byť, že tehotenstvo nemusí byť v tomto období zachytené. Preto je u mladých žien potrebné správne vyzistiť gynekologickú a sexuálnu anamnézu. V prípade tehotenstva je overená kombinácia perorálne podávaného **chinínu** s **klindamycínom**. Po dokončení prvého trimestra by sa liečba mala prestať na bežne podávanú ACT. Chinín by sa už v druhom a treťom trimestri nemal podávať, pretože môže viesť k riziku hypoglykémie, a môže sa podávať, iba ak nie sú iné možnosti.

Kontraindikované v tehotenstve je antimalarikum primachín a tetracyklínové antibiotiká (13). Preto je preliečenie hypnozoitov **P. vivax** a **P. ovale** nutné odložiť, kým tehotenstvo a laktácia neskončí. Počas tohto obdobia je odporúčané podávanie chlorochínu ako prevencia relapsu.

Novorodencom a dojčatám do 6 mesiacov sa tiež odporúča podávať najprv chlorochín a potom od 6. mesiaca prejsť na primachín. Je to hlavne pre nedostatok dát o podávaní primachínu v tomto veku.

Chemoprofylaxia

Odporúčané postupy chemoprofylaxie s potrebným dávkovaním sú znázornené v tabuľke 5. Tabuľka bola zostavená na základe starších odporúčaní v Českej republike (17) a doplnená

Tab. 5. Odporúčaná antimalarická chemoprophylaxia

Liečivo	Výhody	Nevýhody	Způsob podávania	Dávkovanie
Atovachón + Proguanil tbl 250 mg/100 mg	krátkodobé cesty; dobre tolerovaný; vhodný pre deti ≥ 5 kg	KI* u tehotných a detí < 5 kg; renálnej insuficiencii; drahší; len na <i>P. falciparum</i> ; lipofilný, treba užívať s jedlom alebo zapiť mliekom (23)	začať 1–2 dni pred a skončiť 7 dní po ceste; podávať denne	dospelí ≥ 40 kg denne 1 tableta (250 mg/100 mg), deti 5 mg/kg ^a
Hydroxychlorochín tbl 100 mg	dlhšie cesty; užívatelia lieku pri inej indikácii nepotrebujú ďalšiu profylaxiu ^b ; vhodný v tehotenstve	veľa oblastí s rezistenciou; exacerbácia psoriázy; nevhodný na krátke cesty	začať 1–2 týždne pred a skončiť 4 týždne po ceste; 1 dávku raz za týždeň	dospelí denne 2 tablety (2 $\times$ 100 mg), deti 5 mg/kg
Doxycyklín tbl 100 mg	lacný; užívatelia lieku pri inej indikácii nepotrebujú ďalšiu profylaxiu ^c ; prevencia iných infekčných ochorení (Rickettsie, Leptospiry)	KI u tehotných a detí mladších ako 8 rokov; výskyt vaginálnych mykóz u žien; fototoxicita; nauzea a iné GIT problémy	začať 1–2 dni pred a skončiť 4 týždne po ceste; podávať denne	dospelí denne 1 tableta (100 mg), deti ≥ 8 rokov 1,5 mg/kg
Meflochín tbl 250 mg (v ČR už nie je registrovaný)	dlhšie cesty; vhodný v tehotenstve	oblasti s rezistenciou; KI u niektorých psychiatrických pacientov, pri záchvatových ochoreniach a prevodových poruchách srdca; nevhodný pre vodičov a pilotov	začať 1–2 týždne pred a skončiť 4 týždne po ceste; 1 dávku raz za týždeň	dospelí denne 1 tableta (250 mg), deti 20–25 mg/kg
Primachín tbl 15 mg	najefektívnejšia prevencia proti <i>P. vivax</i>	treba neg. test na G6PD deficienciu; u kojácich žien, len ak je otestované aj dieťa; KI u tehotných; nauzea	začať 1–2 dni pred a skončiť 7 dní po ceste; podávať denne	dospelí denne 2 tablety (2 $\times$ 15 mg), deti 0,5 mg/kg

a v zahraničí existujú preparáty vhodné pre pediatrickú populáciu, ktoré majú určené svoje presné dávkovanie v závislosti od váhy

b reumatologické a dermatologické ochorenia ako SLE, DLE, RA a iné

c rezistencia *P. falciparum* na chlorochín je prakticky celosvetová a už sa vyskytujú oblasti s vysokou rezistenciou *P. vivax*, pre ktoré tiež nie je vhodná profylaxia chlorochínom (13, 19)

d hlavné terapie Acne vulgaris

* KI = kontraindikácia

podľa Amerického centra pre kontrolu chorôb a ich prevencie (CDC) (18) a medzinárodnej literatúry (8).

Správny výber profylaktického liečiva pri ceste do endemickej krajiny závisí od druhu plazmódia, ktoré sa v danej oblasti vyskytuje; od výskytu rezistencie na daný typ antimalarika v lokalite; ďalej od dĺžky cesty (pri krátkodobých cestách nemusí byť pre človeka pohodlné doberať chemoprophylaktikum ďalšie 4 týždne, pri dlhodobej ceste je príjemnejšie brať preparát, ktorý stačí užívať raz za týždeň), veku osoby a prítomnosti gravidity, a od špecifických nežiaducich účinkov daných preparátov – doxycyklín pre jeho fototoxicitu nie je odporúčaný osobám, ktoré budú tráviť veľkú časť svojho pobytu na slnku; chlorochín a primachín sú kontraindikované pri G6PD deficiencii u psoriatikov a epileptikov (8, 18).

Liečiva používané na antimalarickú terapiu

Táto časť venuje pozornosť jednotlivým liečivým látkam najčastejšie využívaným v antimalarickej terapii. Sú rozdelené podľa anatomicko-terapeuticko-chemických skupín, ktoré sú definované Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO).

Rekapitulujeme niektoré ich dôležité vlastnosti, ako je dostupnosť na českom trhu, terapeutická indikácia, mechanizmus účinku a rezistencia, nežiaduce účinky a kontraindikácie.

A) Aminochinolóny

Chlorochín

Je indikovaný ako liečba nekomplikovanej malárie spôsobenej *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* a *P. knowlesi* a ako profylaxia proti týmto druhom. Chlorochín nie je už na liečbu ani profylaxiu *P. falciparum* podľa WHO tiež odporúčaný z dôvodu celosvetového rozšírenia rezistencie tohto druhu na tento typ antimalarika. WHO tiež neodporúča jeho používanie na *P. vivax* v krajinách so zaznamenaným vysokým výskytom rezistencie tohto druhu, a to v Novej Guinei, Oceánii a v niektorých oblastiach Indonézie (1).

Chlorochín sa hromadí v acidických potravinových vakuolách intraerytrocytárnych a po hlavných foriem parazita – je schizontocidný aj gametocidný. Jeho mechanizmus bol dlho pripisovaný zábraniu detoxifikácie hému pochádzajúceho z hemoglobínu hostiteľského erytrocytu a tým zvýšením pH vakuoly znemožnením jej ďalšieho metabolizmu. Dnes existujú

nové štúdie, ktoré uvažujú nad odlišným typom mechanizmu, ktorý spočíva v zábrani biokryštalizácie hemozoinu – parazitárneho farbiva syntetizovaného z hému. Ten rozpustený uviazne v parazite a parazit sa *de facto* utopí vo vlastných metabolitoch (20). Chlorochín tiež iným mechanizmom bráni syntéze nukleových kyselín plazmódii.

Rezistencia proti chinolónu sa vyskytuje u parazitov, ktoré neprodujú hemazoin, a u parazitov nesúcich mutáciu transmembránových proteínov vakuol, ktoré zabráňujú prestupu liečiva a jeho hromadeniu.

Chlorochín má navyše indikáciu v reumatológii a dermatológii: alkalizuje lysozomy a pôsobí terapeuticky pri autoimunitných ochoreniach, ako je systémový lupus erythematoses, diskoidný lupus erythematoses, reumatoidná artritída, fotodermatóza a u detí pri juvenilnej idiopatickej artritíde (21).

Chlorochín je kontraindikovaný u ľudí s genetickou mutáciou vedúcou k deficiencii glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), keď u takých ľudí môže jeho podanie spôsobiť hemolýzu.

V ČR je registrovaný hydroxychlorochín v terapeutickú dávku 200 mg v prípravku PLAQUENIL® 200 mg (21).

Primachín

Primachín má slabý účinok pri *P. vivax* a *P. ovale* na intraerytrocytárne formy parazita, ale je vysoko účinný proti jeho intrahepatálnym formám, ako sú *hypnozoity*. Pečeňové metabolity primachínu sú pre parazity v hepatocytoch vysoko toxické. Spôsob účinku zatiaľ nebol objasnený, ale predpokladá sa, že majú podobný účinok ako chlorochín. Primachín z tohto dôvodu ostáva liekom prvej voľby na zabránenie relapsu *P. vivax* a *P. ovale*. Preliečovací cyklus primachínom by mal trvať dva týždne, aby sa odstránili všetky hypnozoity.

Primachín má navyše vysoký gametocidný účinok pri všetkých druhoch parazitov a a používa sa pri programoch, ktoré zabrahujú prenosu nákazy v endemických oblastiach so zaznamenanou rezistenciou *P. falciparum* na artemisinín.

Už dlho známym nežiaducim účinkom primachínu sú hemolytické stavy u ľudí s geneticky determinovanou deficienciou glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), ktoré môžu skončiť až fatálne. Našťastie primachín je rýchlo eliminovaný a proces môže byť zvrátený jeho vysadením. Primachín, ako aj chlochín (pozri vyššie) je kontraindikovaný u pacientov diagnostikovaných touto enzymopatiou (8, 13).

Primachín je schopný prechádzať placentou. Jeho účinok na plod a malé deti do 6 mesiacov doposiaľ nebol odpozorovaný. Predpokladá sa, že môže u plodov s už spomínanou deficienciou G6DP (ktorá nemusí byť u plodu vylúčená) spôsobiť hemolýzu, ktorá môže viesť k ich smrti. Z týchto dôvodov nie je podávanie primachínu v tehotenstve odporúčané (13). Medzi ďalšie nežiaduce účinky primachínu patria od dávky závislé gastrointestinálne problémy, ako je bolesť brucha, nauzea a vomitus (8).

Primachín sa primárne pridáva k radikálnej liečbe malárie spôsobenej *P. vivax* a *P. ovale*. Možno ho tiež podávať profylakticky pri cestovaní do endemických oblastí *P. vivax* (pozri vyššie).

Primachín je v ČR registrovaný samostatne ako tableta v terapeutickej dávke 15 mg (PRIMAQUIN®) (22).

Amodiachín

Amodiachín sa v tele transformuje na aktívny desetylamodiachín, ktorý má podobný účinok ako chlorochín. Amodiachín vykazuje účinok aj v takých plazmódiách, ktoré sú proti

chlorochínu rezistentné, aj keď bol zaznamenaný výskyt skríženej rezistencie.

Amodiachín je podávaný skoro výhradne v kombináciách: s artesunátom (E) na liečbu nekomplikovaných infekcií *P. falciparum* i *P. vivax* a so sulfadoxín-pyrimetamínom chemoprovylakticky u malých detí v subsaharských a sahýlskych oblastiach.

Amodiachín nie je v ČR registrovaný.

B) Biguanidy

Proguanil

Proguanil je v ČR registrovaný vo fixnej kombinácii s atovachónom v preparáte MALARONE®. Tento prípravok je určený na profylaxiu cestovateľov do endemických oblastí *P. falciparum* a ako alternatívna liečba nekomplikovanej malárie vyvolanej týmto parazitom. Prípravok sa neodporúča podávať v priebehu tehotenstva a ani v období dojčenia.

Proguanil prostredníctvom aktívneho metabolitu cykloguanilu inhibuje enzým dihydrofolát-reduktáza, zastaví tým syntézu pyrimidínu deoxytimidilátu a následne nukleových kyselín. Aj keď je proguanil rýchlo a extenzívne absorbovaný, atovachón, s ktorým je vo fixnej kombinácii, nie je, a preto sa riadime podávaním odporúčeným pre túto látku (23).

K nežiaducim účinkom proguanilu patrí pancytopenia a megaloblastická anémia (8).

C) Metanolchinolíny

Chinín

Napriek tomu, že chinín je jedným z najstarších antimalarik vôbec, stále má celosvetovo významné zastúpenie. Je lacný a pre dlhodobé skúsenosti s jeho užívaním je známe, že nemá nepriaznivé účinky na priebeh tehotenstva v prvom trimestri. Preto stále ostáva liekom prvej voľby v tomto období.

Chinín je schizontocidný a gametocidný. Jeho mechanizmus pôsobenia nie je známy, ale usudzuje sa, že je obdobný mechanizmu chlorochínu.

Intravenózne je indikovaný pri liečbe závažného priebehu malárie.

Navyše ostáva účinný aj na plazmódiá, ktoré už vykazujú rezistenciu na chlorochín. Môže sa použiť ako alternatívna terapia.

Závažným častým nežiaducim účinkom chinínu je hyperinsulimická hypoglykémia, vysky-

tujúca sa hlavne u detí, tehotných žien a staršej populácie. Menej závažným, ale stále častým nežiaducim účinkom je tzv. *cinchonizmus*, ktorý je charakterizovaný tinitom, poruchami sluchu (hluchota na vysoké tóny), nauzeou, vomitom, celkovou slabosťou, posturálnou hypotenziou, rozšírením QT intervalu. Prítomnosť cinchonizmu (vrátane porúch sluchu) je reverzibilná a od dávky závislá. Chinín sa má intravenózne podávať pomaly, inak môže spôsobiť hypotenziu a zástavu srdca. Pri i.v. podávaní môžu vzniknúť trombózy.

Chinín je možné podať aj intramuskulárne. Podáva sa do predného stehna, pre riziko poškodenia n. ischiadicus by sa nemal podávať do gluteálnej oblasti. Podanie týmto spôsobom je bolestivé a chinín by sa nemal predtým zriediť. Predávkovanie chinínom môže spôsobiť slepotu až zástavu srdca a smrť (8, 13).

Chinín v Českej republike nie je registrovaný.

Meflochin

Meflochin má obdobný účinok ako chinín a používa sa na profylaxiu proti všetkým druhom malárií. V kombinácii s artesunátom sa užíva pri liečbe nekomplikovaných malárií.

Časté nežiaduce účinky meflochinu sú gastrointestinálna nevoľnosť a zvracanie. Pri profylaxii sa môžu vyskytnúť aj menej časté, ale závažné prejavy ako záchvaty, neuropsychiatrické problémy, ako je úzkosť, paranoja a suicidálne stavy. Z týchto dôvodov nie je odporúčené ho podávať osobám s niektorými duševnými ochoreniami alebo pri silnej psychickej záťaži, osobám trpiacim záchvatovými ochoreniami a s prevodovými poruchami srdca. Meflochin tiež môže vyvolávať somnolentné stavy a poruchy motorických funkcií, preto by sa mu mali vyhnúť cestovatelia, ktorí budú viesť motorové vozidlo (8, 13).

Meflochin nie je v Českej republike registrovaný.

D) Diaminopyrimidíny

Pyrimetamín

Pyrimetamín je dlhodobý antagonista metabolismu kyseliny listovej, a používa sa v kombinácii so sulfonamid sulfadoxínom. Sulfonamidy tiež interferujú s metabolizmom kyseliny listovej, ale na inom mieste, a nie sú špecifické ako pyrimetamín (trimetoprim je chemicky obdobná zlúčenina a podáva sa so sulfonamid sulfame-

taxozolom ako širokospektrálne antibiotikum – co-trimoxazol).

Pyrimetamín je druhovo špecifický práve na enzýmy plazmódií.

Kombinácia sulfadoxínu a pirimetamínu podstatne znižuje množstvo redukovanej aktívnej formy kyseliny listovej, t. j. tetrahydrofolátu. Ten je nevyhnutný na syntézu nukleotidov potrebných na syntézu DNA a na rozmnoženie parazita.

K nežiaducim účinkom pyrimetamínu patrí pancytopénia a megaloblastická anémia.

Preparát sulfadoxín-pyrimetamín je terapeuticky používaný v kombináciách s artesunátom (E; pozri nižšie) a amodiachínom (A; pozri vyššie) (13).

E) Artemisinín a jeho deriváty

Artemisinín je látka pôvodne pochádzajúca z čínskej rastliny *Artemisia*, využívaná od dávna v tradičnej čínskej medicíne na liečbu malárie. Za prísľav tohto prírodného antimalarika a objavenie a extrakciu funkčnej zložky – artemisinínu – v roku 2015 udelili pekingskej vedkyni *Youyou Tu* Nobelovu cenu (24). Dnes sú preparáty s artemisinínom alebo jeho derivátmi vo svete pri liečbe závažných alebo nekomplikovaných *P. falciparum* metódou prvej voľby (13, 19).

Aj keď presný mechanizmus toxicity artemisinínu na schizontocyty nie je známy, je isté, že artemisinín a jeho deriváty sú vysoko účinné na intraerytrocytárne formy parazitov – predpokladá sa, že počas jedného asexuálneho cyklu vyhubia až 10 000 schizontov. Preto sú liekom voľby na preliečenie závažných infekcií pri akútnych fáz nekomplikovaných infekcií pri všetkých typoch parazitov. Aktívne pôsobia aj proti intraerytrocytárnym pohlavným fázam a tým znižujú možnosť prenosu. Avšak sú prakticky neúčinné proti extraerytrocytárnym formám a sporozoitom.

Artemisinín a jeho deriváty sú s krvou veľmi rýchlo eliminované. Ich podávanie však nie je odporúčané dlhodobo, keďže s ich dlhším užívaním sa môže u pacientov objaviť agranulocytóza a hemolýza. Preto sa pri nekomplikovaných infekciách malárie podávajú obvykle v 3-dňových cykloch (1–2 asexuálne cykly) spolu s inými preparátmi s dlhším biologickým polčasom (nad 24 hodín). Tie slúžia na odstránenie zvyšných schizontocytov a sporozoidov (13, 25).

Samostatne podané parenterálnym spôsobom sa môžu použiť na zvládnutie akútnych fáz závažných infekcií, následne sa ale pokračuje v podávaní spomenutých kombinácií perorálne.

Pre ich neúčinnosť na sporozoidy a nemožnosť ich podávať dlhodobo nie sú vhodným prostriedkom na profylaktickú liečbu.

Artemisinín a jeho deriváty sa pre nedostatok dát neodporúča podávať tehotným ženám v prvom trimestri a deťom pod 5 kg, aj keď sa zásadne nepriaznivé účinky zatiaľ nepotvrdili.

Podávanie artemisinínu a jeho derivátov je veľmi efektívnou liečbou proti všetkým druhom plazmódií. Avšak, výskyt rezistentných parazitov na tieto preparáty bol nedávno zaznamenaný v juhovýchodnej Ázii (13).

V Českej republike je registrovaný jediný kombinovaný preparát obsahujúci derivát artemisinínu artemimol v kombinácii s piperachínom vo fixnom preparáte EURARTESIM®. Podáva sa nalačno alebo najmenej tri hodiny po jedle (14).

Dihydroartemisinín

Podávanie dihydroartemisinínu je indikované v kombinácii s piperachínom na liečbu nekomplikovanej infekcie *P. falciparum* a *P. vivax*. Tento kombinovaný preparát sa odporúča podávať deťom pod 25 kg (ale nie pod 5 kg!), pretože bol v tejto populácii spoľahlivo odskúšaný.

Artesunát

Artesunát je hemisukcinát dihydroartemisinínu. Je viac rozpustný vo vode, preto sa môže podať intravenózne. Ďalšie možnosti jeho podania sú intramuskulárnou injekciou a rektálne (využívané u detí pod 6 rokov). V tele sa rýchlo konvertuje schizontocidný dihydroartemisinín.

Parenterálne podávaný artesunát je v zahraničí metódou prvej voľby pri liečbe život ohrozujúcich závažných prípadov malárie. V tomto prípade ho môžeme podávať aj tehotným ženám v celom období tehotenstva a deťom každého veku.

V kombináciách s amodiachínom (A), meflochinom (C) alebo sulfadoxín-pyrimetamínom (D) sa používa pri liečbe nekomplikovanej malárie.

Artemeter

Artemeter je metyléter artemisinínu, ktorý sa v tele rýchlo aktivuje na funkčný dihydroartemisinín.

Intramuskulárne podávaný artemeter je alternatívnou voľbou pri liečbe život ohrozujúcich závažných foriem malárie. Absorpcia liečiva do tela je ale nestálejšia ako pri intravenózne podávanom artesunate.

V kombináciách s lumefantrínom sa podáva pri nekomplikovaných maláriách.

Artemimol

V kombinácii s piperachínom v prípravku EURARTESIM® je jediným preparátom tejto skupiny, ktorý je v Českej republike registrovaný. Tento prípravok je indikovaný na liečbu nekomplikovanej malárie spôsobenej parazitom *Plasmodium falciparum* u jedincov starších ako 6 mesiacov s telesnou hmotnosťou väčšou alebo rovnou 5 kg. Pre nedostatok informácií sa neodporúča na ostatné druhy parazitov. Podáva sa počas troch dní v 24-hodinovom intervale.

Kontraindikovaný je pri hypersenzitivite, závažnej malárii, prevodových srdcových poruchách (piperachín podobne ako meflochin predlžuje QTc interval) a iných srdcových arytmiách (13).

Iné antimalariká (X) a iné lieky využívané v antimalarickej terapii a profylaxii

Atovachón

Patrí medzi naftochinolóny. Je podávaný vo fixnej kombinácii s proguanilínom v preparáte MALARONE® (pozri vyššie).

Mechanizmus účinku je odlišný od typických antimalarik – atovachín inhibuje mitochondriálny transport elektrónov na úrovni komplexu cytochrómu bc1, čo vedie k zástave syntézy pyrimidínov a DNA a tým k inhibícii replikácie plazmódií. Atovachón za krátky čas pozabíja rýchlo deliace sa schizontocyty.

Atovachón je silne lipofilný, s nízkou rozpustnosťou vo vode. Preto by sa mal preparát MALARONE® v zásade podávať iba po jedle alebo s mliekom (23, 26).

Doxycyklín

Doxycyklín je širokospektrálne bakteriostatické tetracyklínové antibiotikum, ktoré navyše má aj široké spektrum v liečbe a prevencii infekcií spôsobených jednobunkovými parazitmi. Pri malárii sa používa profylakticky a môže sa použiť v kombinácii s iným antimalarikom pri liečbe nekomplikovaných malárií. Spolu s chinínom alebo artesunátom slúži ako pokračovacia terapia závažných malárií.

Biodostupnosť doxycyklínu je závislá od potraviny, preto je dobré poučiť cestovateľov o jeho

podávaní. Kontraindikovaný je u tehotných žien a detí do 8 rokov (13, 27).

Klindamycín

Klindamycín je širokospektrálne antibiotikum, ktoré sa zaraďuje do skupiny linkosamidov. Má výbornú biologickú dostupnosť, v tele preniká dokonca aj do kostí (avšak nie cez hematoencefalickú bariéru!). Je používaný v kombinácii s chinínom alebo artesunátom pri liečbe závažnej alebo nekomplikovanej malárie.

Klindamycín síce preniká placentou do plodu, ale nemá naň žiadne vedľajšie účinky, preto sa spoľahlivo môže v období tehotenstva používať. Jeho najzávažnejším nežiaducim účin-

kom mimo hypersenzitivity je, že môže spôsobiť premnoženie črevnej baktérie *Clostridium difficile* a vznik ňou vyvolanej pseudomembranóznej kolitídy (8, 13, 28).

Záver

V Českej republike je malária stále pomerne vzácnou importovanou nákazou. Jej incidencia však v posledných rokoch mierne narástla a ostáva otáznou, ako sa bude v ďalších rokoch meniť. Pravdepodobnosť záchytu stúpa tiež s pribúdajúcim množstvom imigrantov. Malária ostáva pomerne závažným ochorením, a preto je dôležité poznať metódy liečby tohto ochorenia. Celosvetovo tiež narastá množstvo rezistent-

ných druhov, preto je pri antimalarickej liečbe aj profylaxii potrebné dodržiavať najnovšie postupy. Nové, overené a viac účinné metódy liečby sa už vo svete vyskytujú. Česká republika ale ostáva v pozadí pre veľmi pre veľmi nízky výskyt ochorenia. Pre viac informácií o prevencii a liečbe sa vždy možno obrátiť na špecializované pracoviská tropickej a cestovnej medicíny.

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Behaviorální psychofarmakologie a farmakokinetika v preklinickém výzkumu léčiv“ číslo MUNI/A/1132/2017 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický výzkum, kterou poskytl MŠMT v roce 2018.

LITERATÚRA

1. World Health Organization. World malaria report 2016 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: https://www.google.com/books?hl=cs&lr=&id=rg4LDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Malaria+Report+2016&ots=XSGEM-VT4KH&sig=-ef6y_Lgam4Utd7VCDdgrdv9WLY.
2. WHO/Europe. Media centre – From over 90 000 cases to zero in two decades: the European Region is malaria free [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2016/04/from-over-90-000-cases-to-zero-in-two-decades-the-european-region-is-malaria-free>.
3. Infographic – Malaria-free Europe 2017 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/malaria/infographic-malaria-free-europe-2017>.
4. Gier B, Suryapranata FS, Croughs M, Genderen PJ, Keuter M, Visser LG, et al. Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. *Malaria journal*. 2017; 16(1): 60.
5. Olaso A, Ramos JM, López-Ballero MF, Olaso I. Malaria in Europe: Follow-up of autochthonous malaria in Greece and new risks. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; pii: S0213-005X(16)30347-0.
6. Rettich F. Anofelizmus bez malárie v ČR, SZÚ [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/anofelizmus-bez-malarie-v-cr>.
7. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2007–2016 – absolutně. SZÚ [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2007-2016-absolutne>.
8. White N, Breman J. Malaria. In: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill 2012: 1688–1705.
9. Cowman AF, Healer J, Marapana D, Marsh K. Malaria: Biology and Disease. *Cell*. 2016 Oct 20; 167(3): 610–624.
10. Vogel G. The forgotten malaria. *Science*. 2013; 342(6159): 684–687.
11. Yakob L, Lloyd AL, Kao RR, Ferguson HM, Brock PM, Drakeley C, et al. Plasmodium knowlesi invasion following spread by infected mosquitoes, macaques and humans. *Parasitology*. 2017; 1–10.
12. Malaria: Practice Essentials, Background, Etiology 2017 [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/221134-overview>.
13. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2015.
14. EURARTESIM, 320MG/40MG TBL FLM 3, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0168723>.
15. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJ, Chiodini PL, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*. 2016; 72(6): 635–649.
16. Krbková L. Malárie. In: Vnitřní lékařství. Grada; 1244–1245.
17. Nohýnková E, Stejskal F. Malárie. *Interní Med*. 2005; 7(5): 256–261.
18. CDC – Malaria – Travelers – Choosing a Drug to Prevent Malaria [Online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>.
19. WHO – Global report on antimalarial efficacy and drug resistance: 2000–2010 [online]. [cit. 2017 Jun 15]. Dostupné z: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241500470/en/>.
20. Hempelmann E. Hemozoin biocrystallization in Plasmodium falciparum and the antimalarial activity of crystallization inhibitors. *Parasitology research*. 2007; 100(4): 671–676.
21. PLAQUENIL, 200MG TBL FLM 60, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0054424>.
22. PRIMAQUINE, 15MG TBL NOB 100, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0185386>.
23. MALARONE, 250MG/100MG TBL FLM 12, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0030690>.
24. Youyou Tu – Facts [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/tu-facts.html.
25. Nosten F, White NJ. Artemisinin-Based Combination Treatment of Falciparum Malaria [online]. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 2007 [cit. 2018 Jul 13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1713/>.
26. Fendrich Z. Malárie a její léčba. *Klin Farmakol Farm*. 2005; 19(2): 89–94.
27. DOXYBENE, 100MG CPS MOL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0097654>.
28. DALACIN C, 150MG CPS DUR 16, Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. [cit. 2017 Sep 13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0107135>.

Lokální anestetika z pohledu anesteziologa

Olga Klementová¹, Pavel Michálek^{2,3}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP v Olomouci

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Department of Anaesthesia, Antrim Area Hospital, Antrim, United Kingdom

Lokální anestetika jsou léky, které blokují přenos vzruchu nervovými strukturami a způsobují anestezii nebo analgezii v oblasti zásobené daným nervem. Jediným přirozeným lokálním anestetikem je kokain, ostatní jsou syntetická. Tato je možné rozdělit na aminoestery a aminoamidy. Esterová lokální anestetika mají rychlý nástup a krátkou dobu trvání, podobně jako aminoamidová anestetika lidokainového typu. Aminoamidová lokální anestetika bupivakainového typu mají naopak delší nástup účinku a dlouhé trvání. Lokální anestetika jsou nejčastěji používána v perioperační medicíně k aplikaci na sliznici, do podkoží, k nervům i plexům nebo do epidurálního a subarachnoidálního prostoru. Stále rozšířenější je podání mezi fascie svalů k zajištění pooperační analgezie. Lidokain je podáván také nitrožilně, přičemž je využíváno jeho analgetických, protizánětlivých a imunomodulačních účinků. Nejzávažnější komplikací aplikace lokálních anestetik je jejich kardiotoxicita a neurotoxicita. Úspěšnost resuscitace se významně zvýšila po zavedení lipidové emulze jako antidota do klinické praxe. Při dlouhodobém podání lokálních anestetik do nervových blokad může dojít k tachyfylixi, která se projeví snížením účinku. Výzkum nových molekul s lokálně anestetickým účinkem je zaměřen především na deriváty tetrodotoxinu.

Klíčová slova: lokální anestetika, kokain, lidokain, bupivakain, toxicita, lipidová emulze, tachyfylixe, tetrodotoxin.

Local anesthetics from the anesthesiologist perspective

Local anesthetics are drugs that block the transmission of conduction in nerve structures and cause anesthesia or analgesia in the area supplied by the given nerve. The only natural local anesthetic is cocaine, others are synthetic drugs. They can be divided into aminoesters and aminoamides. Estheric local anesthetics have a rapid onset and short duration of action, similar to lidocaine-type aminoamide anesthetics. Aminoamide local anesthetics of the bupivacaine type have longer onset of action and longer duration. Local anesthetics are most commonly used in perioperative medicine for application to the mucosa, subcutaneous tissue, nerves and plexuses, or into the epidural and subarachnoid space. Increasingly widespread is the administration between the muscle fascias in order to provide postoperative analgesia. Lidocaine is also administered intravenously, using its analgesic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The most serious complication associated with local anesthetics is their cardiotoxicity and neurotoxicity. The success rate of resuscitation increased significantly after the introduction of the lipid emulsion as an antidote into clinical practice. Long-term administration of local anesthetics to the nerves can result in tachyphylaxis, with a reduction in their effect. The research of new molecules with local anesthetic action is mainly focused on tetrodotoxin derivatives.

Key words: local anesthetic, cocaine, lidocaine, bupivacaine, toxicity, lipid emulsion, tachyphylaxes, tetrodotoxin.

Úvod

Lokální anestetika jsou látky používané v medicíně k místnímu znecitlivění. Objevení účinku lokálních anestetik spadá do konce 19. století. Roku 1884 německý oftalmolog Carl Koller náhodně objevil místní anestetické účinn-

ky kokainu na sliznici, když hledal prostředek pro lokální anestezii rohovky (1). Kokain mu byl doporučen jeho přítelem, psychiatrem Sigmundem Freudem, který pozoroval jeho lokálně anestetické účinky po aplikaci na nosní sliznici. Objev znecitlivujícího účinku kokainu

se rychle rozšířil. Bezprostředně po Kollerově objevu zavedl vídeňský lékař krčních, nosních a ušních nemocí Edmund Jelínek použití kokainu k lokální anestezii ve svém oboru a jako první takto provedl operaci hrtanu jeho nadřízený Leopold Schrotter von Kristelli. Nicméně

za zmínku stojí i pařížský laryngolog Charles Fauwel, který bez povšimnutí vědeckých kruhů již v roce 1865 ošetřoval hrtany zpěváků a řečníků speciálně upraveným roztokem, který byl získán z oblíbeného nápoje „Vin Mariani“ vyráběného z listů koky. Tento nápoj se vyráběl od roku 1863 a je předchůdcem Coca-Coly. Kokain se mimo jiné používal systémově k léčbě morfinismu. Závažným zjištěním však bylo nebezpečí kokainové závislosti. Akutní otrava se projevovala silným rozrušením, symptomy toxické psychózy a následně depresí dechových funkcí a v roce 1892 bylo zaznamenáno celkem osmnáct úmrtí na předávkování kokainem (2). V roce 1898 německý chirurg August Bier poprvé použil k chirurgickému znecitlivění tzv. kokainizaci míchy, což byla aplikace kokainu subarachnoidálně technikou lumbální punkce. Kokainové období bylo ukončeno v roce 1904, kdy německý chemik Alfréd Einhorn zjistil, na základě zkoumání vlastností kokainu, že za anestetické účinky odpovídá lipofilní část molekuly a syntetizoval méně toxický aminoester kyseliny benzoové prokain. Pod obchodním názvem novokain tuto látku v praxi poprvé použil chirurg Heinrich Braun. Tím bylo zahájeno tzv. období esterové. V roce 1928 Otto Eisleb syntetizoval velmi potentní, avšak vysoce toxický tetrakain.

V roce 1943 švédský chemik Nils Logfren syntetizoval lidokain, což byl potentní, stabilní a málo toxický amid kyseliny benzoové. Tím bylo zahájeno tzv. období amidové. Lidokain byl na trh uveden v roce 1948 pod názvem Xylocaine. Zvláštní postavení v českých zemích zaujímá trimekain, chemický analog lidokainu.

V roce 1957 byly syntetizovány mepivakain a bupivakain a následně i další látky jako například prilokain, etidokain nebo artikain. Bupivakain však zaujímá zvláštní postavení, neboť se jedná o chirální sloučeninu s asymetrickým atomem uhlíku existující ve dvou zrcadlově obrácených molekulách – stereoizomerech (3). Vzniká obvykle jako racemická směs, ve které jsou v ekvivalentním množství obsaženy levotočivé i pravotočivé molekuly a mnoha studiemi bylo prokázáno, že levotočivá forma je méně toxická a má delší účinek. Levotočivá forma byla uvedena na trh v roce 2000 pod názvem levo-bupivakain. Ale už před tímto datem, v roce 1966, byl představen levotočivý ropivakain a byla tak zahájena éra tzv. chirálních kainů trvající do současnosti (4).

Chemická struktura lokálních anestetik

Lokální anestetika jsou strukturálně poměrně složité látky. Kokain, první objevené a přírodní lokální anestetikum, je extrakt z listů keře Erythroxylon coca a je chemicky odlišný od syntetických lokálních anestetik. Obsahuje podobný aromatický kruh, střední esterový řetězec, ale místo terciárního aminu je cyklický uhlíkový řetězec s dusíkem. Syntetická lokální anestetika mají standardní strukturu, která obsahuje tři součásti – lipofilní aromatický uhlovodík, spojovací řetězec s esterem (skupina CO-O) nebo amidem (skupina O-NH2) a terciární amin (obrázek 1). Podle struktury spojovacího řetězce se rozdělují na estery a amidy (tabulka 1). Většina klinicky používaných lokálních anestetik je aminoamidy. Z esterických anestetik jsou používány pouze výjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain. Typickými zástupci amidových lokálních anestetik jsou používány pouze vyjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain. Látky podobné lidokainu jsou trimekain, zatímco strukturálně i farmakokineticky podobné bupivakainu jsou levo-bupivakain a ropivakain. Unikátním lokálním

anestetikem je artikain, který byl dříve v hyperbarické formě používán k subarachnoidální anestezii a v současnosti především k zubní infiltraci. Jedná se o hybrid mezi esterovým (boční řetězec) a amidovým lokálním anestetikem (5).

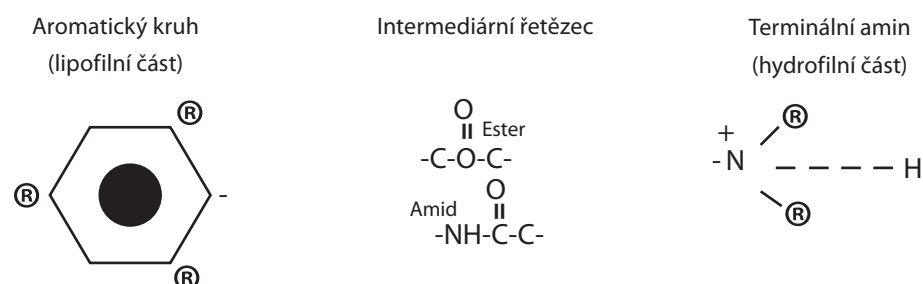
Lokální anestetika působí dočasnou blokádu přenosu vzruchu nervovým vláknem inhibicí influxu sodíkových kationtů. Sodíkové kanály existují v několika izoformách a vyskytují se v nervové tkáni, ale i v jiných orgánech – kosterním svalstvu i myokardu. Tyto napětově řízené sodíkové kanály (VGSC nebo Nav) se dají rozdělit podle toho, zda jsou nebo nejsou blokovány neurotoxinem tetrodotoxinem na typy Nav 1.1 až Nav 1.7. Lokální anestetika blokují sodíkové kanály z vnitřní strany buňky, zatímco neurotoxiny způsobují dlouhotrvající blokádu kanálu ze zevní strany buňky. Jelikož lokální anestetika neblokují specificky pouze napětově řízené sodíkové kanály, ale částečně i draslíkové (K⁺) a vápníkové (Ca²⁺) kanály, nezpůsobují pouze blokádu nervového přenosu, ale i další vedlejší účinky na jiné systémy včetně srdečního svalu a převodního systému (6).

Tab 1. Esterová a amidová lokální anestetika

Lokální anestetikum	Dostupné koncentrace	Nástup účinku	Délka trvání	Použití
Estery				
Prokain	0,2%, 0,5%	Rychlý	Do 1 h	Infiltrace
2-chloroprokain	2%, 3%	Rychlý	Do 1 h	Epidurální, subarachnoidální
Tetrakain	4%	Pomalý	Více než 2 h	Topická
Amidy				
Lidokain	1%, 2%, 10%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická i. v.
Trimekain	1%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická
Bupivakain	0,5%, 0,5% ^H	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Ropivakain	0,2%, 0,75%, 1%	Střední	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Levobupivakain	0,25%, 0,5%, 0,75%	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Mepivakain	3%	Střední	1–2 h	Infiltrační, zubní, i. v.
Prilokain	2%	Rychlý	1–2 h	i. v., subarachnoidální, topická
Artikain	4%, 4% ^A	Rychlý	30–90 min	infiltrační, zubní

H – hypergorický; A – s přeměsí adrenalinu

Obr. 1 Lokální anestetika – struktura



Potence jednotlivých lokálních anestetik je rozdílná, nejvíce potentní jsou bupivakain a levo-bupivakain (koncentrace 0,25% nebo 0,5%), zatímco nejméně potentní mepivakain (4%) a artikain (4%, 5%). Rozdíly v potenci jsou závislé především na rozpustnosti v tucích a na tvaru aromatického uhlovodíkového kruhu. Rychlost nástupu účinku je také rozdílná v závislosti na chemické struktuře, disociační konstantě a také inverzně na rozpustnosti v tucích. Po vstřebání do krve z místa aplikace jsou lokální anestetika metabolizována a následně vyloučena z organismu. Vysoké koncentrace v krvi jsou spojené s nežádoucími neurologickými a kardiovaskulárními účinky. Z tohoto hlediska jsou nebezpečné techniky regionální anestezie, při nichž dochází k rychlému vstřebávání z vaskularizovaných tkání – intrapleurální aplikace, ústní, do tracheální sliznice nebo podkoží vlasové části hlavy (7). Metabolismus esterových anestetik se odehrává v krvi a látky jsou hydrolyzovány plazmatickými esterázami. Pacienti, kteří mají geneticky změněný enzym pseudocholinesterázu, mají prodloužené odbourávání anestetika a vyšší riziko vzniku toxické reakce. Amidová lokální anestetika jsou metabolizována v játrech, pomocí mikrozomálních enzymů. Hlavní metabolickou cestou je N-dealkylace a metabolity jsou vyloučeny močí (6).

Použití lokálních anestetik v perioperační medicíně

V perioperačním období jsou lokální anestetika aplikována anesteziology i chirurgy. Anesteziologové nejčastěji aplikují léky do subarachnoidálního a epidurálního prostoru, k periferním plexům i nervům a do tzv. kompartmentů, což jsou prostory mezi fasciemi nebo svaly. Doménou chirurgických oborů jsou infiltrační anestezie a topická aplikace anestetika na sliznici.

Topická anestezie

Přírodně se vyskytující lokální anestetikum kokain je stále raritně používáno k topické anestezii sliznic, především v ORL, kde je s výhodou jeho vazokonstrikční vlastnost. Ostatní lokální anestetika působí spíše vazodilatačně. Naproti tomu kokain působí vazokonstrikci v koronárních tepnách, což může způsobit perioperační ischemii myokardu. Z tohoto důvodu je kokain v současnosti pro topickou anestezii nahrazen bezpečnějším lidokainem s příměsí adrenalinu. V anesteziologii se pro topickou anestezii

dýchacích cest používají i lidokainový sprej nebo tetrakainový roztok. Lokální anestetika v eutektických krémech se používají na kůži, například před venepunkcí u dětí nebo před snesením kožních útvarů.

Infiltrační anestezie

Pro infiltrační anestezii jsou používána lidokainová lokální anestetika, často s příměsí adrenalinu, z důvodu prodloužení délky blokády. Vazokonstrikční přísada je kontraindikována u blokad terminálních částí lidského těla, jako jsou prsty nebo penis, z důvodu rizika vzniku ischemie. Raritně je pro infiltrační stále používán prokain. Speciálním typem infiltrační anestezie jsou zubní blokády. Zde je nejčastěji používán artikain s adrenalinem nebo mepivakain.

Nitrožilní regionální anestezie (Bierova blokáda)

Tato technika byla populární v Německu, Rakousku a Velké Británii. Spočívá v aplikaci ředěného lokálního anestetika s nízkou kardiotoxicitou do periferní žíly horní nebo dolní končetiny při zataženém turniketu proximálně. Lokální anestetikum difunduje do podkoží a poskytne kvalitní anestezii. Používané látky jsou 0,5% lidokain nebo trimekain, a 0,5% prilokain. Kontraindikováno je použití bupivakainu.

Blokády nervů a plexů

Jedná se o aplikaci lokálního anestetika pod kontrolou ultrazvuku nebo za pomoci neurostimulátoru do blízkosti nervové pleteně (brachiální plexus) nebo terminálních nervů horní či dolní končetiny. Aplikovaná lokální anestetika jsou 0,25–0,5% bupivakain/levo-bupivakain nebo 0,5% ropivakain. Prodloužení blokády je možné dosáhnout příměsí adrenalinu, dexamethasonu nebo klonidinu.

Interfasciální a kompartmentové bloky

Jedná se o jeden z novějších konceptů techniky regionální anestezie. Lokální anestetika jsou aplikována do prostoru mezi fasciemi, svaly a fasciemi nebo jiného anatomicky ohraničeného prostoru. Do této kategorie patří například interpektorální, paravertebrální bloky, TAP a „rectus sheath“ blok. Z hlediska aplikace lokálního anestetika jsou podávány velké objemy naředěného lokálního anestetika, často na obou stranách a je nutné re-

spektovat maximální doporučené dávky. Používají se 0,2–0,25% levo-bupivakain nebo bupivakain.

Neuraxiální bloky

Subarachnoidální blokáda spočívá v jednorázové aplikaci koncentrovaného lokálního anestetika do subarachnoidálního prostoru. Často se využívá konceptu hyperbarického anestetika, které se pohybuje podle gravitace a lze s ním dosáhnout jednostranné blokády dolní končetiny nebo selektivní anestezie hráže. Je používán 0,5% hyperbarický bupivakain, 0,75% levo-bupivakain, v zahraničí 2-chloroprokain.

Nitrožilní analgezie lidokainem

Kontinuální aplikace lidokainu v dávce 1,5–3 mg.kg⁻¹.h⁻¹ po úvodním bolusu 1,5 mg.kg⁻¹ je doporučována k suplementaci multimodální analgezie u otevřených břišních výkonů (8). Délka aplikace je 24–48 hodin. Podle dostupných údajů tato aplikace snižuje průměrné VAS skóre, umožní snížit celkovou dávku silného opioidního analgetika, zlepšuje nástup střevní peristaltiky po výkonu a také snižuje četnost výskytu pooperační nevolnosti a zvracení (9).

Lokální anestetika jako antiarytmika

Dříve byly především lidokain a trimekain, které jsou zařazeny jako antiarytmika třídy Ib podle Vaughan-Williamse, používány k léčbě komorových arytmií, včetně extrasystolií a komorové tachykardie. Podle současných poznatků může jejich aplikace zvýšit riziko asystolie a v současných resuscitačních guidelineech nejsou doporučována jako léky první linie (10).

Lokální anestetika v léčbě chronické bolesti

V léčbě chronické bolesti se lokální anestetika kromě klasických aplikací do nervových blokad používají také jako náplasti s řízeným kontinuálním uvolňováním nebo jako nitrožilní infuze. Lidokainové náplasti obsahují látku v 5% koncentraci a jsou používány topicky pro různé typy neuropatických bolestí, jako jsou například postherpetická neuralgie (11). Nitrožilní infuze lidokainu může být indikována v léčbě chronických bolestí v souvislosti s aktivací sympatického nervového systému – komplexní regionální bolestivý syndrom typu I, II nebo sympatikem udržovaná bolest (12). V této indikaci působí

lidokain analgeticky, protizánětlivě a imuno-modulačně. V léčbě chronické bolesti jsou také vyvíjeny dlouhodobě snahy syntetizovat lokální anestetikum s dlouhodobým účinkem po jednorázové aplikaci a nízkým potenciálem k tachyfylixi. Nejblíže tomuto léku byl derivát benzokainu butamben. Svými vlastnostmi se tato látka nalézá na pomezí mezi lokálními anestetiky a neurolytiky. Po epidurální aplikaci u pacientů s karcinomem pankreatu může butamben poskytnout úlevu srovnatelnou s chemickou neurolyzou plexus celiacus (13).

Toxická reakce na lokální anestetika

Lokální anestetika jsou relativně bezpečné látky, pokud jsou aplikovány v odpovídající dávce a na anatomicky správné místo. Pokud však dojde k chybnému podání, nejčastěji následkem příliš velké dávky nebo nechtěného podání intratekálně nebo intravaskulárně, může dojít k projevům systémové nebo lokální toxicity. Kromě toxické reakce se mohou vyskytnout nežádoucí účinky – alergická reakce aminoesterů nebo methemoglobinemie po podání prilokainu. Riziko závažných toxických projevů závisí na typu a dávce lokálního anestetika, místě aplikace a celkovém klinickém stavu pacienta. Systémová toxicita postihuje prioritně centrální nervový systém (CNS) a kardiovaskulární systém (14).

Toxické účinky na CNS při intravaskulárním podání lokálního anestetika se projevují subjektivně závratí, světloplachostí, poruchou vizu a sluchu, pocitem ospalosti. Objektivně jsou přítomny známky excitace, což zahrnuje tremor, fascikulace iniciálně v obličejí a distálních částech končetin a následně dochází ke generalizaci vyjádřenou tonicko-klonickými křečemi a depresí centrálního nervového systému, která má za následek poruchu vědomí. Patofyziologický mechanismus excitace CNS je dán jednak blokadou inhibičních drah v mozkové kůře lokálním anestetikem a zároveň stimulací uvolňování excitacíního neurotransmiteru glutamátu. Následný pokles hladiny lokálního anestetika vede k inhibici výše popsaných mechanismů s projevem generalizované deprese CNS (15).

Excitace CNS a křeče způsobují hypoventilaci, hypoxii, hyperkapnii, respirační a metabolickou acidózu, čímž se zvyšuje toxicita lokálního anestetika. Terapie zahrnuje ventilační a oběhovou podporu, korekci acidózy a hyperkapnie, křeče reagují

na benzodiazepiny, např. midazolam, lorazepam, diazepam nebo na barbituráty (thiopental) a poštěžen vyžaduje intenzivní monitoraci.

Kardiovaskulární toxicita lokálních anestetik je způsobena jednak přímým účinkem na srdce a periferní cévy a zároveň nepřímo blokadou eferentní aktivity sympatiku nebo parasympatiku (14).

Elektrofyzilogickým podkladem kardiální deprese je snížení dostupnosti rychlých sodíkových kanálů na membráně kardiomyocytů, čímž dochází ke snížení rychlosti depolarizace v rychlé vodivé tkáni Purkyňových vláken a komorové svaloviny, prodloužení trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní fáze, depresi spontánní aktivity sinusového uzlu, což vede k sinusové bradykardii a srdeční zástavě. Je třeba si uvědomit, že jednotlivá lokální anestetika působí kvalitativně rozdílně. Například bupivakain vyvolává především depresi rychlé fáze depolarizace Purkyňových vláken a komorové svaloviny, zatímco lidokain ovlivňuje pozitivně zejména rychlost zotavení z vyvolané blokády. Tím může být vysvětlen arytmogenní vliv bupivakainu a antiarytmický efekt lidokainu. Všechny lokální anestetika v závislosti na dávce vyvolávají blokádu vodivosti, poruchu vedení kalciovými a sodíkovými kanály, změny influxu kalcia a jeho uvolňování ze sarkoplasmatického retikula. Tímto mechanismem působí na srdce negativně inotropně a chronotropně, je patrné prodloužení PR intervalu a rozšiřují se QRS komplexy.

Přímý vliv na hladkou svalovinu periferních cév je v podstatě dvojitý. Nízké koncentrace bupivakainu a lidokainu způsobují vazokonstrikci, vyšší koncentrace vazodilataci. Pouze kokain má vazokonstrikční efekt v jakékoliv dávce díky inhibici absorpce norepinefrinu premotorickými neurony, čímž potencuje neurogenní vazokonstrikci.

Nepřímý vliv na kardiovaskulární systém je způsoben vysokou spinální nebo epidurální blokadou, což může vyústit v kritickou hypotenzi, bradykardii a srdeční zástavu. Nejzávažnější depresi srdeční kontraktility způsobuje bupivakain. Podstatné je včasné rozpoznání problému, farmakologická intervence alfa a beta adrenergními agonisty (efedrin, adrenalin), zajištění vitálních funkcí, v případě srdeční zástavy kardiopulmonální resuscitace.

Resuscitace při srdeční zástavě na podkladě předávkování lokálním anestetikem nebo jeho intravaskulárním podání je vzhledem k mechanismu účinku anestetik velmi obtížná a reaktivita

na standardně používaná farmaka není vždy dostatečná. Na podkladě studií (16) a klinických případů (17) je doporučeno podání tukové emulze, Intralipidu 20% formou bolusu 1,5–2 ml/kg intravenózně a dále pak kontinuální infuzí rychlostí 10 ml/min (0,25 mg/kg/min) dalších 10 min (18).

Lokální toxicita aminoamidových a aminoesterových anestetik vzniká přímým působením na nervovou nebo svalovou tkáň, mluvíme pak o neurotoxicitě nebo myotoxicitě.

Mezi vedlejší nežádoucí účinky lokálních anestetik patří methemoglobinemie a alergická reakce. Methemoglobinemie vzniká po podání vysoké dávky prilokainu, který je metabolizován v játrech na O-toluidin, který oxiduje hemoglobin na methemoglobin (19). Metodou léčby je intravenózní podání methylenové modři.

Alergické reakce jsou častější u aminoesterů, ale nebývají vždy potvrzeny, většinou se jedná o lokální a systémové projevy podobající se alergické reakci. Alergické reakce však může být způsobena jinými látkami, například kontaminací některých aminoamidových roztoků parabeny, anebo latexem obsaženým v obalech na roztoky anestetika.

Klinické problémy spojené s používáním lokálních anestetik

Lokální anestetika jsou látky s velkou indikační variabilitou od využití v perioperační medicíně až po léčbu chronické bolesti a jsou možné různé formy aplikace. Centrální nervové blokády jsou používány v cca 70 % z celkového počtu všech regionálních anestezí. Incidence systémové toxicity se za posledních cca 30 let snižuje z 0–2 % na 0–0,01 %, přičemž incidence systémové toxicity při použití periferní nervové blokády je častější než přímé poškození nervové tkáně. Trvalé neurologické postižení se pohybuje přibližně kolem 0,02–0,07 % a je způsobeno přímým poškozením nervu v průběhu instrumentace, bolest a parestezie v místě vpichu by proto neměla být ignorována.

Pro praxi je zásadní zaměřit se na prevenci vzniku komplikací, dodržování zásad bezpečné aplikace lokálního anestetika a v případě chybné aplikace nebo podání vysoké dávky je nutná okamžitá intervence dle aktuálního klinického vývoje.

Dalším stavem, který je popisován v souvislosti s opakovaným použitím lokálních anestetik, je tachyfylixe. Při opakovaném nebo

dlouhodobém podání lokálních anestetik k nervovým strukturám dochází ke zkrácení trvání anestezie, snížení rozsahu blokády nebo její intenzity. Mechanismus tohoto jevu zůstává neznámý (20).

Výhledy do budoucnosti

Snahy farmaceutických firem jsou upřeny k tomu, aby bylo vyvinuto nové lokální anestetikum, které by mělo rychlý nástup účinku, dlouhé, ale predikovatelné trvání, dobrou senzorio-motorickou separaci, stabilitu, rychlý metabolismus a minimální toxické účinky. Přesto se zdá, že vývoj nových molekul v blízké budoucnosti je spíše nepravděpodobný. Podle koncepce ideálního lokálního anestetika z předchozích odstavců by látka budoucnosti

měla selektivně blokovat pouze napětově řízené, tetrodotoxin-senzitivní sodíkové kanály NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3 a NaV 1.7 (21). Tím by byly odstraněny systémové nežádoucí účinky lokálního anestetika. Podle nejnovějších výzkumů se zdá, že nová molekula lokálního anestetika bude spíše podobná neurotoxinům než klasickým lokálním anestetikům amidového/esterového typu. Tetrodotoxin je přirozeně se vyskytujícím toxinem, který je součástí některých asijských ryb, například fugu, ale produkuje jej v menším množství i hvězdice, měkkýši a někteří mloci. Tetrodotoxin samozřejmě není použitelný jako lokální anestetikum, ale byl podkožně aplikován v léčbě nádorové bolesti. Dalším testovaným neurotoxinem je saxitoxin. V animálních studiích saxitoxin v kombinaci s dexamethasonem

nebo bupivakainem způsobil dlouhotrvající blokádu sedacího nervu bez jeho poškození (22). Neo-saxitoxin již byl testován i na lidských dobrovolnících pro podkožní aplikaci a instilaci do portu po laparoskopických výkonech. Látka poskytla delší analgezii než bupivakain (23, 24). Poslední testovanou látkou ze skupiny neurotoxinů byl ziconotid (omega conotoxin M VII A). Působí na spinální úrovni přes vápníkové kanály nervového vlákna a po subarachnoidální aplikaci způsobí kvalitní analgezii. Ve Spojených státech byl schválen pro léčbu chronické bolesti (25). Další výzkumy jsou koncentrovány do vytvoření topických směsí lokálních anestetik s použitím nanočástic (26) nebo proliposomálních směsí s lokálními anestetiky pro infiltrační anestezii (27).

LITERATURA

- Koller C. On the use of cocaine for producing anaesthesia on the eye. *Lancet* 1884; 124: 990–992.
- Schott H. *Kronika medicíny*. Fortuna Print, 1994.
- Lassner J. Bupivacaine: a delayed action local anesthetic. Preliminary note. *Cah Anesthesiol* 1968; 16: 39–43.
- Butterworth JF. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 167–176.
- Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. *Curr Opin Anesthesiol* 2010; 23: 466–4671.
- Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Progress* 2012; 59: 90–102.
- Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564–575.
- Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 2017; 126: 729–737.
- Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016; 116: 770–783.
- Chowdhury A, Fernandes B, Melhuish TM, White LD. Antiarrhythmics in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 280–290.
- Knezevic NN, Tverdohle T, Nikibin F, Knezevic I, Candido KD. Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics. *Pain Manage* 2017; 7: 537–558.
- Rickard JP, Kish T. Systemic intravenous lidocaine for the treatment of complex regional pain syndrome: a case report and literature review. *Am J Ther* 2016; 23: e1266–9.
- Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, Nath HA, Ivankovich AD. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer. *Clin J Pain* 2000; 16: 304–309.
- Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. *BJA Education* 2014; 15: 136–142.
- Mercado P, Weinberg GL. Local anesthetic systemic toxicity: prevention and treatment. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 233–242.
- Weinberg GL. Lipid emulsion infusion resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117: 180–187.
- Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572–1574.
- Weinberg GL. Lipid rescue resuscitation from local anesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006; 25: 139–145.
- Coleman MD, Coleman NA. Drug induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996; 14: 394–405.
- Kongsgaard UE, Werner MU. Tachyphylaxis to local anesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 6–14.
- Prasanna Vadhanan C, Adhinarayanan S. Future local anesthetics: neurotoxins? *Anaesth Pain Intensive Care* 2014; 18: 308–312.
- Kohane DS, Lu NT, Gokgol-Kline AC, Shubina M, Kuang Y, Hall S, Strichartz GR, Berde CB. The local anesthetic properties and toxicity of saxitoxin homologues for rat sciatic nerve block in vivo. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 52–59.
- Alberto J, Rodriguez-Navarro AJ, Lagos N, Lagos M, Braghetto I, Csendes A. Neo saxitoxin as a local anesthetic. *Anesthesiology* 2007; 106: 339–345.
- Rodriguez-Navarro AJ, Berde CB, Wiedmaier G, Mercado A, Garcia C, Iglesias V, Zurakowski D. Comparison of neosaxitoxin versus bupivacaine via port infiltration for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 103–109.
- Wallace MS, Rauck R, Fisher R, et al. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg* 2008; 106: 628–637.
- Beiranvand S, Eatemadi A, Karimi A. New updates pertaining to drug delivery of local anesthetics in particular bupivacaine using lipid nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* 2016; 11: 307.
- Ginosar Y, Haroutounian Kagan L, Naveh M, Aharon A, Davidson EM. Proliposomal ropivacaine oil: pharmacokinetic and pharmacodynamic data after subcutaneous administration in volunteers. *Anesth Analg* 2016; 122: 1673–1680.

Život ohrožující hypoglykemie u dětského pacienta s infantilní myofibromatózou na léčbě sunitinibem

Lenka Součková^{1,2,4}, Pavel Mazánek^{2,3}, Peter Múdry^{2,3}, Kateřina Nebeská¹, Jaroslav Štěrba^{1,2,3,4}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

³Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Sunitinib patří do skupiny protinádorových léčiv, jejichž mechanismus účinku je založen na inhibici řady tyrozinkinázových receptorů (RKTs), které přispívají k růstu nádoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi nádorového onemocnění. Především se jedná o inhibici receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR- α a PDGFR- β), receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3), receptorů faktoru kmenových buněk (Kit), Fms podobné tyrozinkinázy 3 (Flt3, Fms-like tyrosine kinase-3), receptorů kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptorů pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (RET, glial cell-line derived neurotrophic factor receptor). Ačkoli je sunitinib (Sutent®) registrovaný pouze k léčbě dospělých pacientů pro léčbu specifických diagnóz (gastrointestinální stromální tumor (GIST) po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance, dále metastatický renální karcinom (MRCC) anebo pankreatický neuroendokrinní tumor (pNET) s progresí onemocnění), existují klinické zkušenosti s použitím sunitinibu i u dětských pacientů v režimu „off label“, tedy mimo SPC, k léčbě odlišného typu nádorového onemocnění, kde nádorové buňky vykazují zvýšenou fosforylaci receptorových tyrosinkináz, jejichž aktivitu je sunitinib schopen inhibovat. V článku popisujeme průběh léčby dětského pacienta s infantilní myofibromatózou, kdy po selhání konvenční chemoterapie bylo provedeno genetické a proteomické vyšetření a na jeho základě byl podáván sunitinib. Během léčby sunitinibem se vyskytly nežádoucí účinky, které žádaly úpravu dávkovacího režimu. Jedním ze závažných nežádoucích účinků byla těžká hypoglykemie, která vedla k hospitalizaci pacienta. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je nyní zmíněn poprvé v české odborné literatuře u dětského pacienta.

Klíčová slova: hypoglykemie, infantilní myofibromatóza, sunitinib, nežádoucí účinek.

Life threatening hypoglycaemia in a child with infantile myofibromatosis

Sunitinib belongs to a group of anticancer drugs whose mechanism of action is based on the inhibition of a number of receptor tyrosine kinases involved in tumor growth, pathological angiogenesis and metastatic cancer progression. In particular, sunitinib inhibits the platelet growth factor receptors (PDGFR- α and PDGFR- β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3), stem cell factor receptor (Kit) like tyrosine kinase 3 (Flt3, Fms-like tyrosine kinase-3), a factor stimulating factor colony (CSF-1R) receptor, and a glial cell derived neurotrophic factor receptor.

Although sunitinib (Sutent®) is registered only for the treatment of adult patients with specific diagnoses (gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance, also advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) or pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression), there is clinical experience with the use of sunitinib in pediatric patients in “off-label” mode, outside the SPC, for the treatment of a different type of cancer wherein cancer cells show increased phosphorylation of receptor tyrosine kinases, whose activity is capable to be inhibited by sunitinib.

In the article we describe the course of treatment of a pediatric patient with infantile myofibromatosis, after the failure of conven-

tional chemotherapy the genetic and proteomic analysis was performed and on basis of the results sunitinib was administered. During treatment with sunitinib, side effects have been reported which required a dose adjustment. One of the serious side effects was severe hypoglycaemia, which led to the hospitalization of the patient. This adverse effect of sunitinib is mentioned for the first time in czech literature in pediatric patient.

Key words: hypoglycaemia, infantile myofibromatosis, sunitinib, adverse effect.

Infantilní myofibromatóza

Infantilní myofibromatóza (IM) spadá mezi nádorové onemocnění měkkých tkání, které se manifestuje proliferací fibrózních nádorových buněk do kůže, kostí, svalů a vnitřních orgánů (1). Četnost výskytu (1/400 000) se IM se řadí mezi vzácná onemocnění, přestože patří k jedněm z nejčastějších nádorových onemocnění fibrózní tkáně u dětí (2, 3). IM je nejčastěji diagnostikována u dětí do dvou let, kdy zhruba polovina je rozpoznána po porodu a téměř tři čtvrtiny případů jsou odhaleny do 1 roku. Chlapci jsou postiženi dvakrát častěji než dívky (4).

IM se může projevit v solitární či mnohočetné formě s podobnými histopatologickými nálezy, mezi které řadíme přítomnost větvenitých buněk s histologickými znaky hladké svaloviny a fibroblastů. Jednotlivé léze bývají zpravidla ohraničené, ale mohou i infiltrovat do okolí. Na pohmat jsou nody tvrdé a nebolestivé, kůže a podkoží nad lézí může mít nafialovělý vzhled (3).

Ve většině případů jde o benigní onemocnění, nicméně klinická závažnost a prognóza se může lišit, v závislosti na uložení jednotlivých lézí, zejména při postižení vnitřních orgánů. Byly zaznamenány i případy, kdy se léze mohou objevit i později v průběhu života a sami také vymizet (5).

Možnosti léčby IM u dětských pacientů

Za standard léčby IM je považována chirurgická resekce jednotlivých lézí.

Mnohočetné a těžko resekovatelné formy mohou být léčeny protizánětlivými léčivy, interferonem α a použitím chemoterapie až už nízké- či vysokodávkované (MTD), kde se nejčastěji uplatňují zástupci z řady vinka alkaloidů (vinkristin, vinblastin či vinorelbin), alkylující látky jako cyklofosfamid a ifosfamid nebo další látky jako aktinomycin D, doxorubicin či methotrexát. Všechny tyto léčebné přístupy jsou v současnosti hodnoceny v probíhajících klinických studiích pod záštitou evropské sku-

piny odborníků European Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) nebo severoamerické skupiny Children's Oncology Group (COG) (6–8). Léčba maligních a rezistentních nebo relabujících forem IM je komplikovaná, bohužel s vysokou morbiditou a mortalitou. Po selhání vysokodávkované chemoterapie nejsou pro tyto pacienty ustanoveny žádné standardizované léčebné postupy a jejich následná léčba je tak experimentální, často v režimu „off label“ (9).

V posledních letech byla prokázána souvislost mezi rozvojem IM a genetickou etiologií. Polovina případů IM má detekovatelnou přestavbu genu ALK. Mutace genu PDGFRB (10) se objevila v 8 z 9 nepřibuzných rodin, u nichž se vyskytly osoby trpící IM alespoň ve dvou po sobě jdoucích generacích. Dále byla objevena mutace v genu ROS1 a NOTCH3, což naznačuje souvislost výskytu IM s mutací minimálně čtyř různých genů. Jsou popisovány jak autosomálně recesivní, tak autosomálně dominantní formy IM, a v těchto případech mluvíme o familiární infantilní myofibromatóze (11).

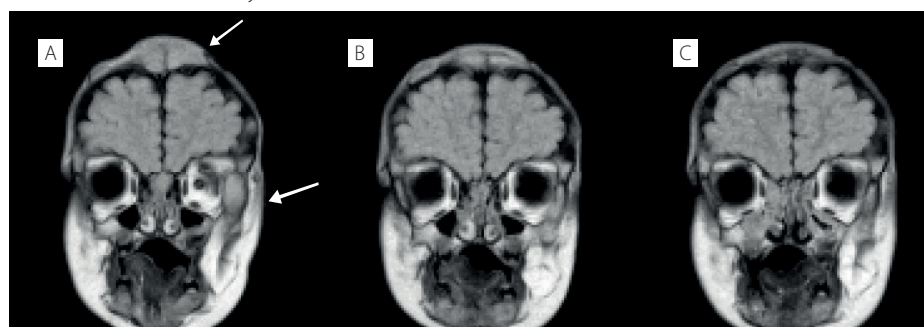
V roce 2014 byly publikovány výsledky z klinické studie fáze II hodnotící sunitinib u 19 dospělých pacientů s agresivní formou myofibromatózy. Celková odpověď byla popsána u 26,3 % pacientů, ale bohužel chyběly výsledky z proteomické analýzy (12).

Zkušenosti s použitím sunitinibu u pediatrických pacientů

Ačkoli je sunitinib (Sutent®) registrovaný pouze pro léčbu dospělých pacientů, a to jen ve třech přesně definovaných terapeutických indikacích: a) GIST po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance, b) pokročilý anebo metastazující MRCC, c) neresekovatelný nebo metastatický dobře diferencovaný pNET (13), z klinické praxe máme zkušenosti s jeho použitím v rámci klinických hodnocení nebo v režimu „off label“ i u pediatrické populace a v léčbě jiných typů nádorového onemocnění (14–17). Základem pro podání sunitinibu mimo SPC je výsledek z genetického a proteomického vyšetření, který prokazuje zvýšenou fosforylaci některé z proteinových kináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi nádoru a které je sunitinib schopen inhibovat.

V řadě *in vitro* a *in vivo* testů bylo prokázáno, že sunitinib jako multikinázový inhibitor je schopen potlačit fosforylaci ligand-dependentních receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR α a PDGFR β), receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptorů faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrozinokinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3 = FLT3), receptorů kolonie stimulujícího faktoru (CSF – 1R) a receptorů pro neurotrofický

Obr. 1. Čelní snímek hlavy MRI



Dvě léze levé orbity a lebky v přední části parietální oblasti
A – před léčbou sunitinibem
B – 56. den léčby sunitinibem
C – 156. den léčby sunitinibem

faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor = RET) (13, 18, 19). Pokud v klinické praxi dojde k selhání terapeutického účinku konvenční léčby a výsledky vyšetření prokazují zvýšenou fosforylaci alespoň jedné z výše zmíněných proteinových kináz, je možné zvážit podání sunitinibu u pacienta mimo SPC, v režimu „off label“ dle § 8 odst. 4 Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb.

Kazuistika

Anamnéza: Pacientovi narozenému s mikrotií a s poruchou vývoje zevního zvukovodu, byla 5 měsíců po porodu (4/2014) diagnostikována generalizovaná forma myofibromatózy, která postihla kalvu, se zvětšujícím se ložiskem frontálně na levé straně a na pravé tváři pod okem, s ložiskem ve slezině, v levé vřetenní kosti, v levé tříselné oblasti a na levé paži (Obr. 1). V rodinné anamnéze byly evidovány dva spontánní aborty pro nevyvíjení plodu. U jeho starší sestry a otce došlo ke spontánní regresi myofibroblastických lézí. Histopatologické vyšetření potvrdilo, s přihlédnutím na rodinnou anamnézu, diagnózu familiární infantilní myofibromatózy.

Léčba

Pacient zahájil léčbu v souladu s doporučeními odborné společnosti EpSSG na základě výsledků studie NRSTS 2005, kombinací nízkodávkovaného vinblastinu (5 mg/m²) a methotrexátu (30 mg/m²) (20). Přestože se očekávala nižší toxicita oproti standardní vysokodávkované chemoterapii, v 7. týdnu léčby se u pacienta objevila závažná neutropenie a dávky bylo nutné redukovat na 10 % a 30 % resp. Léčba byla ukončena po 8 týdnech z důvodu jasné progresi onemocnění do měkkých tkání v srpnu 2014. Následně bylo provedeno FDG-PET vyšetření, které potvrdilo progresi a nové léze v kostech.

V září 2014 byla zahájena 2. linie léčby dle výše zmíněného protokolu NRSTS2005 s kombinací vysokodávkovaného vinkristinu (0,05 mg/kg), aktinomycinu D (0,05 mg/kg) a cyklofosfamid (50 mg/kg), kdy dávka cyklofosfamid byla redukována na 75 %. Během léčby byl pacient hospitalizován se závažnou febrilní neutropenií, bilaterální bronchopneumonií a gastrointestinální toxicitou se subileózním stavem. Po přešetření po druhém cyklu byla vyhodnocena částečná odpověď. Vzhledem k předchozí toxicitě byl změněn vinkristin za vinblastin s redukcí dávky na

10 % a ponechán cyklofosfamid s redukcí na 75 %. Pacient byl ponechán na léčbě bez limitujících toxicit do 6. cyklu (leden 2015), kdy stále pokračovala odpověď na léčbu, jež byla hodnocena pomocí CT, MRI a FDG PET zobrazovacích metod. V dubnu 2015 po prvním přešetření v rámci follow-up sledování a 3 měsíce po ukončení chemoterapie, byla potvrzena progresi onemocnění s řadou nových lézí na humeru, hlavě, plicích a kůži – všechny FDG-PET pozitivní.

Po selhání léčby na podkladě konvenční vysokodávkové chemoterapie, byl zvolen u pacienta přístup personalizované medicíny. V květnu 2015 byla provedena nová biopsie, k získání nádorové tkáně k fosfoproteomickému vyšetření. Pro vyšetření byl použit Human Phospho-RTK Array Kit s možností určení relativní hladiny tyrozínové fosforylace 49 různých tyrozinkinázových receptorů. Výsledek analýzy jednoznačně potvrdil vysokou fosforylaci PDGFR-β a EGFR, Axl a M-SCFR. U pacienta bylo dále provedeno genetické vyšetření „Next Generation Sequencing“ (NGS) z periferní krve a cílená analýza DNA na mutaci PDGFRB. Byly nalezeny jednak heterozygotní missense germinální mutace c.1681C > A genu PDGFRB a heterozygotní germinální mutace 657del 5 genu NBN. Při analýze výsledků bylo zjištěno, že mutace PDGFRB u infantilní myofibromatózy byla popsána také v práci Chenunga z roku 2013 (11).

V průběhu pravidelného přešetření v srpnu 2015 byla na MRI zaznamenána další progresi s novými lézemi v neuro i splanchokranium a s mnohočetnými ložisky charakterizovanými jako leptomeningeální metastáze. Na základě výsledků UZ vyšetření břicha byla diagnostikována i progresi ložiska ve slezině. Vzhledem k progresi onemocnění a výsledků fosfoproteomiky a genetiky byla zahájena monoterapie sunitinibem v dávce 12,5 mg jedenkrát denně v režimu „off label“. Tato dávka koresponduje s 2/3 doporučené dávky pro dospělé pacienty (50 mg/den). Již po 4 týdnech užívání sunitinibu byla pozorována na MRI dramatická redukce velikosti lézí na hlavě a v kostech. Léčba sunitinibem byla na 4 dny přerušena, protože v průběhu léčby se u pacienta projevila neutropenie stupně 3–4. Po 4denním přerušení léčby byla pozorována reaktivace lézí na hlavě a měkkých tkání, proto byla opětovně zahájena léčba sunitinibem ve stejné dávce avšak podáváno ob den.

Znovu aktivované, zarudlé, oteklé a bolestivé léze opětovně odpověděly i na nižší dávku

sunitinibu a po dalších 3 týdnech léčby k další regresi lézí nedošlo. Z toho důvodu byl k sunitinibu přidán vinblastin, avšak na základě předchozí zkušenosti s hematologickou toxicitou, byla úvodní dávka 2 mg/m² snížena na 0,4 mg/m² jedenkrát týdně.

Během léčby sunitinibem se vyskytl po 4 měsících užívání závažný nežádoucí účinek, a to těžká hypoglykemie (1,7 mmol/l), která způsobila kóma pacienta a jeho hospitalizaci vedoucí k normalizaci glykemie. Po této hospitalizaci byli rodiče poučeni o nutnosti pravidelného příjmu potravy před užitím sunitinibu. Další epizody hypoglykemie se v průběhu léčby neobjevily. Na základě tohoto závažného nežádoucího účinku byla dávka sunitinibu snížena na 8 mg ob den. Pacient zůstal na kombinaci sunitinib 8 mg ob den a vinblastin 0,4 mg/m² jedenkrát týdně, bez jakýchkoli projevů toxicity, které by vedly k úpravě dávek, celý rok. Léčba byla po roce užívání (srpen 2016) ukončena z důvodu vymizení projevů onemocnění. U pacienta stále trvá období bez projevů onemocnění (březen 2018).

Zajímavostí je, že u 8leté starší sestry pacienta, u které podkožní léze spontánně vymizely, se v průběhu léčby bratra znovu reaktivovaly. Její onemocnění tvořil tumor o velikosti 29 x 24 x 16 mm na hlavě, který byl bolestivý především v noci. Sestře bylo provedeno stejné histopatologické, genetické a fosfoproteomické vyšetření, které prokázalo stejnou histopatologii IM, jako měl její bratr, se stejným genotypem PDGFRB a mutací NBN genu. Na základě těchto výsledků byla sestře indikována stejná léčba sunitinibem v kombinaci spolu s vinblastinem. Velikost tumoru se za 97 dnů léčby zmenšila o 44 % bez jakýchkoli projevů nežádoucích účinků, které by vedly k redukcí dávek.

Diskuze

Poprvé byl zmíněn antidiabetický efekt sunitinibu u dospělého pacienta s mRCC a s DM 1. typu v anamnéze, který měl v průběhu léčby sunitinibem normoglykemii, ačkoli mu nebyl podáván inzulin (21). Tento antidiabetický účinek byl dále popsán opět u dospělého pacienta s mRCC a DM 2. typu, kterému byla přerušena léčba perorálními antidiabetiky pro normoglykemii během léčby sunitinibem (22). Další případ byl zveřejněn u dospělého pacienta s metastatickým inzulinomem, kdy je kontrola

glykemie velmi obtížná. Po dobu léčby sunitinibem docházelo u tohoto pacienta k poklesům koncentrace glukózy v krvi, které vedly k symptomatickým epizodám hypoglykemie. Pacientovi byla upravena doba podání sunitinibu tak, aby jej užil po jídle a dále pak byl pacient bez dalších projevů hypoglykemie či dalších nežádoucích účinků (23).

Po registraci sunitinibu v roce 2006 (13) byly publikovány další případy vlivu sunitinibu na hladinu glukózy v krvi, kdy došlo k mírné hypoglykemii i u nediabetických pacientů (24). Z poslední doby jsou známy příklady z literatury, kdy došlo po 3 měsících léčby sunitinibem k vážné, rezistující, život ohrožující hypoglykemii u pacienta s pNET a pacienta s neuroendokrinním tumorem (25), avšak život ohrožující těžká hypoglykemie u dětského pacienta zatím publikována nebyla.

Specifický mechanismus vzniku účinku sunitinibu na snížení hladiny glukózy v krvi je dosud neznámý. Na teoretické úrovni existuje několik hypotéz, které se snaží vysvětlit možné mechanismy vzniku hypoglykemizujícího efektu sunitinibu:

Vliv na c-KIT

- sunitinib inhibuje účinek c-KIT tyrozinikinázy a tím zvýší přežívání β -buněk. Na myších modelech s mutací c-KIT byla prokázána souvislost s nižším přežitím pankreatických β -buněk (22, 27).

Vliv na počet Langerhansových buněk

- sunitinib může zabránit apoptóze β -buněk. Byl prokázán vliv sunitinibu na kvantitativní i kvalitativní regresi kapilár

Langerhansových buněk, kdy přežívání β -buněk bylo podpořeno inhibicí VEGFR (22, 27).

Pozitivní vliv na DM

- analogie sunitinibu s imatinibem, kdy se ukázalo, že imatinib mesylát zvyšuje přežití β -buněk podporou stavu podobného ischemickému poškození, což bylo patrné z aktivace NF-kappaB, zvýšení koncentrace oxidu dusnatého a peroxidace vodíku a depolarizace vnitřní mitochondriální membrány. Na zvířecích modelech byl imatinib také schopen snížit produkci glukózy (29).

Zvýšení inzulinové sekrece

- sunitinib může zvyšovat produkci inzulínu z β -buněk tím, že je schopen inhibovat mimo jiné SRC-kinázy. Zvýšená aktivita SRC-kináz může způsobit snížení sekrece inzulínu β -buněk a případně vést k produkci reaktivních kyslíkových radikálů (30).

Zvýšení inzulinové senzitivity

- bylo prokázáno, že sunitinib ovlivňuje inzulinovou rezistenci tím, že interferuje s dráhou růstového faktoru podobného inzulínu 1 (IGF-1) (22, 31).

Gastrointestinální toxicita

- vedlejší nežádoucí účinky sunitinibu se mohou projevit snížením chuti k jídlu a průjemem, což ve výsledku může mít hypoglykemizující efekt (13).

Lékové interakce

- sunitinib může interagovat s léčivými antidiabetickým efektem, což by vysvětlilo, proč je snížení glykemie u diabetiků větší než u pacientů bez DM ve dvou studiích hodnotících sunitinib (22, 31).

Tento hypoglykemizující efekt může být výhodou zvláště u pacientů s DM, kdy může dojít k úpravě glykemie pouze vlivem sunitinibu a léčba inzulinem či perorálními antidiabetiky může být na dobu podávání sunitinibu přerušena. V tomto kontextu byla přerušena léčba inzulinem na řadu měsíců u pacientů s DM typu 1, kteří užívali sunitinib k léčbě pNET a RCC (21, 32).

Závěr

Z klinického pohledu je důležité u všech pacientů, kteří jsou léčeni sunitinibem, provádět pravidelné monitorování glykemie, nezávisle na tom, zda jde o dospělé pacienty, pediatrickou či seniorskou populaci a nezávisle na tom, zda v anamnéze mají DM 1. či 2. typu. Hypoglykemie se u pacientů může projevit i po několika měsících užívání sunitinibu bez předchozích symptomů. Závěrem lze doporučit podávání sunitinibu po jídle, aby se předešlo projevům hypoglykemie.

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal a OP VVV CZECRIN pro pacienty (Identifikační kód CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_013/0001826).

LITERATURA

- Koujok K, Ruiz RE, Hernandez RJ. Myofibromatosis: imaging characteristics. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 374–380.
- Hausbrandt PA, Leithner A, Beham A, Bodo K, Raith J, Windhager R. A rare case of infantile myofibromatosis and review of literature. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2010; 19(1): 122–126.
- Mihál V. Submandibulární zduření jako první příznak infantilní myofibromatózy kojence. *Pediatric pro praxi* 2005; 2: 98–100.
- Goraya JS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 3275–3329.
- Kikuchi K, Abe R, Shinkuma S, et al. Spontaneous Remission of Solitary-Type Infantile Myofibromatosis. *Case Reports in Dermatology* 2011; 3(2): 181–185.
- Johnson K, Notrica DM, Carpentieri D, Jaroszewski D, Henry MM. Successful Treatment of Recurrent Pediatric Inflammatory Myofibroblastic Tumor in a Single Patient With a Novel Chemotherapeutic Regimen Containing Celecoxib. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 414–416.
- Auriti C, Kieran MW, Deb G, Devito R, Pasquini L, Danhaive O. Remission of Infantile Generalized Myofibromatosis After Interferon Alpha Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 179–181.
- Ferrari A, Alaggio R, Meazza C, et al. Fibroblastic tumors of intermediate malignancy in childhood. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 225–236.
- Mudry P, Slaby O, Neradil J, et al. Case report: rapid and durable response to PDGFR targeted therapy in a child with refractory multiple infantile myofibromatosis and a heterozygous germline mutation of the PDGFRB gene. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 119.
- Martignetti JA, Tian L, Li D, et al. Mutations in PDGFRB Cause Autosomal-Dominant Infantile Myofibromatosis. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 1001–1007.
- Cheung YH, Gayden T, Campeau PM, et al. A Recurrent PDGFRB Mutation Causes Familial Infantile Myofibromatosis. *American Journal of Human Genetics* 2013; 92(6): 996–1000.
- Jo JC. A prospective multicentric phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Invest New drugs* 2014; 32: 369–376.

- SPC Sutent, staženo 15. 2. 2018 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
- Rossig C, Juergens H, Berdel WE. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 28: 539–555.
- Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 51: 42–48
- Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res* 2011; 17(15): 5113–5122.
- Janeway KA, Albritton KH, Van De Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 767–777.

18. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471–478.
19. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.
20. Orbach D, Brennan B, Bisogno G, et al. The EpSSG NRSTS 2005 treatment protocol for desmoid-type fibromatosis in children: an international prospective case series. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2017; 1(4): 284–292.
21. Templeton A, Brändle M, Cerny T, et al. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 824–825.
22. Oh JJ, Hong SK, Joo YM, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 42(4): 314–317.
23. Chen J, Wang C, Han J, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert review of anticancer therapy* 2013; 13(6): 737–743.
24. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17(3): 197–202.
25. Fountas A, Tigas S, Giotaki Z. Severe resistant hypoglycemia in a patient with a pancreatic neuroendocrine tumor on sunitinib treatment. *Hormones* 2015; 14(3): 438–441.
26. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes research and clinical practice* 2011; 93(2): e68–e70.
27. Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J, et al. c-Kit in Early Onset of Diabetes: A Morphological and Functional Analysis of Pancreatic β -Cells in c-KitW-v Mutant Mice. *Endocrinology* 2007; 148(11): 5520–5530.
28. Rachdi L, El Ghazi L, Bernex F, Panthier JJ, Czernichow P, Scharfmann R. Expression of the receptor tyrosine kinase KIT in mature β -cells and in the pancreas in development. *Diabetes* 2001; 50(9): 2021–2028.
29. Hagerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, et al. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007; 21: 618–628.
30. Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012; 51(19): 2763–2766.
31. Billefont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008; 99: 1380–1382.
32. Huda MSB, Amiel SA, Ross P. Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Allows Insulin Independence in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* May 2014; 37(5): e87–e88.

Doc. RNDr. Nina Škottová, CSc.

*6. 10. 1946 †28. 4. 2018

Je naší smutnou povinností oznámit čtenářům časopisu Klinická farmakologie a farmacie, že jsme se museli rozloučit s členkou jeho redakční rady, emeritní přednostkou Ústavu farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, docentkou Ninou Škottovou.

Doc. RNDr. Nina Škottová, CSc., se trvale zapsala do historie Lékařské fakulty Univerzity Palackého jako její dlouhodobá pracovnice. Nejprve působila od r. 1982 v Ústavu lékařské chemie a biochemie, později v letech 1999–2003 byla přednostkou Ústavu farmakologie.

Paní docentka Škottová přišla do Olomouce z Bratislavy, kde pobývala a pracovala řadu let. Patřila k úspěšným absolventkám Farmaceutické fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě, která byla v době jejího studia jedinou farmaceutickou fakultou v tehdejší Československu. Nina Škottová měla vždy ambice přispět k rozvoji světové vědy, a proto začala vědeckou kariéru na Slovenské akademii věd. Na pracovištích SAV, zejména v Ústavu experimentální endokrinologie v Bratislavě, se udržovala vysoká úroveň vědecké práce. Můžeme zde připomenout, že jednou z radostných chvil pro ni bylo bratislavské setkání s bývalými kolegy ze SAV, například s profesorem Kvetnianským. Tamější pracoviště bylo nositelem velmi kvalitních výzkumných projektů, na jejichž řešení paní docentka spolupracovala. Již ve svých prvních publikacích se začala věnovat ovlivnění lipidové homeostázy v organismu experimentálního zvířete. Jednalo se o studium změny krevních hladin cholesterolu, triacylglycerolů a jaterních enzymů po předčasném odstavení mláďat potkana nebo studium ovlivnění lipolytické aktivity. S kolegou Palkovičem se dokonce věnovala i studiu působení vesmírného letu na lipogenezi a lipolýzu u laboratorního potkana.

Po příchodu do Olomouce v roce 1982 se věnovala problematice působení flavonoidů, resp. flavolignanů na organismus. Hlavním

objektem jejího zájmu na fakultě byly látky obsažené v rostlině s krásným jménem os-tropestřec mariánský (*Silybum marianum*), tedy látky silymarinu. Vedla skupinu, která se začala zajímat o fundamentální otázky spojené s mechanismy působení silymarinového extraktu, s jeho farmakokinetikou a ovlivněním lipidových a antioxidačních parametrů. Beneficiální vliv silymarinu byl dokumentován v jejích vědeckých pracích. Její skupina se také věnovala srovnání působení řady přírodních extraktů s používanými hypolipidemickými léčivy. Tyto studie započaly již na Ústavu lékařské chemie a biochemie, kde dosáhla skupina paní docentky řady cenných výsledků týkajících se především hypolipidemického působení již zmiňovaného silymarinu. Koncem 90. let pak byla za nemalé podpory profesora Šimánka a profesorky Ulrichové z Ústavu lékařské chemie a biochemie vybudována radiofarmakologická laboratoř na Ústavu farmakologie, kde paní docentka začala v roce 1999 působit jako přednostka. Jejím příchodem započala rekonstrukce i ostatních laboratoří ústavu. Kromě studia farmakokinetiky radioaktivně značených přírodních látek (především silybinu – hlavní složky silymarinu) se tým paní docentky věnoval výzkumu v oblasti působení přírodních látek na patologicky změněný organismus. V centru zájmu byl model potkana trpícího metabolickým syndromem (tzv. hereditární hypertriglyceridický potkan), kterého se podařilo získat na Oddělení metabolismu diabetu v IKEMu v Praze pod vedením Ing. Kazdové. Spolupráce s tímto renomovaným pracovištěm zdárně pokračuje i v současné době.

Je rovněž třeba uvést, že doc. Škottová patřila k prvním pracovníkům fakulty, kteří odjeli po r. 1989 na zahraniční pracoviště a velmi úspěšně tam působili. Pracovala tři roky ve Švédsku, na Univerzitě v Umeå. Zde se věnovala studiu lipoproteinové lipázy na perfundovaných játrech potkana. Tento enzym hraje jednu ze zásadních



rolí v udržování lipidové homeostázy v organismu. Publikace s profesorem Olivecronou z té doby patří ke stále citovaným a jejich výsledky k trvale platným.

Docentka Škottová byla rovněž osobností veřejně činnou. Působila v oblastní radě prostějovské ODS a v roce 2004 byla zvolena do Evropského parlamentu. Po návratu v roce 2009 pokračovala v působení v politice na místní úrovni.

Její zdraví ale nebylo pevné, vážnou chorobu překonávala několikrát úspěšně, ale oslabené zdraví významně přispělo k jejímu odchodu. Zbývají vzpomínky na její cílevědomé jednání, zásluhy o zahájení modernizace pracoviště Ústavu farmakologie Lékařské fakulty a na její snahu přesvědčit kolegy o správnosti svého pohledu. Byla v práci velmi důsledná a úspěšně participovala na publikování výsledků vědeckého týmu, který vedla po dlouhá léta. Byla také školitelkou řady studentů v postgraduální formě studia. Je velmi správné, že ve směru jejího výzkumu pokračují na pracovišti další a mladší kolegové.

Pavel Anzenbacher

Rostislav Večeřa

