

Klinická farmakologie a farmacie

2020

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 34 | 2020

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Lékové alergie a kvalita odebrané anamnézy u hospitalizovaných pacientů

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V ZUBNÍM LÉKAŘSTVÍ

Nová možnost lokální anestezie v zubním lékařství

Lokální anestetika v zubním lékařství

Pacienti s antikoagulační terapií v ordinaci stomatochirurga – schéma ošetření

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Alogenní transplantace hemopoetických buněk z pohledu farmakoterapie

Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy

Nežádoucí účinky derivátů platiny podávaných metodou HIPEC

KAZUISTIKA

**Anticholinergika používané v léčbě hyperaktivního močového mechúra
a vplyv na kognitivne funkcie starších pacientov**

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4** Kateřina Pospíšilíková, Veronika Glumbíková, Jan Strojil
Lékové alergie a kvalita odebrané anamnézy u hospitalizovaných pacientů

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V ZUBNÍM LÉKAŘSTVÍ

- 9** Vladimír Ščigel
Lokální anestetika v zubním lékařství
- 12** Jakub Kania, Rostislav Večeřa, Dominik Berka
Nová možnost lokální anestezie v zubním lékařství
- 16** Petr Michl, Tomáš Broniš, Richard Pink, Peter Tvrdý, Petr Heinz, Lenka Blažková, Zdeněk Dvořák, Dagmar Hanáková, Eva Sedlatá-Jurásková
Pacienti s antikoagulační terapií v ordinaci stomatochirurga – schéma ošetření

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 19** Markéta Marková
Alogenní transplantace hemopoetických buněk z pohledu farmakoterapie
- 23** Karel Ettler, Jiří Ettler
Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy
- 30** Šárka Sperottová
Nežádoucí účinky derivátů platiny podávaných metodou HIPEC

KAZUISTIKA

- 33** Anna Oleárová
Anticholinergiká používané v léčbě hyperaktivního močového mechúra a vliv na kognitivní funkce starších pacientů

Klinická farmakologie mezi dvěma světy v době krize

Karel Urbánek

Šéfredaktor

Rok 2020 nezačal dobře ani pro naši doposud klidnou a blahobytnou část světa. Desítky let očekávaná pandemie zcela nového a závažného virového onemocnění se stala skutečností v rozsahu, který zaskočil i většinu skutečných odborníků.

Kliničtí farmakologové mají tu smůlu, nebo štěstí, že se v těchto krizových dnech pohybují mezi dvěma zcela odlišnými světy.

Tím prvním je reálný svět zdravotnictví a vědy, který reaguje na krizovou situaci až překvapivě rychle, racionálně a správně. Zdravotnictví se organizuje podle pandemických plánů a krizového řízení, nemocnice se nastavují na krizový režim. Přes počáteční nedostatky probíhá tento proces obdivuhodně dobře. Musíme mít na paměti, že nikdo z nás podobnou situaci nemohl ještě nikdy zažít, takže není možné, aby vše probíhalo zcela dokonale. Nicméně téměř všichni v tomto světě se chovají zcela racionálně, snaží se být maximálně užiteční a pracují nesmírně efektivně. Někteří z nás si po čase jistě budou klást otázku, jestli v této krizi nemohli udělat více, ale i ten nejmenší příspěvek každého z nás je v těchto dnech cenný. Zvláště musím ocenit přístup našich studentů, budoucích lékařů, sester i dalších zdravotníků, kteří se v těchto dnech projevují skutečně obdivuhodně. I zapojení řady čistě vědeckých pracovišť do řešení problémů, spojených s aktuální krizovou situací, je jedním slovem prostě skvělé.

Na druhé straně ovšem existuje virtuální, informační svět, který se v této době projevuje zejména svými špatnými stránkami. Nemám teď na mysli ani tak svět našich běžných médií, ve kterých „mainstream“ již dlouho představuje nefalšovaný úpadkový bulvár, jako svět odborných informací v médiích a sociálních sítích. Už v době předkrizového blahobytu se v tomto světě pohybovala řada ne zrovna kvalitních médií a publicistů. S nástupem pandemie ovšem bohužel nastala přímo jejich hvězdná hodina. Obrovská poptávka po informacích spolu s faktem, že po třech měsících existence nové nemoci prostě nemůžeme mít žádnou farmakoterapii s prokázaným účinkem, způsobily, že jsme byli v uplynulých týdnech téměř nepřetržitě zahlcováni zbytečným a matoucím informačním šumem. Přival informací nulové hodnoty téměř jako by úplně zastínil veškerou racionalitu i odbornost. O co méně mají autoři podobných sdělení vlastních poznatků, o to více se množí chybně analyzované závěry z velmi pochybných zdrojů, z nichž některé jsou na hraně skutečných podvodů.

I když nepochybuji, že většina podobných analýz a převzatých informací vznikla v dobré snaze pomoci, nelze přehlédnout, že mnohé podobné vznikly z prosté touhy zviditelnit se, dodat si důležitosti nebo dokonce posílit pozici podvodných metod, jako je například takzvaná tradiční čínská „medicína“ a podobně. Také u nás se odněkud vyrojily desítky rychlokvašených specialistů na léčbu virových pneumonií, kteří si v pondělí přečetli v učebnici kapitulu Virostatika, v úterý si na Wikipedii našli význam zkratky ECMO a ve středu už začali sepisovat rádoby odborná doporučení, informační maily nebo do češtiny špatně překládají anglické texty špatně přeložené z čínštiny. Sice už si ne vždy nastudovali problematiku „obyčejné chřipky“ či rozdíl mezi významy zkratk COVID-19 a SARS-CoV-2, to však řada konzumentů jejich informací, zaobalených do odborné terminologie, nemusí vždy rozpoznat, takže tato jejich tvorba může někdy napáchat zcela reálné škody.

Skuteční odborníci na danou problematiku, kterých máme i u nás nemálo, se v tomto světě dostali úplně do pozadí, celkem pochopitelně, protože nyní jaksí nemají příliš času na podobné aktivity. Navíc jsme byli svědky toho, jak někdy i ve svých oborech skutečně významní odborníci a profesionálové podléhají svodům možnosti vyjádřit se k otázkám, o kterých mají jen povrchní znalosti. Tím ovšem mohou také způsobit značné škody, neboť jak laická, tak odborná veřejnost uznává jejich autoritu a neodvázá se zpochybnit jejich názory. Dokonce máme smutnou příležitost pozorovat, že i světové renomované časopisy podlehly této „covidové psychóze“ a publikují jak na běžícím pásu práce, jejichž kvalita nedosahuje ani úrovně bakalářských prací našich studentů a renomované instituce na jejich základě vytvářejí doporučení pro léčbu skutečně závažných stavů.

Náštestí se zdá, že v posledních dnech se již začínají dostávat do popředí skutečně relevantní názory a informace, takže jsme už snad překonali období mediální fámy o škodlivosti ACE inhibitorů a ibuprofenu a časem si snad poradíme i s těžko pochopitelnou fámou o univerzálních protivirových účincích antiparazitik i se - zřejmě zcela nesmrtelnou - fámou o existenci panacea ve formě vysokých dávek vitamínu C.

Byl bych velmi rád, kdybychom v rámci našeho oboru postupně pomohli odbornou veřejnost vrátit k racionálnímu pohledu na farmakoterapii a její odborná východiska. Stejně tak si dovoluji vyjádřit naději, že kliničtí farmako-



logové dokáží svým kritickým pohledem na věc přispět k hledání optimálních farmakoterapeutických postupů v obtížných situacích, které jsou ještě před námi. A že dokáží i svoje nejvýmluvnější kolegy přesvědčit o tom, že pokud nemají co říci, je rozhodně lepší mlčet.

Závěrem tohoto úvodního slova Vás ještě bohužel musím seznámit se smutnou zprávou, kterou jsem dnes obdržel. Dne 30. března tohoto roku zemřel profesor Folke Sjöqvist, jeden nejvýznamnějších evropských klinických farmakologů a první předseda European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Je to velká ztráta pro všechny, kteří ho znali i pro klinickou farmakologii jako obor. Jako šéfredaktor tohoto časopisu jsem nesmírně hrdý, že profesor Sjöqvist byl tak laskav, že napsal krátký Editorial do čísla 1/2009 našeho společného časopisu Klinická farmakologie a farmacie. Chtěl bych Vás, vážení kolegové, vyzvat, abyste právě v této době obětovali chvíli svého vzácného času a znovu si přečetli jeho text, který ani po 11 letech neztratil vůbec nic ze své aktuálnosti.

Lékové alergie a kvalita odebrané anamnézy u hospitalizovaných pacientů

Kateřina Pospíšilíková, Veronika Glumbíková, Jan Strojil

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod: Lékové alergie představují terapeutický problém, který může komplikovat volbu farmakoterapie. V případě nepřesné nebo falešně pozitivní anamnézy může být pacient zbytečně vystaven lékům druhé linie, které mohou zvyšovat terapeutické riziko či představovat zvýšené náklady pro zdravotní systém.

Metoda: Prospektivní analýza zdravotnické dokumentace hospitalizovaných pacientů doplněná strukturovaným rozhovorem s odebráním podrobné anamnézy. V období 11/2018 až 04/2019 bylo zařazeno 92 hospitalizovaných pacientů na vybraných klinikách FN Olomouc.

Výsledky: Prevalence lékových alergií ve vzorku hospitalizovaných pacientů byla 21,2 %. U 92 pacientů bylo zjištěno 163 lékových alergií (průměr 1,8 alergie na pacienta). Nejčastěji postiženým orgánovým systémem byla kůže (39 % reakcí) a gastrointestinální trakt (16 %). Mezi lékovými alergiemi dominují alergie na antimikrobní přípravky (36 %), analgetika (16 %), přípravky s obsahem jódu (11 %) a lokální anestetika (7 %). Z antimikrobních látek byly nejčastěji uváděny betalaktamová antibiotika (55 %) a sulfonamidy (24 %). U 10 % alergických reakcí byl zjištěn rozpor mezi dokumentací a anamnézou zjištěnou od pacienta. Celkem 18 % uváděných alergických reakcí bylo autory vyhodnoceno jako nežádoucí účinky jiné než alergické etiologie.

Závěr: Prevalence anamnesticky udávaných lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je vysoká, mezi nejčastější léčiva patří antibiotika a analgetika. Kvalita a správnost alergologické anamnézy jsou klíčové pro racionální a bezpečnou farmakoterapii, ověření a doplnění alergologické anamnézy by měla být věnována zvýšená pozornost.

Klíčová slova: lékové alergie, anamnéza, antibiotika, analgetika, racionální farmakoterapie, bezpečnost léčiv.

Drug allergies and quality of taken medical history in hospitalized patients

Introduction: Drug allergies may complicate choice of pharmacotherapy. In the case of an invalid or false-positive allergy history the patient may be exposed to second-line drugs that may present higher risk of side effects or increase cost of care.

Methods: Prospective analysis of health records of hospitalized patients followed by a structured interview with detailed history. Between 11/2018 and 4/2019 we examined 92 hospitalized patients at selected clinics of the University Hospital in Olomouc.

Results: The prevalence of drug allergies in our sample of hospitalized patients was 21.2%. In 92 patients we identified a total of 163 drug allergies (a mean of 1.8 allergy per patient). The most common manifestations were cutaneous (39% of reactions) and gastrointestinal (16%). Allergies to antimicrobial agents were most commonly reported (36%), followed by analgesics (16%), iodine (11%) and local anesthetics (7%). Betalactam antibiotics (55%) and sulfonamides (24%) were the most common antibiotics with reported allergies. In 10% of reported allergies a mismatch between the patients history and his documentation was identified. Approximately 18% of reactions were evaluated by the authors to be likely non-allergic adverse effects.

Conclusion: The prevalence of drug allergies among hospitalized patients is high, the most commonly reported drugs are antibiotics and analgesics. Validity of allergic history is key for rational and safe pharmacotherapy. Effort should be made to properly verify and document any drug allergies and intolerance.

Key words: drug allergies, history, antibiotics, analgesics, rational pharmacotherapy, drug safety.

Úvod

Alergické reakce na léčivé přípravky patří mezi nežádoucí účinky léčiv (NÚL), které jsou definované jako nezamýšlené nežádoucí reakce na léčivo podané za účelem profylaxe, diagnostiky nebo terapie. Lékové alergie jsou imunologicky zprostředkované reakce, ve kterých mohou hrát roli IgE, IgG nebo IgM protilátky, aktivovaný komplement, cirkulující imunokomplexy nebo jde o reakci zprostředkovanou lymfocyty (1, 2).

Lékové alergie představují terapeutický problém pro ošetřujícího lékaře, protože anamnéza alergické reakce může vést k závažnému omezení terapeutických možností, pacienti jsou častěji léčeni léky druhé volby, které mohou být méně účinné, méně bezpečné či nákladnější (3, 4). V případě alergií na antimikrobiální přípravky může volba léčiv druhé či třetí linie vést k vyššímu riziku rozvoje rezistence či dysmikrobie (5). Až 25 % hospitalizovaných pacientů udává alergie na antimikrobiální přípravky (6). Obzvláště v případě betalaktamů, které jsou léky volby pro léčbu celé řady komunitních infekcí a také v chirurgické profylaxi, může přítomnost alergie komplikovat léčebný postup.

S ohledem na závažnost této informace je klíčová kvalita odebírané anamnézy a pokud možno objektivizace případné alergie. Objektívni imunologické diagnostické testy mohou přítomnost alergie potvrdit, ale ve většině případů nejsou prováděny. Bohužel, řada pacientů udávaných lékových alergií jsou ve skutečnosti jiné projevy intolerance léčiv, nežádoucí účinky, projevy choroby či jiné stavy (7, 8). Z publikované literatury je známo, že velký podíl udávaných alergických anamnéz je ve skutečnosti falešně pozitivní (9).

Cílem naší studie bylo vyhodnotit prevalenci lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty, popsat jejich klinický průběh a projevy a pokusit se kvalifikovaně odhadnout podíl falešně pozitivních či negativních anamnéz.

Metodika a populace

Prospektivní analýza zdravotnické dokumentace hospitalizovaných pacientů (ordinační listy a přijímací zprávy) následovaná strukturovaným rozhovorem s pacienty, kteří měli v dokumentaci uvedenou lékovou alergii. Při rozhovoru byl vyplněn dotazník týkající se podrobné anamnézy průběhu a okolností vzniku alergické reakce. Dotazník byl založen na dotazníku EAACI (10), pro účely naší studie byl dotazník zjednodušen a modifikován.

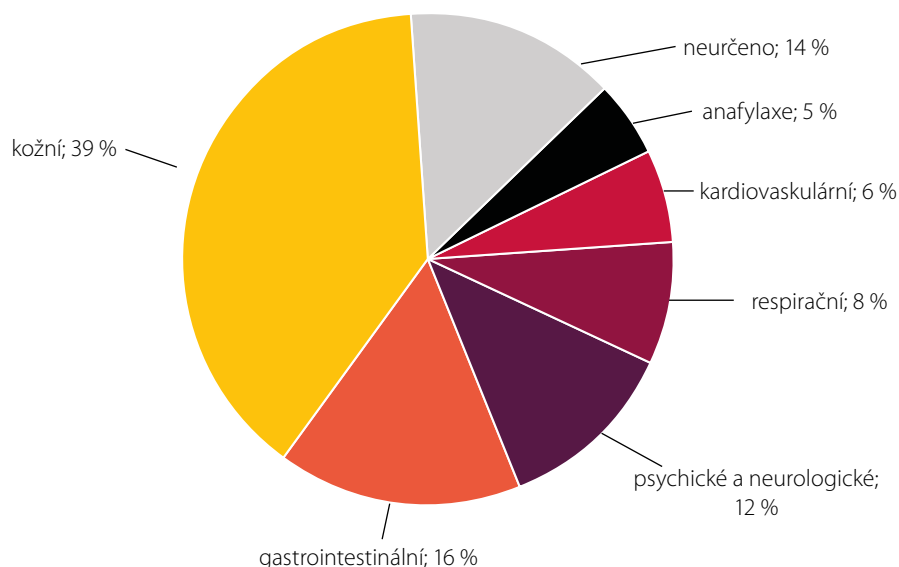
Do studie byli v období od listopadu 2018 do dubna 2019 zařazeni pacienti hospitalizovaní na vybraných klinikách Fakultní nemocnice Olomouc, jmenovitě na I. interní klinice – kardiologické, II. interní klinice – gastroenterologické a geriatrické, III. interní klinice – nefrologické, revmatologické a endokrinologické, I. chirurgické klinice a Onkologické klinice. Na každé z klinik byl proveden screening zdravotní dokumentace k identifikaci pacientů se záznamem o lékové alergii. Pacienti hospitalizovaní na klinice byli poté dotazováni ohledně anamnézy lékových alergií a ti, kteří měli alergii uvedenou v dokumentaci nebo odpověděli kladně na dotaz, byli poté vyšetřeni autorkami VG a KP za použití předem připraveného strukturovaného dotazníku. Vyšetření bylo zaměřeno

na podrobnou farmakologickou anamnézu včetně volně prodejných léčivých přípravků. Od každého pacienta byly získány informace o vzniku, průběhu a léčbě alergické reakce/reakcí, včetně toho kým a pomocí jakých vyšetření byla alergie diagnostikována. Jedna z otázek se týkala i reexpozice léčivé látky po proběhlé alergické reakci. Byl hodnocen soulad mezi anamnézou uvedenou ve zdravotnické dokumentaci a získanou od pacienta.

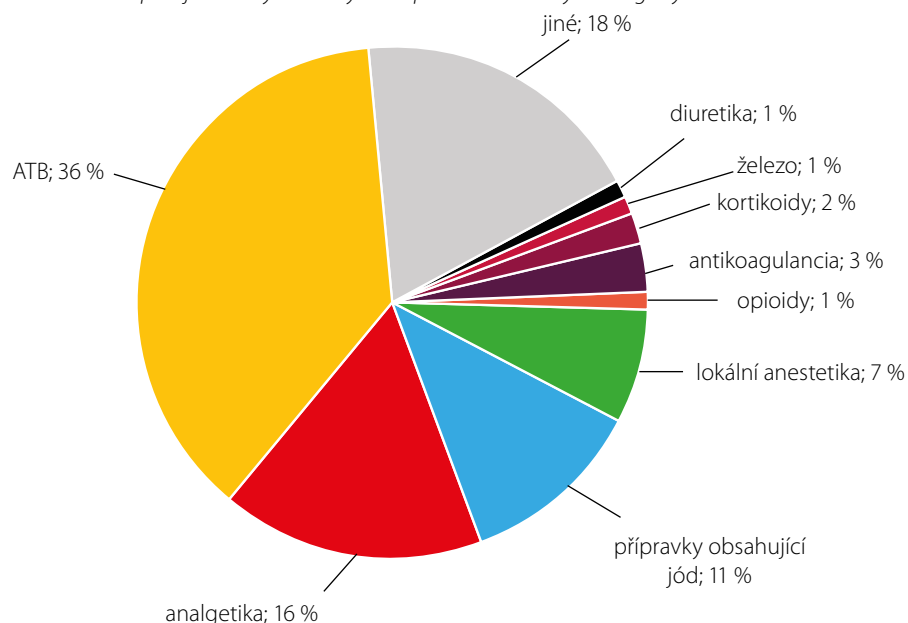
Na základě získaných popisů průběhu alergických reakcí byly identifikovány ty, u kterých se mohlo jednat o nealergické nežádoucí účinky či intoleranci léčivého přípravku.

Získané údaje byly poté statisticky vyhodnoceny s použitím popisné statistiky, Chí-kvadrát testu a Studentova t-testu.

Graf 1. Četnost postižení jednotlivých orgánových systémů jako hlavní manifestace alergické reakce



Graf 2a. Zastoupení jednotlivých lékových skupin mezi uváděnými alergickými reakcemi



Studie probíhala v rámci nepovinně volitelného předmětu Studentská vědecká odborná činnost a vyšetření pacientů probíhalo se souhlasem vedení FN Olomouc a jednotlivých klinik. Pacienti, kteří odmítli při hospitalizaci podepsat informovaný souhlas s výukovou a vědeckou činností, nebyli do studie zařazeni.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 92 pacientů s anamnézou lékové alergie z celkového počtu 433 hospitalizovaných na odděleních zařazených klinik ve dny vyšetření (21,2 %). Z celkového počtu bylo 59 žen (64 %) a 33 mužů (36 %). Průměrný věk pacientů s lékovou alergií byl 65,6 let (21–89), u žen to bylo 66,2 (21–89) a u mužů 64,6 (39–83).

Celkem bylo u 92 pacientů zjištěno 163 individuálních lékových alergií. Průměrný počet lékových alergií byl 1,8 na pacienta (1–11), v případě žen to bylo v průměru 2,0 (1–11) alergie na osobu, u mužů pak 1,3 (1–4) ($p > 0,05$). U 66,3 % pacientů byla léková alergie jedinou uváděnou alergií, ostatní pacienti měli anamnézu dalších reakcí (např. pylu, plísňe, traviny, srst).

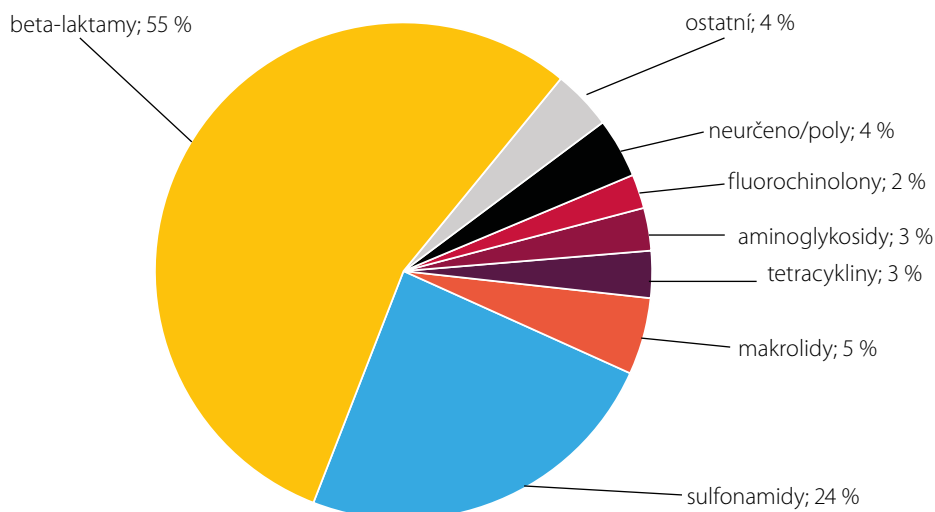
Ve 40,5 % případů (66 z 163) došlo k rozvoji příznaků do jedné hodiny od užití dávky léčiva, v 38,0 % případů (62) po více jak jedné hodině a ve zbylých případech (21,5 %; 35) nebyl pacient schopen tuto informaci poskytnout.

Ve 28,2 % udávali pacienti, že došlo k výskytu alergie po podání první dávky, v ostatních případech byla doba mezi prvním užitím léčivého přípravku a výskytem alergické reakce méně než týden (16,6 %), týden až měsíc (6,1 %), měsíc až rok (3,7 %) a delší než rok (25,8 %). V 19,6 % případů nebyli pacienti schopni dobu do výskytu alergie uvést.

Trvání alergické reakce bylo ve 12,9 % do hodiny, ve 23,9 % případů 1–7 dnů, ve 29,4 % týden až měsíc a v 9,8 % delší než měsíc. Ve 23,9 % nebyli pacienti schopni dobu trvání příznaků uvést.

V téměř polovině případů (49,7 %) nevyžadovala reakce žádnou léčbu a byla vyřešena pouze vysazením léčivého přípravku. Ve 22,1 % případů byla léčba podána, ale pacient nebyl schopen uvést jaká. V případech, kdy si pacienti léčbu pamatovali, uváděli nejčastěji antihistaminika (8,0 %), glukokortikoidy (5,5 %), bronchodilatancia (1,8 %) a adrenalin (0,6 %), případně jiné (7,4 %). V 6,7 % případů vyžadovala reakce ošetření na oddělení na urgentního příjmu a/ nebo hospitalizaci.

Graf 2b. Četnost zastoupení jednotlivých skupin antibiotik



Četnosti jednotlivých příznaků a postižení orgánových systémů jsou uvedeny v grafu č. 1, v 5 % případů uváděli pacienti, že reakce probíhala pod obrazem anafylaktického šoku.

V 81,6 % případů byla alergická reakce diagnostikována lékařem (z nich nejčastěji např. praktickým lékařem v 22,6 %, internistou v 15,8 % a alergologem v 9,0 % případů). V 17,2 % případů byla diagnóza alergické reakce na léčivý přípravek stanovena samotným pacientem. Ve dvou případech pacient tuto informaci nebyl schopen uvést. Mezi lékovými skupinami byl vyšší podíl reakcí diagnostikovaných samotným pacientem u nesteroidních antiflogistik (36,0 %) a lokálních anestetik (25,0 %). V případě nesteroidních antiflogistik byl rozdíl proti ostatním lékovým skupinám statisticky významný ($p < 0,01$).

Jen 34,8 % pacientů udávalo anamnézu provedení objektivního diagnostického testu na potvrzení alergické reakce. U pacientů, kteří udávali výskyt i jiných než lékových alergií, byla statisticky vyšší pravděpodobnost anamnézy alergologického vyšetření a absolvování objektivních diagnostických testů, 64,5 % z těchto pacientů bylo vyšetřeno oproti 19,7 % z těch, u kterých byla léková alergie jedinou alergií ($p < 0,01$). Nejčastějším udávaným testem byl kožní prick test v 35,0 % vyšetřených pacientů.

Ve 24 případech (14,7 %) udávali pacienti reexpozici léčivému přípravku nebo léčivé látce, po kterých došlo k původní reakci. V 5 z těchto 24 případů (20,8 %) lze z anamnézy usuzovat na to, že reexpozice proběhla bez reakce.

Mezi nejčastější skupiny způsobující alergie patřily antibiotika, analgetika a přípravky obsahující jód (z toho 1/3 kontrastní látky, zbytek desin-

fekce či bez udání přípravku). Graf č. 2a a shrnuje zastoupení jednotlivých lékových skupin způsobujících alergie, v grafu 2b je zobrazena četnost skupin antimikrobních léčivých látek.

U 9,8 % alergických reakcí byl zjištěn rozpor mezi zdravotnickou dokumentací a údaji získanými od pacienta. V 6 % případů pacient popíral alergii uvedenou v dokumentaci a ve 4 % chyběla alergie uváděná pacientem. Alespoň jeden rozpor mezi anamnézou získanou od pacienta a dokumentací byl zaznamenán u 14 z 92 pacientů (15,2 %).

U 30 udávaných alergií (18,4 %) autoři vyhodnotili, že se s vysokou pravděpodobností nejednalo o skutečnou alergickou reakci, ale o výskyt jiných nežádoucích účinků a intolerance léčivých přípravků.

Diskuze

Tato průřezová práce se zaměřila na četnost lékových alergií u hospitalizovaných pacientů na vybraných klinikách ve Fakultní nemocnici Olomouc a na soulad mezi informacemi uvedenými ve zdravotnické dokumentaci a podrobnou anamnézou získanou od pacienta. Naše výsledky ukazují, že prevalence lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je 21,2 %, což je v souladu s publikovanými literárními údaji 15,9 % (7,5–23,5) (9, 11). Udávaná četnost lékových alergií je nižší u obecné populace (5,9 %) a ambulantních pacientů (11,4 %) (11). Prevalence je vyšší u žen, které zároveň tvoří i větší podíl hospitalizovaných.

V případě žen byl vyšší průměrný počet lékových skupin s udávanou alergickou reakcí (2,0 vs. 1,3 u mužů), nicméně rozdíl nebyl statisticky významný. Jedna třetina pacientů s lékovou aler-

gií udávala současně přítomnost jiných alergií, např. potravinových či na plísň, traviny či srst, především potravinové alergie byly identifikovány jako rizikový faktor spojený s přítomností lékových alergií, spolu s ženským pohlavím a anamnézou atopie (12). Jedním z vlivů zvyšujících četnost diagnózy lékové alergie u pacientů s jinou přítomnou alergií je i zvýšená informovanost těchto pacientů o příznacích a průběhu alergické reakce (11, 13).

Kožní manifestace byla nejčastěji uváděným projevem alergických reakcí (41 %), což je v souladu s publikovanými daty (27,3–98,6 %) (11). Četnost anafylaktických reakcí se v literatuře uvádí mezi 2,1–10 % v závislosti na definici, v našem případě byla reakce s postižením více než jednoho orgánového systému udávána v 5 % případů.

Dle očekávání a v souladu s literárními údaji (11) byly nejčastěji uváděné lékové skupiny antibiotika (36 % všech alergií) a z nich nejčastěji betalaktamy (55 %) a kotrimoxazol (24 %), na dalším místě pak nesteroidní antiflogistika, přípravky s obsahem jódu a lokální anestetika. V případě udávaných alergií na jód se jednalo ve 33 % případů o anamnézu reakce na kontrastní látku, v ostatních případech pak šlo o reakce na desinfekční přípravky. Při odběru anamnézy je nutné pečlivě rozlišovat mezi těmito variantami, aby nedocházelo ke zbytečným kontraindikacím podání kontrastních látek u pacientů s kontaktní reakcí na desinfekční přípravky.

Klíčovou součástí studie bylo zhodnocení shody mezi zdravotnickou dokumentací a anamnézou odebranou od pacienta. U 15 % pacientů byl zjištěn rozpor mezi údaji uvedenými v dokumentaci a těmi získanými při podrobném odběru anamnézy. Ve více jak polovině těchto případů pacient popíral alergii uvedenou v dokumentaci, ve 40 % pak uváděl alergii, která nebyla v dokumentaci zaznamenána. V obou případech hrozí potenciální ohrožení zdraví pacienta, ať už podáním rizikové léčivé látky či zbytečnou nutností podání alternativních léčiv, která mohou být rizikovější z hlediska nežádoucích účinků či mohou mít nižší účinnost než léky první linie, případně mohou být nákladnější. Literární údaje uvádějí, že až 85 % podezření na lékové alergie se při objektivních testech nepotvrdí (14), v případě alergie na penicilin pak může dokonce až 97 % udávaných alergií být falešně pozitivních (15). U těchto pacientů jsou pak často volena antibiotika ze skupiny makrolidů,

flurochinolonů či glykopeptidů, která nesou vyšší riziko toxicity a vyšší náklady (4).

Uvádí se, že až 80 % dokumentace zapisované při vyšetření pacienta je zkopírováno z předchozích záznamů a jen část lékařů při odběru anamnézy ověřuje údaje uvedené v elektronickém systému (4, 16). Ač je to s ohledem na časový tlak pochopitelné, může to vést i k tomu, že údaj v anamnéze jednou uvedený již není znovu ověřen, nebo je i při pochybnostech o jeho validitě dále uváděn „pro jistotu“, případně s poznámkou „dle dokumentace“. Alergologické anamnézy jsou navíc ve velké většině případů uváděny jen velmi stručně, nejčastěji jen s uvedením názvu léčivé látky či léčivého přípravku, bez popisu průběhu reakce. To zásadně komplikuje vyhodnocení skutečného rizika a rozlišení intolerancí či nežádoucích účinků od opravdových alergií.

Jednou ze standardních metod k odhadu pravděpodobnosti souvislosti mezi expozicí léčivému přípravku a výskytem nežádoucích účinků je tzv. Naranjo skóre, které hodnotí mimo jiné časové souvislosti, přítomnost alternativních vysvětlení či potvrzení objektivními metodami (17). V případě naší populace nebylo nakonec toho skóre vyhodnoceno, protože s ohledem na časový odstup od výskytu reakcí nebylo možné většinu otázek zodpovědět a skóre se tak pro velkou většinu pacientů pohybovalo v pásmu „možné“ reakce (1–4 body). Hodnocení příčinné souvislosti tak bylo provedeno méně formálně, kdy autoři nezávisle vyhodnotili jednotlivé reakce a poté dosáhli konsensu na těch, které lze považovat za méně pravděpodobné. Příkladem byl výskyt kašle po inhibitech angiotenzin konvertujícího enzymu, nevolnost či průjem po antibioticích nebo točení hlavy bez dalších příznaků po podání lokálních anestetik. Vyhodnocení validity anamnézy při klinické indikaci v ní uvedeného léčivého přípravku musí být provedeno individuálně se zvážením možných rizik a možností monitorace pacienta (například podání cefalosporinů hospitalizovanému pacientu s uváděnou nepřesvědčivou alergií na penicilin).

V případě informací o objektivizaci přítomnosti alergie nebyli často pacienti schopni upřesnit, na kterou alergii byl případný test proveden. Vzhledem k tomu, že četnost testů byla vyšší u pacientů s vícečetnými reakcemi zahrnujícími i alergie nelékové, lze odhadnout, že objektivní testy byly prováděny spíše na přítomnost potravinových či pylových alergií. To je v souladu s publikovanou literaturou, dle které je jen malé procento lékových alergií ověřeno

objektivním testem (13). Situaci nadále komplikuje skutečnost, že pozitivní a negativní prediktivní hodnota alergologických testů nemusí být dostatečná, jejich použití není standardizováno (9, 18). Mezi dostupné metody objektivizace alergických reakcí patří především alergologem provedené kožní testy zahrnující i intradermální techniku, laboratorní testy (při anafylaxi akutní hladina tryptázy a s odstupem stanovení specifických IgE a/nebo testu aktivace bazofilů) a v neposlední řadě provokační testy k vyvolání alergie u pacientů s nízkým rizikem skutečné alergie, v praxi nejčastěji prováděné u penicilinových antibiotik a lokálních anestetik. Seznam českých pracovišť věnujících se diagnostice lékových alergií je možné najít na stránkách České společnosti alergologie a klinické imunologie (<https://www.csaki.cz/lekove-alergie>).

Omezením prezentované studie je zahrnutí pouze některých klinik nemocnice a někdy velmi dlouhý časový odstup od proběhlé reakce neumožňující získání odpovědi na všechny dotazy. Silnou stránkou je opravdu podrobný popis udávaných alergií u velké většiny pacientů, v rámci limitací zmíněných výše, který umožňuje vyhodnocení závažnosti a pravděpodobné validity anamnézy lépe než informace běžně uváděné v dokumentaci. Bohužel nebylo v možnostech této studie u pacientů provádět objektivní vyšetření na přítomnost alergické reakce – vyhodnocení pravděpodobně falešně pozitivních anamnéz bylo tedy možné provést jen orientačně na základě podrobného popisu klinického obrazu.

Výsledky ilustrují důležitost kvalitního opakování odběru alergologické anamnézy a jejího záznamu v dokumentaci tak, aby bylo možné při léčbě pacienta kvalifikovaně volit optimální farmakoterapii.

Závěr

Prevalence amnesticky udávaných lékových alergií mezi hospitalizovanými pacienty je vysoká. Kvalita alergologické anamnézy se zaměřením na léky je klíčová pro bezpečnou a racionální terapii. Objektivizace přítomnosti lékové alergie je prováděna jen v ojedinělých případech a není standardní součástí diagnostického postupu. Omezení výskytu falešně pozitivních či negativních anamnéz může zlepšit kvalitu péče snížením nutnosti používání léků druhé linie.

*Kateřina Pospíšilíková a Veronika Glumbíková se na přípravě textu podílely stejným dílem.
Podpořeno grantem AZV 17-31540A*

LITERATURA

1. Braunová J. Léková alergie. *Interní Med*, 2002; (4)7: 344–346.
2. Jarvis D, Burney P. The epidemiology of allergic disease. *BMJ*, 1998; (316)7131: 607–610.
3. Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 2014; (69)4: 420–437.
4. Sastre J, Manso L, Sanchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; (129)2: 566–567.
5. Lee CE, et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients: Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch. Intern. Med.*, 2000; (160)18: 2819–2822.
6. Lutonski DM, LaFollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic Allergies in the Medical Record: Effect on Drug Selection and Assessment of Validity, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 01-Nov-2008. <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.28.11.1348> (accessed Jul. 10, 2019)
7. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; (1)4: 305–310.
8. Zambonino MA, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2014; (25)1: 80–87.
9. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2005; (5)4: 309–316.
10. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*, 1999; (54)9: 999–1003.
11. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.*, 2017; 119(4): 362–373.e2.
12. Tamayo E, et al. Self-reported drug allergies and the diagnostic work-up in the surgical population. *J. Eval. Clin. Pract.*, 2010; (16)5: 902–904.
13. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Celik GE, Gönüllü I, Misirligil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2011; (20)2: 154–161.
14. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin. Exp. Allergy J. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, 2012; 42(1): 123–130.
15. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015, *Postgrad. Med.*, 2016; (128)6: 557–562.
16. Panagioti M, et al. Association Between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Intern. Med.*, 2018; (178)10: 1317–1330.
17. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; (30)2: 239–245.
18. Garvey LH, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. *Br. J. Anaesth.*, 2019; (123)1: e126–e134.

Lokální anestetika v zubním lékařství

Vladimír Ščigel

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Stomatologická klinika, Praha

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Privátní zubní praxe, Praha

Lokální anestetika představují nejpoužívanější skupinu léčiv ve stomatologii. Předkládaná práce poskytuje stručný přehled aktuálně dostupných přípravků.

Klíčová slova: lokální anestetika, artikain, lidokain, trimekain, mepivakain, bupivakain, toxicita.

Local anesthetics in dentistry

Local anesthetics represent the most frequent group of drugs used in dentistry. This article provides a brief overview of contemporary available agents.

Key words: local anesthetics, articaine, lidocaine, trimecaine, mepivacaine, bupivacaine, toxicity.

Úvod

Místní znecitlivění dnes představuje zcela neodmyslitelný základ pro bezbolestné ošetření ve stomatologii. Lokální anestetika tak tvoří páteří skupinu farmak nejčastěji používaných v zubní praxi. Jsou považována za jedny z nejbezpečnějších léčiv (pokud jsou používána správně) a jsou nezbytnou součástí řešení peroperační i pooperační bolesti.

Z historie

Od prvního injekčního použití lokálního anestetika (LA) Dr. Halstedem ke znecitlivění dolní čelisti uplynulo již více než sto třicet let, kdy byl v roce 1885 poprvé aplikován kokain k ovlivnění nervus alveolaris inferior. Tím se otevřela nová éra řešení bolesti, a to nejenom v zubním lékařství. Avšak zásadním milníkem se pro lokální anestezii jako metodu volby stal rok 1905 s uvedením **prokainu** do klinické praxe (2% roztok s adrenalinem v ředění 1 : 50 000). Jeho původní název Novocain se stal záhy široce známým synonymem pro místní znecitlivění při zubním ošetření. Na dalších více než čtyřicet let se stal tento

amino-ester, dodnes mnohými označovaný jako „zlatý standard“, spolu s dalšími jemu chemicky příbuznými léčivy (především propoxykainem a tetrakainem) zcela nejpoužívanějším LA. V roce 1948 pak švédská firma Astra Pharmaceuticals přichází na trh s chemicky zcela odlišným novým typem LA ze skupiny **amino-amidů – lidokainem**. Ve srovnání s prokainem, který se velmi rychle vstřebával, účinkoval krátce a vedl i k řadě alergických reakcí, měl lidokain mnohem lepší klinické i farmakologické vlastnosti. Od prokainu se sice lišil asi dvakrát vyšší toxicitou, ale i tak se na dalších několik desetiletí stal jakýmsi standardem v lokální anestezii. Ze stejné chemické skupiny amino-amidů byly postupně syntetizovány i další přípravky – **mepivakain** (1960), **prilokain** (1965), **bupivakain** (1972) a **etidokain** (1976), které se uplatňovaly především ve všeobecné medicíně a stomatologie si postupně mnohé z nich také oblíbila. Amino-amidy tak téměř vytlačily z používání „prokainovou řadu“ amino-esterů, přesto i v současnosti se k této původní skupině někteří výrobci vrací a jsme tak svědky jisté renesance „starých anestetik“.

Zcela novou etapu v rozvoji lokální anestezie pak zahájil v roce 1976 do praxe zavedený **artikain** (původně označovaný jako carticain). Jeho odlišná chemická struktura náležející do skupiny **amido-amidů** a zcela výjimečné farmakologické vlastnosti z něj do dnešní doby vytvořila léčivo, které je nikoli v nadsázce často označováno jako „platinový standard“. Již koncem uplynulého milénia se stal artikain nejrozšířenějším LA na starém kontinentu a svoji pozici si dosud uchovává. Ve Spojených státech byl schválen do praxe až v roce 2000, v Austrálii v roce 2005, kde se stal téměř okamžitě nejoblíbenějším LA (1, 2).

Lokální anestetika v současné praxi

Injekčně podávaná LA mají za úkol inhibovat vedení nervového vzruchu reverzibilní bloádou sodno-draselné pumpy při propagaci akčního potenciálu. Pro dentální účely se k roztokům LA přidávají vazokonstrikční přísady. Nejpoužívanějším LA v současné stomatologické praxi je artikain, který jako jediný dostupný přípravek na našem trhu obsahuje i vazokonstrikční přísadu adrenali-

nu. K dispozici jsou pak ještě lidokain, mepivakain a bupivakain. Již mimo klinický význam je prokain.

Artikain

Artikain představuje jediné LA, které obsahuje thiofenový kruh se zabudovanou molekulou síry a ten je také zodpovědný za vysokou liposolibilitu umožňující rychlý nástup účinku. Jeho chemickou strukturu navíc charakterizuje přítomnost amidové i esterové vazby. Tato skutečnost má veliký význam pro jeho metabolismus, který nastává již v krevním oběhu štěpením esterové vazby plazmatickou pseudocholinesterázou, teprve potom pokračuje v játrech konverzí na inaktivní metabolit kyselinu artikainovou. I díky tomu je jeho index toxicity nižší než u prokainu – svého času označovaného jako zlatý standard s indexem 1 pro srovnávání toxicity s ostatními LA – a udává se v rozmezí 0,6–0,8 (3). Pro vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny – asi 95 % – je také dostatečně dlouhý jeho klinický lokálně-anestetický účinek. Artikain a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami, pouze 5–10 % artikainu je vyloučeno v nezměněné formě (4).

V klinické praxi je artikain používán ve 4% koncentraci, která se v minulosti stala i terčem kritiky a spekulací ohledně jeho potenciální neurotoxicity způsobující nechirurgicky vzniklé parestie v oblasti nervus lingualis a nervus alveolaris inferior. Bylo však opakovaně dokázáno, že k podobným úvahám není důvod (5, 6).

Na rozdíl od zámoří je v Evropě platné rozdílné dávkování artikainu u dětí (5 mg/kg) a u dospělých (7 mg/kg).

Lidokain

Představuje historicky první LA amidového (acetanilidového) typu a od konce 40. let minulého století se stal nejrozšířenějším přípravkem používaným nejenom k místnímu znecitlivění, ale i jako antiarytmikum v kardiologii. V současné době je pro zubní praxi v ČR dostupný pouze ve 2% koncentraci bez přísady adrenalinu a používá se ojediněle. Patří mezi nejbezpečnější léčiva indiko-

vaná u gravidních pacientek a u dětí mladších 4 let. Vykazuje rovněž jenom výjimečně alergické reakce.

Nejvýznamnější pozici ve stomatologii zastává lidokain jako povrchově účinné LA, a to jak ve formě spreje (zpravidla baze o koncentraci kolem 10 %), tak i ve formě gelů – v zahraničí dostupných ve formě komerčních přípravků, u nás připravitelů magistraliter jako IPLP.

Lidokainu chemicky i klinickými charakteristikami velmi blízkým léčivem je pak československá originalita trimekain. V zubní praxi se v injekční podobě podobně jako prokain již nevyužívá, podobně jako lidokain se dá použít na přípravu gelu ke znecitlivění sliznice (tab. 1) (7).

Mepivakain

Mepivakain je LA acetanilidové řady, které se ve stomatologii nejvíce využívá pro svůj rychlý nástup účinku a dobrý průnik měkkými i tvrdými tkáněmi. Vyznačuje se vlastním velmi slabým vazokonstrikčním efektem, který není způsoben ovlivněním α_1 receptorů a umožňuje tak jeho použití i bez přísady adrenalinu. Roztok 3% mepivakainu bez dalších přísad je jednou z volby u pacientů s alergickou anamnézou na LA. Zanedbatelné ovlivnění kardiovaskulárního a respiračního systému při terapeutických dávkách předurčuje jeho použití při ošetřování pacientů se zdravotními riziky (8). V ČR je dosud registrován, ale dočasně nedostupný.

Bupivakain

O bupivakainu se všeobecně ví, že bývá označován za anestetikum volby u polyvalentních alergií. Jeho běžné užívání v dentální praxi je však velice omezené. Nekomfortní balení ve velkých ampulích, pomalý nástup účinku i vyšší cena limituje jeho zařazení do každodenní praxe. Je charakterizován relativně vysokou toxicitou (vůči prokainu je to 8) a svým prolongovaným účinkem může být především u dětí a jiných obtížně spolupracujících klientů příčinou mutilace z přikusování měkkých tkání. Jednou z jeho indikací je prodloužení pooperační anestezie/analgezie po náročnějších chirurgických výkonech v ústní dutině (7).

Toxické účinky

Systémové toxické účinky lokálních anestetik, někdy v literatuře označované jako LAST (local anesthetic systemic toxicity), se při zachování všech pravidel pro jejich bezpečné použití vyskytují jen ojediněle. Vyšší obezřetnost

je nutná u malých dětí, kde je potřeba rozsáhlejší sanace chrupu v několika kvadrantech, kterou navíc provádí méně zkušený lékař a použije některé z potenciálně toxičtějších LA – např. mepivakain. Přetěžujícím faktorem může být pak i nespupracující pacient, který brečí, zatíná břišní svaly a vytváří přetlak krve v obličejové – jina i bez toho dobře prokrvené – oblasti. Rychlá a pod tlakem provedená aplikace LA v maxilární oblasti může tak vést k rychlé penetraci léčiva přes relativně tenkou hranici mezi splachnokraniem a neurokraniem do CNS. Primárně depresorický efekt LA na CNS se nejprve projevuje útlumem inhibičních okruhů, kdy převažuje motorické aktivity může vést ke křečovým projevům. Pokud k nim dojde, jejich trvání několik desítek sekund (nejčastěji kolem 30 s až max. 90 s), kdy ke zklidnění dojde především díky redistribuci krve. Jde o nejčastěji se vyskytující projev toxické reakce z relativního předávkování, která ve svém důsledku nebývá život ohrožující. K absolutnímu předávkování, které může mít i fatální důsledky, dochází vzácně, a to výlučně při nedodržení doporučeného dávkování přípravku a jeho výraznému překročení. Proto především v pedostomatologické praxi se důrazně doporučuje vypočítat si maximální množství LA pro ošetření podle hmotnosti dětského klienta (9).

Přísady dentálních lokálních anestetik

Přípravky LA pro stomatologické účely jsou specifické tím, že se používají v silně prokrvených oblastech, a proto je jednou z nejčastějších přísad vazokonstrikční látka. Pro její stabilizaci je nutný přídavek dalšího činidla, které zabraňuje jejímu rozkladu – tzv. stabilizátor. V menší míře se pak uplatňují či uplatňovaly ještě další přísady.

Vasokonstriktory

Schopnost vazokonstrikce po podání LA zajišťuje nejenom jeho dostatečnou anestetickou účinnost v místě deponování, ale i omezení jeho vstřebávání do systémové cirkulace. Dentální LA jsou totiž jednou z mála skupin léčiv, u kterých není snaha dosahovat cílených plazmatických koncentrací. Tím se zabraňuje i možným toxickým účinkům. Vasokonstriktor pak i zpřehledňuje operační pole.

Nejčastěji používanou látkou je adrenalin. Přidává se k LA zpravidla ve dvou koncentracích – nepoužívanější je ředění 1 : 200 000,

Tab. 1. Magistraliter receptura k přípravě 2 % lokálně anestetického hydrogelu s obsahem trimekainu

Rp.	
Trimecaini hydrochlor.	2,0
Hypromellosi (z. v. 17350)	1,8
Glyceroli 85%	8,0
Aq. conserv.	ad 100,0
M. f. gel.	

kteří představuje obsah 0,005 mg adrenalinu v 1 ml roztoku LA. V klinice se toto ředění někdy označuje jako „kardiální“, protože je vhodné pro rizikové pacienty postižené onemocněním kardiovaskulárního aparátu. Kompenzovaný kardiak by neměl při ošetření dostat více než 0,04 mg adrenalinu. Zmíněná maximální dávka je tak obsažena v 8 ml anestetika s adrenalinem 1 : 200 000.

Silnější koncentraci adrenalinu pak představují roztoky LA s obsahem 0,01 mg adrenalinu v 1 ml a jsou označovány jako forte či přímo s vyznačenou koncentrací 1 : 100 000. Jsou určeny především pro celkově zdravé jedince a pro déletrvající či náročnější výkony.

Stabilizátory a konzervancia

V každém přípravku LA, který obsahuje adrenalin, je obsažen antioxidant disulfit sodný či draselný. Má funkci stabilizátoru adrenalinu, který je jinak velmi nestálou látkou v jiném, než kyselém prostředí. Disulfity jsou někdy předmětem diskuzí o jejich schopnostech vyvolat alergickou reakci či astmatický záchvat. Tyto reakce však bývají vzácné, podobné látky se totiž běžně vyskytují v mnoha potravinách, na kterých jsou označeny kódy E221–227.

Některé přípravky s LA obsahují i přísadu EDTA (sůl kyseliny etylen-diamino-tetra-octové). Má za úkol jako významný chelátátor v ampulce LA vychytávat ionty kovů, které se mohou v určité fázi výroby uvolňovat ze skla či pryžových uzávěrů.

Jde o látku se širokým využitím nejen v medicíně a kosmetice, ale opět i v potravinářství včetně pitné vody. V přípravcích s LA (např. Septanest) je EDTA řádově ve stovkách mikrogramů a podobně jako sulfity či disulfity nepředstavuje vážnější riziko (10).

Konzervační látky typu parabenů dnes již nadále nejsou součástí obsahu ampulky s LA.

Novinky v lokální anestezii

Vyvíjejí se nové formy LA pro povrchovou lokální aplikaci v rámci rozvoje nanotechnologií a nových hydrogelů. Snahou je vytvořit podobný systém jako je EMLA (eutektická směs lokálních anestetik) obsahující lidokain a prilokain určený přednostně pro dermatologii (11).

Injekční roztoky LA se dočkaly také uvedení svého antagonisty na dentální trh. V USA je již v klinické praxi schválen fentolamin mesylát (přípravek Ora-Verse) jako látka, která umožňuje zkrátit postanestetickou fázi, především často nepříjemně vnímané znecitlivění měkkých tkání (12). Nejedná se tak o antagonistu v pravém slova smyslu, který by působil např. mechanismem kompetitivní inhibice.

Dochází i k určité renesanci staronových přípravků, jakým je např. tetrakain. V kombinaci s oxymetazolinem je dnes k dispozici ve formě spreje jako alternativa k injekčnímu podání (v USA registrovaný pod názvem Kovanaze). Lze jej použít pouze v anatomicky omezené oblasti horní čelisti přibližně mezi prvními premoláry, kde po intranazálním podání vy-

Obr. 1. Vibrační anestezie



volá pulpální anestezii, nikoli však znecitlivění měkkých tkání (13).

V dětském zubním lékařství nachází své místo i vibrační anestezie, která se dosud považuje za určitý důkaz platnosti Melzackovy-Wallových vratkové teorie. Využívá se poznatku, že povrchovou vibrační stimulací nervových vláken Aβ vedoucích nenociceptivní podráždění (např. tlaky) dochází k blokaci vedení bolesti jak pomalými nemyelinizovanými C-vláčky, tak i rychlými myelinizovanými Aδ vlákny (např. při pulpitidě). U precitlivělých pacientů může jít o vhodné doplnění či úplnou náhradu povrchového znecitlivění (14) (obr. 1).

Závěr

Lokální anestetika v současné stomatologické praxi představují bezpečnou a účinnou paletu léčiv, která umožňují bezbolestné a komfortní ošetření chrupu u širokého spektra pacientů i s ohledem na jejich celkový zdravotní stav.

LITERATURA

1. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local and Regional Anesthesia* 2012; 5: 23–33.
2. Malamed SF, Gagon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 635–642.
3. Malamed SF, Gagon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 177–185.
4. Hillerup S, Jensen R, Ersbol BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 531–539.
5. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anaesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995; 61: 319–330.
6. Pogrel MA. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks – an update to include articaine. *CDA Journal* 2007; 35(4): 271–273.
7. Ščigel V. Lokální anestezie v praxi zubního lékaře. Praha: Quintessenz, 2. vyd., 2011, 248 s.
7. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. Praha: Česká stomatologická komora, 2. vyd., 2013, s. 172.
8. Ščigel V. Mepivacainum. *Remedia* 1997; 7(4): 210–212.
9. Freeman D. Seeking the final word on LAST. *Anesthesiology news* 2010; 36: 6.
10. Russo PAJ, Banovic T, Wiese MD, et al. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radiopaque contrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; March/April: 225–229.
11. Ribeiro LN, Franz-Montan M, Breitkreutz MC, et al. Nano-hybrid hydrogels designed for transbuccal anesthesia. *International Journal of Nanomedicine* 2018; 13: 6453–6463.
12. Hersh EV, Moore PA, Papas AS, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(8): 1080–1093.
13. Hersh EV, Pinto A, Saraghi M, et al. Double-masked, randomized, placebo controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of intranasal K305 (3% tetracaine plus 0,05% oxymetazoline) in anesthetizing maxillary teeth. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(4): 278–287.
14. Nanitsos E, Vartuli R, Forte A, et al. The effect of vibration on pain during local anesthesia injections. *Australian Dental Journal* 2009; 54: 94–100.

Nová možnost lokální anestezie v zubním lékařství

Jakub Kania^{1,2}, Rostislav Večeřa¹, Dominik Berka¹

¹Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Zubní chirurgie a Slezská nemocnice v Opavě

Tento přehledový článek má za cíl informovat o relativně nové zajímavé alternativě lokální anestezie v zubním lékařství. Jedná se o metodu názální aplikace spreje, který obsahuje lokální anestetikum tetrakain v kombinaci s vasokonstriktorem oxymetazolinem. Stručně jsou zde popsány obě účinné látky a zejména hlavní výhody a nevýhody této nové aplikační formy s důrazem na její praktické využití.

Klíčová slova: lokální anestezie, zubní lékařství, tetrakain, oxymetazolin.

New method of local anesthesia in dentistry

The aim of this review is to inform about a relatively new interesting alternative of local anesthesia in dentistry. This method is based on nasal application of spray containing local anesthetic tetracain combined with vasoconstrictor oxymetazolin. This review briefly describes both active ingredients and especially mentions major advantages and disadvantages of this new application form accenting its practical use.

Key words: local anesthesia, dentistry, tetracain, oxymetazolin.

Úvod

Lokální anestetika jsou v zubním lékařství využívána již několik desetiletí. Pacientovi použití lokálního anestetika zajistí bezbolestné ošetření, zubnímu lékaři komfort a klid na práci. Povrchová aplikace lokálních anestetik na sliznici dutiny ústní nemá zpravidla dostatečnou hloubku účinku a lze ji využít pouze k drobným výkonům na měkkých tkáních. Proto je v současné době většina lokálních anestetik používaných v zubním lékařství určena k injekční aplikaci. Pro řadu pacientů je však i samotný vpich při injekci bolestivou záležitostí, a to zejména při aplikaci v oblasti tvrdého patra. Jako slibná alternativa k injekční anestezii se jeví přípravek Kovanaze, který je určen pro nazální slizniční aplikaci a kombinuje v sobě s výhodou látky tetrakain a oxymetazolin.

Tetrakain

Tetrakain, je lokální anestetikum patří do skupiny aminoesterů. Jedná se o velice potentní látku, která se vyznačuje pomalým nástupem a středním až dlouhým trváním anestetického účinku. Chemicky se jedná o 2-dimethylaminoethyl-4butylaminobenzoát, tedy derivát kyseliny paraaminobenzoové (PABA).

Mechanismus účinku

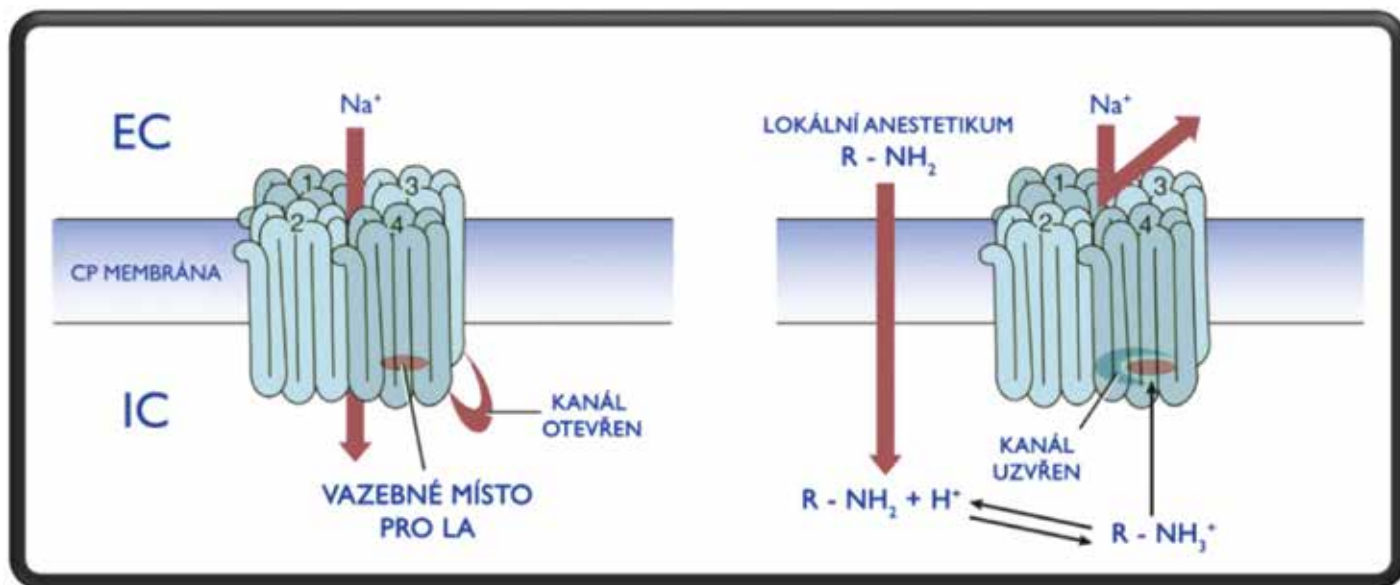
Mechanismem účinku je, stejně jako u ostatních esterových lokálních anestetik, reverzibilní blokáda sodíkového kanálu přes vazebné místo na vnitřní straně cytoplazmatické membrány neuronu. Zablokováním těchto kanálů ztrácí neuron schopnost depolarizace a snižuje se schopnost neuronu vést vzruchy. Vzhledem k prokainu, který se

v literatuře u lokálních anestetik využívá jako modelová látka, je účinek tetrakainu asi 10x silnější, to stejné však platí pro jeho toxicitu. V souvislosti právě s jeho toxicitou byl v jedné studii u zvířecích modelů po opakované spinální aplikaci pozorován vznik syndromu cauda equina. Jak můžeme vidět v tabulce 1, je právě toxicita jedním z největších problémů v rutinním používání tetrakainu a měl by na ni být brán ohled (1, 2). Metabolismus tetrakainu probíhá přímo v krevní plasmě, a to prostřednictvím esteráz. Tetrakain se jejich působením mění na svůj hlavní metabolit para-butylaminobenzoovou kyselinu (PBBA), která je primárně vylučována ledvinami.

Klinické využití

Vzhledem ke své vysoké liposolubilitě má tetrakain význam zejména v dermatologii, kde

Obr. 1. Schematické znázornění uzávěru sodíkového kanálu



se využívá jeho topického analgetického účinku v kombinaci s lidokainem (3). V zubním lékařství stál doposud, vzhledem k relativně vyšší toxicitě, ve stínu mnohem užívanějších lokálních anestetik, jako jsou injekční artikain, mepivakain nebo právě slizniční anestetikum lidokain. V současné době je v ČR tetrakain k dispozici pouze jako surovina k přípravě IPLP a jako součást volně prodejného léčivého přípravku Drill určeného k potlačení bolesti v krku (4).

Oxymetazolin

Oxymetazolin je přímo působící alfasympatomimetikum, které při lokální aplikaci působí na cévy nosní sliznice. Zde vyvolává lokální vazokonstrikční účinek s dekongescí zduřelé sliznice a uvolňuje tak průchodnost paranazálních dutin a Eustachovy trubice. Rutinně je užíván zejména v ORL medicíně k terapii rhinitidy infekčního i alergického původu. Účinek nastupuje během několika minut a může trvat až 12 hodin (biologický poločas až 35 hodin). Při intranazální aplikaci nebyly zaznamenány žádné klinicky významné systémové účinky. Při systémovém perorálním podání (dvojitě zaslepená studie) se ukázaly první nespecifické ECG změny až po užití 1,8 mg oxymetazolin-hydrochloridu (což odpovídá 3,6 ml roztoku s koncentrací 0,05 %). Mezi relativně časté nežádoucí účinky můžeme zařadit pálení a suchost nosní sliznice, kýchání a epistaxi po odeznění vazokonstrik-

Tab. 1. Srovnání farmakologických charakteristik nejčastějších lokálních anestetik

	Relativní toxicita	Nástup (min)	Používaná koncentrace (%)	Anestetický poločas	Povrchové působení	DMS (mg)
Prokain	1	6–10	2–4	15–30 min	Ne	400
Lidokain	2	2–3	2	90 min	Ano	300
Mepivakain	1,5–2	1,5–2	2–3	90 min	Ne	300
Bupivakain	8	6–10	0,5	75 min	Ano	90
Tetrakain	10	10	0,15–2	45 min	Ano	20
Artikain	0,6–0,8	1–2	4	75 min	Ne	500

ního účinku (5). Oxymetazolin je vylučován ledvinami, a to převážně tubulární sekrecí (6).

Kontraindikace

Jako prakticky u každé léčivé látky, je kontraindikováno použití oxymetazolinu při prokázané hypersenzitivitě na léčivou látku, nebo kteroukoli pomocnou látku. Obecně by se pak oxymetazolin neměl užívat u pacientů s rizikem hypertenze (např. těžká kardiovaskulární onemocnění, glaukom, feochromocytom, hyperthyreóza a diabetes mellitus).

Lékové interakce

Z lékových interakcí je potřeba zmínit synergismus s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), proto se s IMAO nesmí používat, a to ani následující dva týdny po jejich vysazení (zvýšené riziko hypertenze); také se nesmí používat s tricyklickými antidepresivy (riziko hypertenze a srdečních arytmií). Dále je potřeba vyvarovat se použití v kombinaci s antiparkinsoniky (např. bromokriptin), která může vyvolat zvýšenou kardiovaskulární toxicitu. Na podkladě antagonismu oxymetazolin inhibuje účinek betablokátorů i dalších antihypertenziv

(např. methyldopy, betanidinu), proto by se ani s těmito léčivy neměl vzájemně kombinovat (5).

Historie intranazálního užití lokálních anestetik

Nápad využití lokálních anestetik v intranazální formě není v medicíně ničím novým. Při ORL operacích a před intranazální intubací byl v minulosti jako anestetikum/vazokonstriktor hojně využíván kokain (7). Ten byl však koncem minulého století vytlačen kombinací lidokainu s xylometazolinem nebo oxymetazolinem, zejména z důvodu snížení rizika zneužívání lékařského kokainu a vzniku závislosti. Tato náhrada byla v těchto indikacích z hlediska anestetického i vazokonstrikčního s kokainem zcela srovnatelná (8, 9). Právě lidokain se pak začal využívat také v zubním lékařství a má v něm své místo dodnes. Využívá se zejména k topické anestezii ústní sliznice při drobných parodontologických zákrocích nebo před aplikací injekční lokální anestezie. Pokusy o využití lidokainu, jakožto intranazálního lokálního anestetika v dentální medicíně, narazily na jeho nedostatečně hluboký anestetický účinek na pulpní tkáň – tato aplikační forma se tedy u lidokainu neujala. Druhým hojně využíva-

ným topickým anestetikem se stal právě již výše zmíněný tetrakain. Stále se však využíval zejména v ORL. Zkoumání možnosti využití tetrakainu také v zubním lékařství je záležitostí až poslední dekády. Byly provedeny četné výzkumy a zdá se, že nejlepších výsledků je dosaženo právě při kombinaci tetrakainu s oxymetazolinem (11, 12, 13).

Intranazální kombinace tetrakainu s oxymetazolinem

Průkopníkem v oblasti intranazálních anestetik v zubním lékařství je přípravek Kovanaze. Registrován byl u FDA teprve v roce 2016, jedná se tedy o poměrně novou formu anestetika. V současné době je k dispozici pouze v USA, v Evropě dosud podobná forma k dispozici bohužel není.

Hlavní účinnou látkou je tetrakain v kombinaci s oxymetazolinem, obojí ve formě hydrochloridu. Jde o vodní suspenzi ve formě spreje, který je určen k nazální aplikaci. Použití je možné u dospělých pacientů i u dětí nad 40 kg. Největší předností tohoto přípravku je jednoznačně aplikační forma v podobě nazálního spreje. Díky tomu je s výhodou použitelný u dětí i anxiózních pacientů. Vzhledem k nazální aplikaci je však jasné, že přípravek je možno použít pouze v horní čelisti a sice v rozsahu horních premolárů (tedy zubů 15–25) (6).

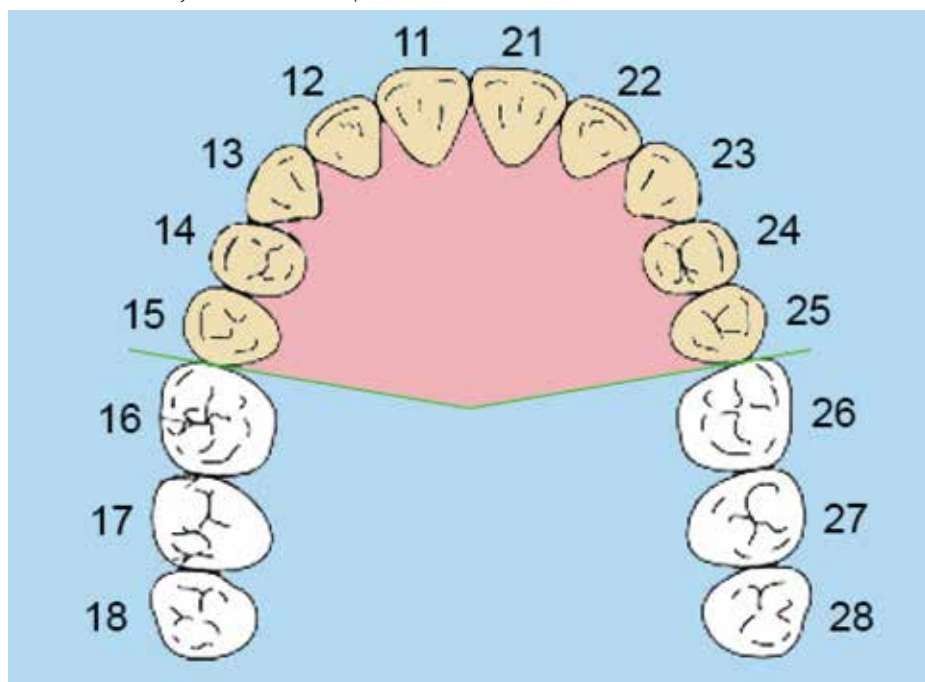
Aplikační forma a metabolismus

Aplikační forma je jednoznačně největší předností Kovanaze. Sprej se aplikuje vždy do nosní dírký na straně ošetřovaného zubu. Každá dávka má objem 0,2 ml a obsahuje 6 mg tetrakain hydrochloridu a 0,1 mg oxymetazolin hydrochloridu.

Jak u dospělých, tak u dětí je doporučeno použít 2 dávky spreje v intervalu 4–5 minut, u dospělých je poté možno přidat ještě jednu dávku po 10 minutách, pokud není anestetický účinek dostatečný. Nástup znecitlivění trvá zhruba 10 minut a je tedy pomalejší v porovnání s injekční anestezí. To, že se však vyhneme nepříjemnému vpichu jehly, pomalejší nástup účinku jistě převáží. Poté co anestetický účinek nastoupí, je oblast znecitlivěná po dobu zhruba 45 minut. To je dostatečné pro provedení běžného stomatologického ošetření lokalizovaného na jeden zub.

Oxymetazolin nepodléhá metabolismu a v nezměněné podobě je vylučován ledvinami -

Obr. 2. Anestetický rozsah tetrakainu podaného intranazálně



clearance 66,4 L/h. Tetrakain je ihned po aplikaci metabolizován přímo v plasmě pomocí esteráz na PBBA a tento metabolit je poté rovněž vyloučen ledvinami do moči - clearance 16,7 L/h (14).

Anestetický účinek

Intranazální aplikační forma umožňuje anestezii v rozsahu řezáků, špičáků a premolárů horní čelisti. Nevýhodou je však omezení anestetického účinku pouze na zubní dřev. Vzhledem k tomu, že se jedná o prakticky výhradně pulpální anestezii, nedochází k hlubokému znecitlivění okolních měkkých tkání, zejména dásně, ani periodontia. Kvůli tomu je použití omezené pouze na konzervační terapii, tedy zhotovení výplně a případně maximálně ošetření kořenových kanálků. I hloubka pulpálního znecitlivění je však vzhledem k současným studiím minimálně diskutabilní (15).

Kontraindikace a nežádoucí účinky

Hlavním nežádoucím účinkem Kovanaze může být zvýšení krevního tlaku u pacientů s hypertenzí nebo dekompenzovaným onemocněním štítné žlázy. Pokud aplikujeme maximální denní dávku u zdravého pacienta, dochází k mírnému snížení srdeční frekvence, změny tlaku však nejsou patrné. Při aplikaci dvojnásobné maximální denní dávky u zdravých pacientů

dochází k výraznějšímu snížení srdeční frekvence a signifikantnímu nárůstu diastolického tlaku (16). Dalším nepříjemným nežádoucím účinkem je vznik epistaxe u predisponovaných pacientů.

Přípravek by rovněž neměl být používán u pacientů s rizikem vzniku kongenitální i idiopatické methemoglobinemie. Ze stejného důvodu by měl být užíván s jistou opatrností u pacientů užívajících sulfonamidy, acetaminofen, benzokain a další látky zvyšující riziko vzniku methemoglobinemie. Závažnou a život ohrožující komplikací může být rovněž vznik anafylaktické reakce, a to při precitlivělosti na kteroukoli složku přípravku. Při předávkování oxymetazolinem je popsáno celé spektrum nežádoucích účinků od pocitu neklidu a pálení na hrudi, přes arytmiie a změny krevního tlaku až po infarkt myokardu (6).

Závěr

Vzhledem k omezení účinku pouze na pulpální tkáň je indikační šíře kombinace tetrakainu s oxymetazolinem značně omezena prakticky jen na výplně a případně nekomplikovanou endodoncii. V těchto případech je však tento přípravek jednoznačně zajímavou alternativou ke klasické injekční anestezii, a to zejména u dětí a anxiózních pacientů.

LITERATURA

1. Hemmings HC Jr., Egan TD. Pharmacology and physiology for anesthesia. 2nd ed. Elsevier 2018.

2. Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 7th ed. Elsevier 2016.

3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Tetracaine, CID=5411, <https://pubchem>.

ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracaine (accessed on July 23, 2019).

4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 20190405]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0057655](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0057655)
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 20190625]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0216273](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0216273)
6. Kovanaze clinical pharmacology review, Dostupné na [www: https://www.fda.gov/media/98992/download](https://www.fda.gov/media/98992/download)
7. Feehan HF, Mancusi UA. The use of cocaine as a topical anesthetic in nasal surgery. A survey report. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Jan; 57(1): 62–65.
8. Campbell JP, Campbell CD, Warren DW, et al. Comparison of the Vasoconstrictive and Anesthetic Effects of Intranasally Applied Cocaine vs. Xylometazoline/Lidocaine Solution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Nov; 107(5): 697–700.
9. Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS. A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Oct; 109(4): 653–659.
10. Noorily AD, Otto RA, Noorily SH. Intranasal Anesthetic Effects of Lidocaine and Tetracaine Compared. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Oct; 113(4): 370–374.
11. Ciancio SG, Marberger AD, Ayoub F, et al. Comparison of 3 intranasal mists for anesthetizing maxillary teeth in adults. *J Am Dent Assoc.* 2016 May; 147(5): 339–347.
12. Saraghi M, Hersh EV. Intranasal tetracaine and oxymetazoline spray for maxillary local anesthesia without injections. *Gen Dent.* 2017 Mar-Apr; 65(2): 16–19.

13. Hersh EV, Saraghi M, Moore PA. Intranasal tetracaine and oxymetazoline: a newly approved drug formulation that provides maxillary dental anesthesia without needles. *Curr Med Res Opin.* 2016 Nov; 32(11): 1919–1925.

14. Cacek AT, Gobburu JV, Gopalakrishnan M. Population Pharmacokinetics of an Intranasally Administered Combination of Oxymetazoline and Tetracaine in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2017 Feb; 57(2): 247–254. 23.

15. Capetillo J, Drum M, Reader A, et al. Anesthetic Efficacy of Intranasal 3% Tetracaine plus 0.05% Oxymetazoline (Kovanaze) in Maxillary Teeth. *J Endod* 2019 Mar; 45(3): 257–262.

16. Giannakopoulos H, Levin LM, Chou JC, et al. The cardiovascular effects and pharmacokinetics of intranasal tetracaine plus oxymetazoline: preliminary findings. *J Am Dent Assoc.* 2012 Aug; 143(8): 872–880.

Pacienti s antikoagulační terapií v ordinaci stomatologa – schéma ošetření

Petr Michl¹, Tomáš Broniš¹, Richard Pink¹, Peter Tvrdý¹, Petr Heinz¹, Lenka Blažková¹, Zdeněk Dvořák^{1,2}, Dagmar Hanáková¹, Eva Sedlatá-Jurásková³

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN a LF UP Olomouc

²Klinika plastické a estetické chirurgie FN u sv. Anny a LF MU v Brně

³Klinika zubního lékařství FN a LF UP Olomouc

V dnešní době se v našich ordinacích setkáváme s velkým množstvím pacientů, kteří jsou indikováni k antikoagulační terapii. Jejich počet se s časem nestabilizuje, naopak indikací k antikoagulační léčbě spíše přibývá, a tak tito pacienti jsou velmi početnou skupinou zastoupenou v ordinacích stomatologů.

Pro stomatologa z toho vyplývá několik rizik, která se pokusí autoři nyní shrnout do několika odstavců tak, aby čtenář tohoto časopisu, který zná dokonale koagulační kaskádu a účinek jednotlivých preparátů na ni, měl i náhled z druhé – praktické části našeho malého chirurgického oboru.

Klíčová slova: zubní ošetření, antikoagulační léčba, warfarin, NOAC, INR.

Patients with anticoagulant therapy in dental surgeon's office – treatment plan

Nowadays, in our surgeries we encounter a large number of patients who are indicated for anticoagulation therapy. Their number does not stabilize over time, while the indication for anticoagulation treatment is increasing, so these patients are a very large group represented in the dental surgeries.

There are several risks that the surgeon needs to take into the account. These will the authors now try to summarize in several paragraphs so that the reader of this magazine, who knows perfectly the coagulation cascade and the effect of individual preparations on it, can also see the second – practical part of our small surgical field.

Key words: dental treatment, anticoagulant treatment, warfarin, NOAC, INR.

Úvod

V dobách kdy mnozí ze současných stomatologů začínali, byly na trhu ještě tablety Pelentanu, jež následně plně nahradil warfarin. Z této doby se dochovalo původní schéma ošetření, na jehož dodržování někdy až dogmaticky trvají.

V dnešní době jsou na trhu 3 skupiny léků:

- Antagonisté vitamínu K (warfarin)
- Nízkomolekulární hepariny (LMWH)
- Nová antikoagulantia (NOAC)

Tento článek je zaměřen na schémata ošetření jednotlivých skupin.

Z farmakologie je obecně známo, že účinek molekuly warfarinu zasahuje následující koagulační faktory: II, VII, IX, X. Dále je všeobecně znám fakt o nutnosti titrace hladiny léku spolu s několikadenní odezvou po podání.

Z uvedených konstatování je patrné, že na rozdíl od NOAC je nastavení hladiny antikoagulační léčby složitější.

Obecně obava z poextrakčního krvácení je důvod, proč mnoho lékařů trvá na jeho vysazení. Avšak v několika studiích je deklarováno, že poextrakční krvácení u pacientů na trvalé antikoagulační terapii je minimální, je-li hladina jejich antikoagulace v terapeutickém rozmezí 2–3.

Autoři se zaměřili na články, které se věnují doporučeným postupům ošetření včetně možných komplikací.

Schémat ošetření u pacientů užívajících warfarin

Hovoříme-li o extrakčních výkonech v dutině ústní, připadají v úvahu tři možnosti přípravy pacienta k výkonu:

- Redukce dávky warfarinu na $INR \leq 1,5$ se substitucí subkutánně podávanými nízkomolekulárními hepariny (LMWH).
- Úplné vysazení vitamin K antagonisty bez substituce, $INR \leq 1,5$.
- Bez přerušení antikoagulační léčby (INR do 3,5) s ošetřením lůžka po extrakci nebo bez.

V literatuře nebyly zaznamenány údaje o život ohrožujícím krvácení u pacientů, kteří nepřerušili léčbu antikoagulancii, avšak vysazení warfarinu před zákrokem může znamenat ohrožení pacientova života zvýšením rizika tromboembolické příhody (4, 5, 6, 7).

Je ovšem nutno poznamenat, že nehledě na výsledky studií, jsou i v rámci Evropy rozdíly v prováděných způsobech ošetření. Například v Německu dle studie Ringela a Maase se většina stomatologů uchyluje k přerušení léčby antikoagulancii (8), kdežto například ve Velké Británii je tendence právě opačná.

Srovnání účinku jednotlivých typů ošetření u warfarinizovaných pacientů

Z dostupných studií vyplývá, že nejhorších výsledků stran poextrakčního krvácení je dosaženo, pokud zákrok bude proveden u pacienta s hodnotou INR vyšší než 4. Dále, pokud byla vysazena antikoagulační léčba a nahrazena LMWH, došlo k častým krvácivým komplikacím (9, 10, 11).

Z hlediska závěrů několika studií se jeví jako neoptimálnější metodou ošetření postup, kdy antikoagulační léčba není vysazena (11).

Ošetření u pacientů s NOAC

U pacientů s NOAC ještě chybí výsledky větších studií. Prozatím je doporučován protokol, který výkony v dutině ústní rozlišuje z hlediska rizika krvácení na nízké, střední a vysoké (tab. 1), z tohoto rozdělení vyplývají i doporučení stran vysazení antikoagulační léčby NOAC. V úvahu je však nutno brát i renální funkce, kdy při jejich snížené funkci hrozí riziko protrahovaného krvácení zejména u dabigatranu, apixabanu, edoxabanu a rivoxabanu.

Tab. 1. Riziko krvácení u jednotlivých pacientů

Riziko krvácení	Nízké	Střední	Vysoké
Výkony	supragingivální preparace	subgingivální preparace	výkony dentoalveolární chirurgie
	supragingivální scaling	endodontické ošetření	chirurgické výkony na čelistech
	infiltrační anestezie	subgingivální scaling svodná anestezie jednoduchá extrakce	extenzivní chirurgie

Tab. 2. Schéma ošetření pacientů na NOAC podle rizika výkonu v dutině

Riziko krvácení	Nízké, střední	Vysoké
Preparát		
Dabigatran Rivaroxaban Apixaban	nepřerušovat	přerušit terapii, nahrazuje se nízkomolekulárním heparinem dle rizika trombembolismu

Ošetření lůžka

Stran docílení hemostázy je ve všech případech až na výjimky doporučeno ošetření za použití pevné sutury a případně lokálního hemostyptika. U pacientů s preparáty typu antagonistů vitaminu K před každým ošetřením vyžadujeme hodnotu protrombinového času ne starší 24 hodin. Doporučená hodnota INR před započatím extrakce je $< 3,5$. U pacientů s NOAC postupujeme dle doporučení z tabulky 1 a 2 za cíleného dotazu na onemocnění ledvin.

Je-li pacient odeslán s redukovanou antikoagulační léčbou na nízkomolekulárních heparinech, vyžadujeme opět hodnotu INR ne starší 24 hodin.

Nutno ovšem zmínit, že nízkomolekulární hepariny nejsou podávány pouze jako přemostující terapie u redukované antikoagulační dávky, ale existuje i skupina pacientů, kteří jsou chronicky na těchto preparátech (gravidní, onkologicky nemocní v rámci některých chemoterapeutických režimů). Pro obě tyto skupiny pacientů doporučujeme aplikaci nízkomolekulárních heparinů večer před zákrokem, neboť podání LMWH ráno v den zákroku, vede k navození maximální léčebné hladiny antikoagulancia v době výkonu, čímž se zvyšuje riziko poextrakčního krvácení i při maximálně ošetřeném lůžku.

Jako lokální hemostyptikum lze použít například oxixelulózu, rezorbovatelný kolagen, tkáňová lepidla a jiné. Autorům se nejvíce osvědčilo použití sítěk z oxixelulózy (např. TAF Light, Surgicel) za současného použití pevné sutury lůžka. Tamponádou lůžka omezíme krvácení z kostěné rány v alveolu a pevnou suturou volné gingivy okolo lůžka docílíme hemostázy z měkkých tkání, které bývají dosti často zanícené probíhající gingivitidou.

Z výsledků studií je patrné, že u pacientů se sníženou antikoagulační léčbou za substituce LMWH je riziko krvácení druhé nejvyšší, proto, pokud musíme takto připraveného pacienta ošetřit, vždy použijeme hemostyptickou vložku a suturu lůžka k prevenci poextrakčního krvácení (11).

Diskuze

U warfarinizovaných pacientů s hodnotou INR v terapeutickém rozmezí (2,0–3,0) a u pacientů s chronickou medikací LMWH je preferovanou metodou ošetření bez vysazení antikoagulační léčby. U pacientů s NOAC postupujeme dle doporučení tab. 1 a 2.

V praxi ale často ošetřujeme pacienty všemi výše popsanými způsoby a to z několika důvodů, které jsou medicínské i ekonomické. Z těch medicínských jmenujme stále zažitý algoritmus lékařů, kteří žádost o prosté zhotovení vyšetření protrombinového času nerespektují a pacienta odešlou zpět s upravenou hodnotou INR okolo 1,5 s anebo bez substituce LMWH. V tomto případě není jiné volby, než takto připraveného pacienta ošetřit. Další, tentokrát však ekonomický důvod, spočívá v nevhodném nastavení úhrad ze strany pojišťoven. Lékařům často proplácení drahý, často i rizikový postup (vysazení antikoagulační léčby s nebo bez substituce) spočívající v opakovaných měřeních INR spojených s několika návštěvami polymorbidních pacientů v ordinacích praktických lékařů nebo specialistů do doby stabilizace hladiny antikoagulace zpět na hodnoty před jejím vysazením. Bohužel metoda, kdy jsou použita hemostyptika bez vysazení antikoagulace a která pacienta nezatíží jinak, než prostým jednorázovým vyšetře-

ním protrombinového času, není z veřejného pojištění hrazena.

Dalším faktem je již zmíněné riziko tromboembolických komplikací při úplném vysazení antikoagulace, jak vyplývá z některých studií (4–7).

Závěr

Popsané metody ošetření jsou použitelné v každodenní praxi stomatologa. Je jen na každém lékaři, pro kterou variantu se rozhodne. Autoři rozumí obavám praktických lékařů i stomatologů z možného poextrakčního

krvácení. Proto spíše doporučujeme taková ošetření provádět v zařízeních s erudovanými chirurgy, kteří jsou schopni poskytnout nejen dentoalveolární výkon samotný, ale především mají zkušenosti a zázemí pro řešení možných komplikací.

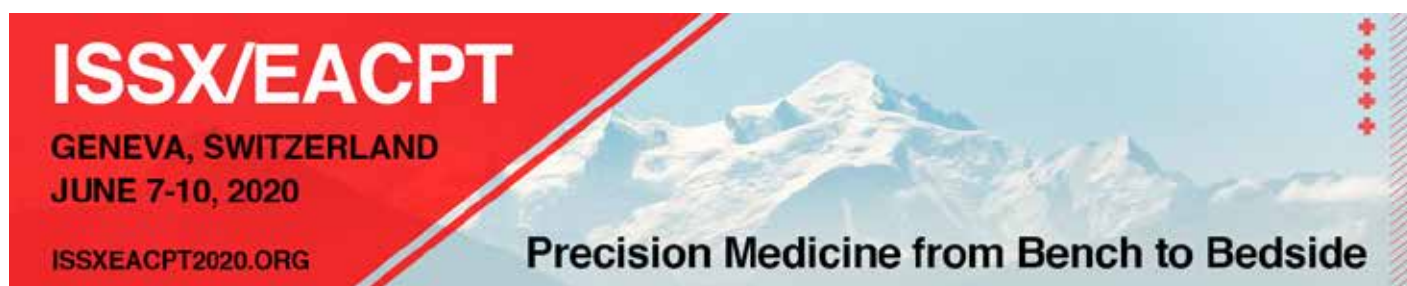
LITERATURA

1. Devani P, Lavery KM, Howell CJ. Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 36: 107–111.
2. Dewan K, Bishop K, Muthukrishnan A. Management of patients on warfarin by general dental practitioners in South West Wales: continuing the audit cycle. *Br Dent J.* 2009; 206: E8. discussion 214–215.
3. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1610–1616.
4. Akopov SE, Suzuki S, Fredieu A, Kidwell CS, Saver JL, Cohen SN. Withdrawal of warfarin prior to a surgical procedure: time to follow the guidelines? *Cerebrovascular Diseases.* 2005; (19)5: 337–342.

5. Raunso J, Selmer C, Olesen JB, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal.* 2012; (33)15: 1886–1892.
6. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1610.
7. Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K. Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. *Thromb Res* 2006; 118: 290.
8. Ringel R, Maas R. „Dental procedures in patients treated with antiplatelet or oral anticoagulation therapy-an anonymous survey,“ *Gerodontology* 2016; 33: 447–452.
9. Erden I, Çakcak Erden E, Aksu T, et al. Comparison of unin-

terrupted warfarin and bridging therapy using lowmolecular weight heparin with respect to the severity of bleeding after dental extractions in patients with prosthetic valves, *Anatolian Journal of Cardiology.* 2015; (16)7: 467–473.

10. Hong CHL, Napeñas JJ, Brennan MT, Furney SL, Lockhart PB. Frequency of bleeding following invasive dental procedures in patients on low-molecular-weight heparin therapy, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; (68)5: 975–979.
11. Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review, *Hindawi Cardiology Research and Practice* Volume 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/9308631>



Alogenní transplantace hemopoetických buněk z pohledu farmakoterapie

Markéta Marková

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Alogenní transplantace krvetvorby je léčebný přístup mající využití především v léčbě hematologických malignit. Specifická farmakoterapie je její nedílnou součástí a to jak v časném peritransplantačním období, tak i v dlouhodobé následné potransplantační péči. V následujícím textu se pokoušíme shrnout její základní principy.

Klíčová slova: alogenní transplantace krvetvorby, přípravný režim, reakce štěpu proti hostiteli, reakce štěpu proti leukémii, transplantační imunosuprese, podpůrná léčba.

Allogeneic haematopoietic cell transplantation from the perspective of pharmacotherapy

Allogeneic haematopoietic transplantation is a therapeutic approach being used mostly in the treatment of hematological malignancies. Specific pharmacotherapy is its integral part, including both early peritransplant period and long-term follow-up. In the following text we attempt to summarize its basic principal.

Key words: allogeneic haematopoietic transplantation, conditioning, graft versus host disease, graft versus leukaemia effect, transplant immunosuppression, supportive care.

Alogenní transplantace hemopoézy je léčebná metoda, jejíž cílem je nahradit pacientovu krvetvorbu krvetvorbou dárčkovskou. Indikace jejího užití je především v léčbě některých hematologických malignit, ale také některých vrozených chorob krvetvorby, metabolismu a imunitního systému.

Hlavním předpokladem úspěchu transplantace je docílit přijetí štěpu, tak aby díky neslučitelné histokompatibilitě nedošlo k rejekci štěpu na jedné straně či naopak těžké reakci štěpu proti hostiteli na straně druhé. Z tohoto důvodu se výběr vhodného dárce musí řídit shodou v HLA systému lidských leukocytárních antigenů. Díky poznatkům a biologickým metodám schopným přesné detekce hlavních histokompatibilních antigenů na genetické úrovni na straně jedné a zároveň pokračujícím metodám, umožňujícím neúplnou shodu obejít, se možnosti nalezení

dárce a provedení transplantace neustále rozšiřují, tak jako se stále zatím rozšiřuje její indikace.

Významný protinádorový efekt transplantace je uskutečňován nejen nahrazením nemocné krvetvorby krvetvorbou zdravou – dárčkovskou, ale rovněž výměnou imunitního systému, který je potom v mnoha případech schopen protinádorové aktivity (GVL – graft versus leukemia efekt). Na druhé straně ale celý proces může být komplikován mnoha imunologickými komplikacemi, především nemocí z reakce štěpu proti hostiteli. Přesto u naprosté většiny onemocnění platí, že úspěšnost transplantace hlavně co se týče frekvence potransplantačních relapsů hodně závisí na maximální redukci nádorové nálože před vstupem do transplantačního procesu.

Z hlediska použitých léčiv by se mohl rozdělit proces transplantace na několik období.

Přípravný režim – conditioning

Úkolem přípravného režimu je:

- Protinádorový efekt: maximální eradikace maligního klonu základního onemocnění.
- Imunosupresivní efekt: docílit imunosuprese k možnosti přijetí dárčkovského štěpu a zároveň zamezit následnému odhojení na straně jedné a reakci štěpu proti hostiteli na straně druhé.

Z tohoto je patrné, že je v přípravném režimu zahrnuta jednak myeloablativní a jednak imunosupresivní složka.

Podle typu intenzity rozdělujeme přípravné režimy na standardní plně myeloablativní a režimy s redukovanou intenzitou. Tyto jsou založeny především na dostatečné imunosupresi zároveň s redukovanou orgánovou toxicitou a tím umož-

ňují provedení transplantace i u starších a komorbidních či předléčených pacientů. Na druhé straně u mnohých onemocnění je významně snížený antileukemický efekt přípravného režimu.

V zásadě může být přípravný režim nejčastěji tvořen cytostatiky, celotělovým ozářením a monoklonálními protilátkami.

Celotělové ozáření (TBI – Total Body Irradiation)

Běžná dávka aplikovaná u celotělového ozáření je 12 Gy. Aplikuje se frakcionovaně a to ještě v průběhu 3–4 dnů. Zahrnuje jak antileukemický, tak imunosupresivní potenciál. Zkoušené vyšší dávky mají sice lepší antileukemický efekt, ale jsou již spojeny s významnou toxicitou. Studie prováděné v posledních letech ukazují, že u akutní myeloidní leukémie v efektivitě jsou režimy s TBI srovnatelné s čistě chemoterapeutickými. U akutní lymfoblastové leukémie (ALL) se jedná o první volbu. Kombinuje se obvykle s cyklofosfamidem, eventuálně antithymocytárním globulinem.

Základní chemoterapeutické myeloablativní režimy

Bu/Cy: základní režim s busulfanem, při užití perorálního busulfanu 4 dny po sobě 4x denně 1 mg/kg, tedy kumulativně 16 g/kg, u intravenózního, kterému se v současné době dává přednost, je jednotlivá dávka zredukována na 0,8 mg/kg. Cyklofosfamid se standardně dává 2 dny po 60 mg/kg. Vzhledem k toxicitě tohoto režimu bývá často cyklofosfamid nahrazován fludarabinem. Ten je pak dávkován 2x 25 mg/m² až 5x 30 mg/m². V rámci potenciace antileukemického efektu a redukce toxicity je snaha do přípravných režimů zařazovat i nové léky, jako je například treosulfan či thiotepa. Tyto režimy jsou individuální pro jednotlivá pracoviště, ale s nadějnými výsledky.

Režimy s redukovanou intenzitou

Snížením toxicity přípravného režimu jeho redukcí je sice většinou zároveň snížen jeho antileukemický efekt, nikoliv však GVL. Tím je umožněna transplantační léčba i pacientům, pro něž by standardní přípravný režim zvyšoval mortalitu spojenou s léčbou (TRM).

Základní schémata jsou: fludarabin – plná dávka s busulfanem podobně aplikovaným jako u plných režimů, ale pouze 2–3 dny. Jinou možností je kombinace fludarabinu s melfalanem 110 mg/m², další s využitím minimálního celotě-

lového ozáření (pouze 2 Gy) společně s fludarabinem. I u těchto režimů se zkouší efekt clofarabinu, thiotepy a dalších novějších léků (1, 2, 3, 4).

Profylaxe reakce štetu proti hostiteli (GVHD)

Jak již bylo řečeno, rozvinutá reakce štetu proti hostiteli může být velmi závažnou komplikací, která by mohla vyústit až v úmrtí pacienta. Z tohoto důvodu je nutné zamezit této komplikaci profylaktickou léčbou a pokud se objeví, pak včasné zahájit terapii této komplikace.

Antithymocytární globulin (ATG), alemtuzumab

ATG bývá v současné době standardním lékem aplikovaným v rámci přípravného režimu transplantujeme-li od nepříbuzného dárce. Jeho hlavní funkcí je jak působení proti rejekci štetu, tak profylaktické působení proti akutní i chronické GVHD.

Alemtuzumab – monoklonální protilátka proti CD52 (antigen na povrchu u zralých lymfocytů). Oblíbený v transplantačních protokolech především ve Velké Británii.

Kalcineurinové inhibitory

Cyklosporin a takrolimus jsou základní imunosupresiva používaná v prevenci (i léčbě) GVHD. Působí blokádu transkripce genů pro IL-2. Dávkování záleží na cílové požadované hladině a tato zase jednak na typu transplantace a době od převodu.

Methotrexát a mykofenolát mofetil

Do kombinace s kalcineurinovými inhibitory vyžadují časně po transplantaci potenciaci buď methotrexátem (15 mg/mg/m² D +1 a 10 mg/m² D +3, +6 a +11, který je stále považován za „zlatý standard“, byť je v současné době častěji nahrazován mykofenolát mofetilem 15 mg/kg 2x denně s různou dobou podávání podle typu transplantace.

Cyklofosfamid v časném potransplantačním období

Aplikace cyklofosfamidu třetí a čtvrtý (či pátý) den po převodu v dávkách 50 mg/kg je jedním z běžných postupů haploidentických transplantací (rodinný dárce je s pacientem shodný pouze v jednom HLA haplotypu). Principem je selektivní deplece expandovaných alloreaktivních T-lymfocytů. Postupně

se v některých centrech začíná užívat i při transplantaci od jiných než haploidentických dárců (5, 6, 7, 8).

Podpůrná léčba v peritransplantačním období

Období samotné transplantace je pro organismus extrémně náročným obdobím, vyžadující intenzivní podpůrnou léčbu, na níž spolu s léčbou komplikací závisí především redukce TRM (transplant related mortality) – mortality spojené s transplantací. Oblasti zahrnuté v této kapitole se týkají:

Antiemetická terapie v průběhu aplikace přípravného režimu

Není třeba podrobně vysvětlovat, že aplikovaná cytostatika umožňující dostatečnou myeloablacii a imunosupresi k přijetí štetu jsou významně emetogenní, rovněž tak i celotělové ozáření. Emetogenní potenciál pak může přetrvávat i několik dní po dokončení aplikace conditioningu.

Užívají se standardní antiemetické kombinace, setrony, inhibitory NK1 receptoru – aprepitant, dexamethason s eventuální potenciací agosnistů dopaminového receptoru (metoklopramid) či psychofarmak (olanzapin).

Většinou se postupy mírně liší mezi pracovišti a samozřejmě mezi jednotlivými typy přípravných režimů.

Analgetická terapie toxického efektu transplantace

V průběhu transplantace nedochází pouze k poškození kostní dřeně, ale samozřejmě i jiných tkání s vysokou proliferační aktivitou, především sliznice gastrointestinálního traktu. Její poškození, které v sobě nese především riziko poškození bariéry, je zároveň velmi bolestivé a je nutné vést dostatečnou analgetickou léčbu, většinou i s užitím opiátů. Opět se jedná o zvyklosti každého jednotlivého pracoviště.

Nutriční podpora

U myeloablativních transplantací téměř ve 100 %, ale i ve velké většině u transplantací s redukováním přípravným režimem je nutno překlenout období, kdy je pacient neschopný perorálního příjmu. V tu dobu je jediným možným postupem plná parenterální výživa, dostatečně včas nasazená, a postupně ukončovaná se zvyšujícím se perorálním příjmem. Jedná se o samo-

statnou kapitolu, pro kterou jistě není v tomto sdělení prostor. Úloha sippingu je významně vyšší v ambulantní transplantační péči než v časném peritransplantačním období za hospitalizace (9).

Antibiotická profylaxe

Není třeba vysvětlovat, že pacienti s těžkou protražovanou neutropenií a zároveň lymfodepleci jsou extrémně náchylní k infekčním komplikacím a to jak bakteriálním, včetně atypických organismů, tak virovým a mykotickým. Z tohoto důvodu je antimikrobiální léčba zásadní k redukci TRM. Antimikrobiální profylaxe a léčba infekcí v období neutropenie po alogenní transplantaci krvetvorby vychází z příslušných mezinárodních a národních odborných doporučení.

Rozlišujeme: A) Čistě profylaktické podávání antimikrobiálních léčiv (nejčastěji zahrnující fluorochinolon, azol či echinokandin a acyklovir a kotrimoxazol), které však nemusí být všude standardem a rovněž tak zahájení aplikace se může lišit. Odlišnosti v přístupu mohou být důsledkem jednak prevence selekce citlivosti mikrobiálních kmenů, jednak zachování diversity střevního mikrobiomu. B) Preemptivní, reagující na aktuální kultivace kolonizujících mikroorganismů a eventuálně virové reaktivity a c) terapeutické u již rozvinuté infekce (viz léčba komplikací).

Samostatnou kapitolou pak zůstává sekundární profylaxe u pacientů majících zvláštní infekční anamnézu z předtransplantačního období.

Potenciace přijetí štěpu růstovými faktory

Standardní léčbou zůstává G-CSF (filgrastim) v normální i pegylované formě, včetně biosimilars. Užití ostatních růstových faktorů ESA (erythropoiesu stimulující agens) a romiplostimu či eltrombopagu stimulující megakaryopoesu se zatím nezdá úspěšné.

Nejčastější komplikace alogenní transplantace

Komplikace, které se mohou vyskytnout u léčby transplantací, jsou velmi různorodé a mnohé z nich významně komplikují celkovou morbiditu i mortalitu související s výkonem. Daly by se rozdělit na časnou a pozdní, ale často se mohou různě prolínat a časový parametr nemusí být zcela spolehlivý.

Mezi nejčastější patří: Infekční

Období dřeňové aplázie je pro infekce obdobím nejrizikovějším vzhledem k přítomné neutropenii. V tuto dobu je riziko hlavně bakteriální a mykotické infekce, a to s významným podílem kolonizujících patogenů. Vzhledem k pokračující imunosupresi, která může být ještě potencována při imunologických peritransplantačních problémech, především při léčbě reakce štěpu proti hostiteli, je i období po engraftmentu na infekční komplikace rizikové. Přidává se ještě riziko cytomegalovirové reaktivity, méně často primoinfekce. Antimikrobiální léčba se používá samozřejmě cíleně, ale často je nasazena preemptivně ještě před přímou detekcí patogenu, vzhledem k nebezpečí z prodlení. Kromě antibiotik nesmíme opomenout ani dostatečnou antimykotickou léčbu, většinou užití azolů typu voriconazol či posaconazol, eventuálně liposolubní amphotericin B či echinokandidy. Další patogen, na který je nutno pamatovat, je *Pneumocystis jirovecii*. Již profylakticky je zařazován dlouhodobě kotrimoxazol, eventuálně dapsone u alergických pacientů. Léčba první linie je založena na vysokých dávkách kotrimoxazolu. Klindamycin, primachin a pentamidin jsou pak léky druhé linie.

Léčba cytomegalovirové infekce je založena na gancicloviru, valgancicloviru a foskarnetu v druhé linii (10).

Toxické a toxicko - imunologické

Jedná se o různorodou skupinu komplikací v časném peritransplantačním období, jejichž patogenese bývá většinou multifaktoriální a většinou jednoznačně není vysvětlena. Často se na ní mohou podílet léková toxicita, virové infekce a nenulová nádorová nálož a inkompatibilita dárce/příjemce při základním onemocnění. Rovněž tak terapeutické postupy nejsou jednoznačně definované a rovněž tak jednoznačně úspěšné. V této skupině dominují tzv. syndromy endoteliálního poškození, do nichž patří: syndrom sinusoidální obstrukce (SOS), peri-engraftment syndrom, difúzní alveolární hemoragie, trombotická mikroangiopatie spojená s transplantací (TMA) a PRES-syndrom (posterior reversible leukoencephalopathy). Včasná diagnostika těchto komplikací často může být obtížná a klinický průběh naopak

velmi těžký a může často vyústit až v multiorgánové selhání.

Prevence i léčba je nad rámec této kapitoly, přesto bych ráda zmínila alespoň některé jinak ne zcela běžně užívané léky se slibným potenciálem. Defibrotide je antitromboticky a fibrinolyticky působící preparát působící přes přirozené antitrombotické a profibrinolytické mechanismy. Jeho užití je efektivní při léčbě syndromu sinusoidální obstrukce. Eculizumab monoklonální protilátka inaktivující C5 složku komplementu se užívá u potransplantační trombotické mikroangiopatie, kde může být aktivace komplementu pravděpodobně důsledkem chemoterapie, GVHD či infekce (11, 12, 13).

Reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)

Převedení imunokompetentního štěpu pacientovi, který je i přes přísný výběr imunologicky neshodný, zároveň spolu s vydatnou imunosupresí příjemcova imunitního systému, aby nedošlo k jeho časně rejekci, může vést k imunitní reakci štěpu proti hostiteli. Její patofyziologie je daleko komplikovanější. Rozlišujeme dvě formy GVHD, akutní a chronickou. V současné době jejich odlišení není dáno dobou od transplantace, ale především odlišným patofyziologickým i klinickým průběhem. Cílové orgány postižené touto komplikací mohou být různé, u akutní formy nejčastěji kůže, gastrointestinální trakt a játra, u chronické formy kůže, sliznice, oči, plíce, játra, klouby, fascie a další. Léčba první linie je potenciace běžící imunosuprese (většinou calcineurinového inhibitoru) kortikosteroidy. Existují různá schémata, standardně u akutní formy metylprednisolon či prednison 2 mg/kg a den a u chronické 1 mg/kg a den, ale mohou být i pulsní aplikace. Problémem zůstává léčba druhé linie, pokud tato imunosuprese není efektivní. Zde jsou u akutní GVHD možnosti blokátorů IL-2 receptoru, TNF alfa, zdaleka ne se sto procentním efektem. Nadějně vyhlížejí inhibitory Janus aktivovaných kinas (JAK) 1 a 2 a eventuálně aplikace mezenchymálních buněk. U chronické GVHD je zkoušených léků druhé linie ještě více, ale i zde se nezdá, že by zatím některý z nich byl plně efektivní (14, 15).

Pozdní komplikace alogenní transplantace

Pacienti, kteří prošli alogenní transplantací, se potýkají s řadou pozdních komplikací. Tyto se mohou týkat mnoha orgánů. Z jejich příčin

je to především expozice cytostatikům či radiaci a dlouhodobá imunosuprese. Jejich popis, diagnostika a léčba přesahuje tuto kapitolu. Dovolujeme si jen zmínit sekundární nádory, degenerativní změny různého charakteru, porucha fertility a zvláštnosti u pediatrických pacientů (poruchy růstu a puberty).

Závěr

Alogenní transplantace krvetvorby, i přes stálou snahu rozvinout zcela cílenou léčbu u jednotlivých druhů onemocnění, zůstává důležitou a často jedinou kurativní metodou. Nese s sebou požadavky na extrémně přesnou laboratorní vyšetřovací techniku v předtransplantačním

i peritransplantačním období, stejně tak jako na klinickou péči a požadavky na farmakologickou léčbu i přes různá úskalí, včetně lékové interakce a vyžaduje intenzivní spolupráci všech zúčastněných odvětví. Zároveň se zdá, že některé principy budou společné i pro nově se rozvíjející metody cílené specifické buněčné léčby (16).

LITERATURA

1. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, Bruno B, Cavattoni I, Santarone S, Raimondi R, Montanari M, Milone G, Chiusolo P, Pastore D, Guidi S, Patriarca F, Risitano AM, Saporiti G, Pini M, Terruzzi E, Arcese W, Marotta G, Carella AM, Nagler A, Russo D, Corradini P, Alessandrino EP, Torelli GF, Scimè R, Mordini N, Oldani E, Marfisi RM, Bacigalupo A, Bosi A. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov; 16(15): 1525–1536.
2. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, van Biezen A, von dem Borne PA, Hamladji RM, Volin L, Bornhäuser M, Robin M, Rocha V, de Witte T, Kröger N, Mohty M; Acute Leukemia Working Party the subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Malignancies Working Party of the European group for Blood Marrow Transplantation Group (EBMT). Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jun; 48(6): 761–770.
3. Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep; 24(3): 369–379.
4. Slavin SI, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Or R. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. *Clin Transpl*. 2003; 275–282.
5. Khafan-Dabaja M1, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins

- JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 25; (7).
6. Theurich S1, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, Scheid C, Skoetz N, von Bergwelt-Baildon M. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; (9).
7. Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, Carpenter PA, Flowers ME, Appelbaum FR, Martin PJ. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood*. 2016 Mar 17; 127(11): 1502–1508. doi: 10.1182/blood-2015-10-672071.
8. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, Nagler A, Selleri C, Risitano A, Messina G, Bethge W, Pérez de Oteiza J, Duarte R, Carella AM, Cimminiello M, Guidi S, Finke J, Mordini N, Ferra C, Sierra J, Russo D, Petrini M, Milone G, Benedetti F, Heinzelmann M, Pastore D, Jurado M, Terruzzi E, Narni F, Völz A, Ayuk F, Ruutu T, Bonifazi F. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7; 374(1): 43–53.
9. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, Gomes F, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Apr; 52(4).
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI,

- Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4): e56–93. o
11. Rudoni J, Jan A, Hosing C, Aung F, Yeh J. Eculizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. *Eur J Haematol*. 2018 Sep; 101(3): 389–398.
12. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, Goebel J, Dixon BP. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2015 May; 29(3): 191–204.
13. Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, Villa KF, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS). *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 25. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8. [Epub ahead of print] Erratum in: *Bone Marrow Transplant*. 2019 Apr 1.
14. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res*. 2017 Apr; 37(4): 1547–1555.
15. Sarantopoulos S, Cardones AR, Sullivan KM. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2019 Mar 14; 133(11): 1191–1200. doi: 10.1182/blood-2018-04-785899.
16. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E 3rd, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jul; 18(7): 989–1006.

Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy

Karel Ettler¹, Jiří Ettler²

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

²3. lékařská fakulta UK, Praha

Kožní polékové exantémy po systémové terapii představují jednu z nejčastějších nežádoucích reakcí. Podle mechanismu je dělíme na farmakologické a idiosynkratické, do kterých spadá i alergie, zejména po opakovaném podání. Rozčleňujeme ji na 4 typy, IV. typ je nejčastější. Do něho také řadíme nejtěžší formy (např. syndrom epidermální nekrolýzy).

Pro diagnózu je důležitá časová souvislost s užíváním léku, k potvrzení slouží laboratorní testy, také expoziční testy in vivo. Prvním krokem je zastavení problémové medikace. Podle typu exantému se provádí lokální dermatologická léčba, v těžších případech přistupuje i systémová terapie (antihistaminika, kortikoidy, ev. imunosupresiva, IVIG, biologika). Důležitý je záznam do pacientovy dokumentace (alergický průkaz), aby se zabránilo opakování reakce.

Klíčová slova: kožní nežádoucí polékové reakce, SJS/TEN, diagnostické testy.

Skin adverse drug events – allergic reactions

Skin exanthema represents one of the most frequent adverse drug reactions. Pharmacologic and idiosyncratic (including allergic reaction especially after repeated exposition) reactions according to mechanisms are mentioned. Four types of allergic reactions are distinguished – the IV. type is the most frequent (including the most severe epidermal necrolysis).

The first step in patient's management is withdrawing of the drug. Topical dermatological treatment depends on type of exanthema. Systemic therapy (antihistamins, steroids, immunosuppressives, IVIG, biologics) is used in severe cases. The records to the patients documentation (allergy pass) are crucial for prevention of repeated adverse events.

Key words: cutaneous adverse drug reactions, SJS/TEN, diagnostic tests.

Úvod

Nežádoucí účinky léků jsou v posledních letech stále bedlivěji sledovány. Pro tento účel byly vytvořeny četné národní a nadnárodní registry, které jsou zaměřeny na typ léku, způsob podání, ale i na formu nežádoucí reakce a její závažnost.

K velmi častým patří polékové nežádoucí kožní reakce, které jsou definovány jako nežádoucí vedlejší účinek při běžném, netoxickém dávkování. Jejich výskyt závisí na věku (u starších osob větší), pohlaví (projevují se hormonální rozdíly), genetické informací (existují rozdíly v enzymatické výbavě) i na vlivu životního prostředí (typ práce, sluneční expozice apod.).

Výskyt a rozdělení

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) postihnou 10–20 % hospitalizovaných, v obecné populaci se výskyt udává kolem 7 %. Polékový exantém tvoří až 8 % problematiky u dospělých kožně nemocných a asi 3–4 % u dětských pacientů v kožních ambulancích. Pro praktické rozpoznání je velmi důležitý průběh a charakter exantému, zejména pak časová souvislost s podáním léku (1).

Základní klasifikace nežádoucích účinků léků na kůži rozeznává 2 skupiny reakcí: farmakologické a idiosynkratické. Farmakologické reakce jsou předvídatelné, na dávce závislé – jedná se zejména o toxické reakce (asi v 80 %). Idiosynkratické reakce

Tab. 1. Typy nežádoucích polékových reakcí

Název	Popis
Intolerance	Již při malých dávkách, bez abnormality metabolismu, dostupnosti či vylučování
Idiosynkrazie	Bez vztahu k farmakologickému působení léku, je reprodukovatelná; spojeno s abnormalitou metabolismu, dostupnosti či vylučování
Alergie	Imunologicky zprostředkovaná: typ I-IV
Pseudoalergie	Podobná I. typu alergické reakce s různou patofyziologií (přímé uvolnění mediátorů – např. histaminu)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., ettler@fnhk.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(1): 23–29

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2020

Tab. 2. Přehled alergických reakcí po léčbě

Typ alergie	Imunologické mechanismy	Klinické projevy
I. typ (časný, anafylaktický)	IgE vazba na mastocyty, basofily; degranulace, uvolnění mediátorů (histamin)	Kopřivka, angioedém, anafylaxe
II. typ (cytotoxický)	Vazba IgG, IgM na antigeny povrchu buněk za účasti komplementu	Pemphigus; anémie, leukopenie, trombopenie
III. typ (imunokomplexový)	Cirkulující imunokomplexy se usazují v cévách a tkáních	Vaskulitidy, Henoch-Schönleinova purpura
IV. typ (pozdní, buněčný)	Aktivované T-lymfocyty, produkují cytokiny a cytotoxické faktory	Různé exantémy, až pustulózní a bulózní
Subtypy IV. typu		
IVa	T-lymfocyty, makrofágy: Th1, INF γ , TNF α	Kontaktní ekzém, tuberkulinová reakce, makulopapulózní exantém
IVb	Eosinofily: Th2, IL-4/13, IL-5	Makulopapulózní exantém, s eosinofilií (DRESS)
IVc	T-lymfocyty, apoptóza keratinocytů: cytotoxické T-ly, perforin, granzym B	Nekrolýza, bulózní erupce (SJS/TEN)
IVd	Neutrofily: GM-CSF, IL-8	AGEP, ALEP

jsou nepředvídatelné, zpravidla nezávislé na dávce (v 10–15 %). Můžeme je dále rozčlenit na neimunologické reakce, kam patří nealergická hypersenzitivita, pseudoalergie a intolerance, a lékovou alergii, kdy hypersenzitivní reakce vznikají na podkladě imunologických mechanismů (2) (tab. 1).

Pro klasifikaci typů alergických reakcí se vžil dělení podle Coombse a Gella na 4 hlavní typy (tab. 2). Typ I znamená okamžitou přecitlivělost (za účasti IgE) s klinickými projevy kopřivky až angioedému s možností vystupňování do anafylaktické reakce (3). II. typ je cytotoxický se vznikem purpurózních výsevů až hemolýzy. III. typ je imunokomplexový, nejčastěji spojený s vaskulitidou, popř. s hemoragickými až bulózními ložisky, resp. exantémem při sérové chorobě. IV. pozdní buněčný typ (někdy nazývaný jako turbekulínový nebo ekzémový) bývá nejčastější a způsobuje jej většina léků. Klinické kožní projevy zahrnují opravdu široké spektrum makulo-papulózních exantémů, nodózní erytém, lichenoidní a fixní lékový exantém, ale také nejtěžší formy polékových exantémů, jako je SJS/TEN, DRESS a AGEP (bude vysvětleno později).

Podle nejvíce zapojených složek imunitního systému se IV. typ někdy rozděluje do dalších subtypů: IVa se zapojením hlavně monocytů a IFN γ , s klinickým vzhledem makulo-papulózního exantému; IVb s účastí eosinofilů a stimulací IL-4, IL-5, převážně opět makulo-papulózní exantém, DRESS; IVc s aktivací T-lymfocytů, perforinu a granzymu B vedoucí k epidermální nekrolýze - SJS/TEN; a IVd s nárůstem neutrofilů, IL-8 a klinickým výsevem pustulí - AGEP.

Časové a klinické souvislosti

Zatímco reakce I. typu mohou nastupovat poměrně rychle po opakované expozici léku (kopřivka, angioedém vznikají v minutách až hodinách po aplikaci léků – často v závislosti na způsobu podání – parenterálně, per os), zejména IV. typ pozdní reakce mívá zpoždění dny až týdny. Navíc nástup symptomů může být postupný. Objevuje se svědění, erytém, makulo-papulózní eflorescence, pustule, puchýře až nekrolýza epidermis (rozsáhlé cárovité odlučování pokožky), purpurózní projevy, popř. další kožní morfy, jako lichenoidní papulky, nodosity. Některé z nich mívají vážnější prognostický význam (např. puchýře, nekrolýza epidermis).

Pro vznik kožních symptomů je někdy nutná přítomnost dalších kofaktorů – např. virové infekce (pověstné v tomto směru jsou herpetické viry – EBV, HHV). Na druhou stranu řada virových exantémů (zejména u dětí) imituje polékové výsevy. Někdy přispívá farmakologická interakce, např. s acylpyrimem, nesteroidními antiflogistiky, popř. warfarinem (krvácivé projevy až hemoragická nekróza).

Přítomnost jiného disseminovaného kožního onemocnění, např. lupénky, může maskovat kožní exantém („zhoršení“ psoriázy). Kožní nemoci se zvýšenou reaktivitou a dráždivostí (např. atopický ekzém) mohou zhoršovat průběh kožní polékové reakce, která je často považována jen za zhoršení probíhající kožní choroby. Dalším kofaktorem (ev. rozhodujícím faktorem) může být oslunění, ev. expozice jen některé části (ultrafialové, viditelné) slunečního spekt-

Obr. 1. Makulopapulózní exantém po penicilinovém antibiotiku



Obr. 2. Tendence ke splývání makulopapulózního exantému



Tab. 3. Index SCORTEN k posouzení závažnosti TEN

Klinicko-laboratorní parametr (ano = 1, ne = 0)	
Věk > 40 let	
Malignita	
Odloučení pokožky > 10 %	
S-urea > 10 mmol/l	
Glykemie > 14 mmol/l	
Bikarbonáty < 20 mmol/l	
SCORTEN	Mortalita (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥ 5	90

ra. Fotosenzitivní polékové reakce mohou být fototoxické (častěji), někdy fotoalergické – po některých léčích obojí a obtížně se rozliší.

Zvláštní skupinou jsou některé moderní léky, např. onkologika, u kterých mechanismus nemusí být přesně stanoven, nicméně souvisí s ovlivněním imunitního systému pacienta.

Klinické projevy

Manifestace polékové kožní reakce na kůži může mít velmi různou podobu a často klade velké nároky na zkušenost lékaře. Tak, jako se dříve syfilis II. stadia nazýval „simia morborum“ (opice nemocí), tak lze nyní charakterizovat některé (zejména disseminované) polékové exantémy (4).

Přesto většina polékových exantémů má některé společné znaky: výsev zejména v embolizační lokalitě (postranní části trupu, vnitřní plochy horních a dolních končetin) se symetrickým rozložením, postup od horních částí těla kaudálně (a tím s rozdílem zánětlivé aktivity v různých částech těla). Pro současnou postižení sliznic (enantém) je potřeba vyšetřovat i dutinu ústní a další oblasti slizničně-kožního rozhraní. Velmi častým subjektivním příznakem je pruritus s možností přechodu až do pálení a bolesti. Laboratorní nálezy nemusí být výrazné, může být eosinofilie v krevním obraze (5).

Mezi indikátory závažné kožní lékové reakce (SCAR = Serious Cutaneous Adverse Reaction) se počítají splývající erytém, bolestivá kůže, centropacíální otok, slizniční eroze, puchýře a Nikolského fenomén, purpura až hemoragické nekrózy, lymfadenopatie, horečka, hypotenze, dyspnoe, hypotenze. Zvýšené riziko SCAR mají osoby HIV pozitivní, popř. trpící jinými virovými infekcemi (např. EBV v kombinaci s ampicilinem). Další rizika představují chemoterapie, polypragmatie a polyvalentní alergie. Genetická dispozice k reakcím spojená s určitým typem v HLA systému se vyskytuje zejména v asijské populaci (např. pro karbamazepin, allopurinol či dapson).

I. typ reakce, charakteristický zejména výsevem kopřivky, může nastat poměrně rychle v prvních 36 hodinách po zahájení medikace. Kopřivkové pupeny mohou být zvýrazněné angioedémem. Mohou být více v místech otlačení (např. v pase). Zpravidla do 24 hodin mizí beze stopy, ale mohou se vysévat v dalších atakách, zejména pokud vyvolávací moment trvá. Rozsáhlé pomfy, ev. edémy, mohou perzistovat i o něco déle. Pokud však vzniká pozánětlivé poškození kůže (pigmentace, purpura, ev. nekróza), je nutné pomýšlet na urtikariální vaskulitidu. Při angioedému bez kopřivky je nutné vylučovat vzácný hereditární (ev. získaný) angioedém s poruchou inhibitoru

Tab. 4. Přehled klinických projevů a prognózy u nejzávažnějších polékových exantémů

Nemoc	Kůže	Sliznice	Rozsah	Úmrtí
SJS	Obličej trup Makuly puchýře	+++	< 10 %	1–6 %
TEN	Trup Makuly puchýře	++	> 30 %	10–40 %
DRESS	Obličej – otok, trup Makuly, papule	+	> 50 %	5–10 %
AGEP	Trup, končetiny Pustule	-	> 50 %	1–5 %

aktivace C1 složky komplementu, ev. účast bradykininu, či reakci po ACE inhibitech – zpravidla nereagují na klasickou léčbu.

Poléková kopřivka zpravidla vzniká za účasti IgE (po penicilinových antibiotikách, sulfonamidech). Podobný obraz však mohou mít i pseudoalergické reakce po acylpyrinu, NSAID, opioidech či kontrastních látkách, ev. i imunokomplexové reakce.

II. typ reakce má podobu trombocytopenicke purpury s klinicky významnými petechiemi, hemoragiami až sufuzemi. Spektrum vyvolávajících léků může být poměrně široké a zahrnuje antiflogistika (acylpyrin, paracetamol, indomethacin), chemoterapeutika (sulfonamidy, rifampicin), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, deriváty fenothiazinu), diuretika (hydrochlorothiazid, furosemid), H₂-antihistaminika (cimetidin, ranitidin).

III. typ alergické reakce má v pozadí vaskulitidu, zejména imunokomplexovou. Rozsev hemoragických ložisek je častější na distálních partiích (horní a dolní končetiny), protože se přidává ortostatické působení. U téhož pacienta často nalézáme ložiska v různých stadiích – čerstvé vředovatějící nekrózy se staršími krustami a příškvary. Rumpel-Leedehe test fragility kapilár bývá silně pozitivní, zatímco vyšetření trombocytů a koagulace normální. K vyvolatelům patří antibiotika (penicilin, sulfonamidy), sedativa a antiepileptika (hydantoiny, barbituráty), anti-revmatika (soli zlata, indomethacin, pyrazolony).

Do III. skupiny řadíme i exantémy při sérové chorobě, které jsou symetricky rozseté, ale mohou také vytvořit prknotvité infiltráty v místech aplikace cizorodé bílkoviny s celkovými příznaky (horečka, zduření uzlin). Reakci vyvolávají depotní léky (např. penicilin), inzulin, ev. biologická léčba.

IV. pozdní typ alergické reakce se většinou projevuje jako skarlatiniformní, morbiliformní nebo rubeoliformní exantém. Ten je zpočátku makulózní, postupně částečně papulózně infiltrovaný s tendencí v rozsáhlých plochách splývat až ge-

neralizovat. U senzibilizovaných osob (měly styk s lékem, ev. reakci po léku v minulosti) do 2–3 dnů po zahájení, u osob dosud neléčených do 14 dnů (i déle) po nasazení. Opět k vyvolatelům patří antiflogistika (fenacetin, fenybutazon, acylpyrin, indometacin, soli zlata), antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, izoniazid), antiepileptika (hydantoin), chemoterapeutika (sulfonamidy, nitrofurantoin, azoly), psychofarmaka (chlorpromazin, meprobramat, benzodiazepiny, fenotiaziny).

K vážnějšímu průběhu mohou směřovat erytemato-vezikulózní exantémy, které většinou vznikají sekundárně na disseminovaných makulózních exantémech. Mívají také tendenci ke splývání až ke vzniku erythrodermie a mohou být považovány i za předstupeň TEN – toxické epidermální nekrolýzy. Vyvolavatelé jsou opět antibiotika (penicilin), antimalarika, antiflogistika, chemoterapeutika a soli kovů (Au, As, Li, Bi).

Ke IV. typu polékové reakce bývá také řazen nodózní erytém, který je charakteristický tvorbou podkožních uzlů na distálních extenzorových částech končetin, klinicky stejných jako klasické erythema nodosum. Vyvolavatelé mohou být zejména kontraceptiva; také sulfonamidy, salicyláty, halogenizované léky, i soli zlata. Často je nutná kombinace s infekčním agens.

Lichenoidní exantém se manifestuje na extensorových částech končetin, ev. na trupu, ale ne v typických predilekcích lichen ruber. Postupně přechází v hyperpigmentace až atrofie. Protrahovaný průběh trvá týdny až měsíce, často se podobá reakci štěpu proti hostiteli (GvHD). Způsobí to antiflogistika, antibiotika (penicilin, tetracyklin), antimalarika, betablokátory.

Velké diagnostické obtíže může způsobit fixní polékový exantém. Projevuje se jako jediné ložisko (zarudlé, s infiltrací, šupením), popř. několik ložisek na různých místech těla, také na genitálu a sliznicích. Příčinou mohou být opět antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika.

Multiformní exantémy představují další formu IV. typu reakce. Velmi připomínají erythe-

ma exsudativum multiforme Hebrae vzniklé po expozici léku s typickými kokardovitými ložisky, zprvu urtikariálně zduřelými, posléze s iris-puchýři, někdy i na dlaních i chodidlech. Vyvolavateli jsou zejména antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika a diuretika.

Polékový Lyellův syndrom toxické epidermální nekrolýzy (TEN), řazený jako IVc typ reakce, je někdy považován za maximální variantu (typus major) erythema exsudativum multiforme Hebrae. Bývá prohlašován za nejzávažnější polékovou kožní reakci. TEN (převážně postižení kůže > 30 %) bývá spojen se SJS (Stevens-Johnson syndrom), který představuje hlavně postižení sliznic, kůže jen v malém rozsahu – do 10 % povrchu. Nástup reakce je zpravidla postupný s celkovými příznaky – horečka, konjunktivitida, rhinitida. Rozvíjí se erytemo-makulózní exantém, ve kterém se formují puchýře, postupně splývají v plošné plihé buly, které praskají a vytékají. Epidermální kryta se řasí, odlučuje (pozitivní Nikolského fenomén) a vznikají rozsáhlé erodované plochy, které jsou srovnatelné s popáleninami. Také na sliznicích vznikají eroze: zejména pak oční poškození (jizvení rohovky, eroze a adheze spojivky) může vést ke slepotě. Dalšími komplikacemi bývá postižení vnitřních orgánů – nefritida, uretritida, enteritida, bronchopneumonie. Dle závažnosti končí letálně 10–40 % případů. Bylo vypracováno skóre bodující TEN podle následujících parametrů (SCORTEN – Tab. 3): a) věk > 40 let, b) malignita, c) epidermolýza > 10 % povrchu těla, d) urea > 10 mmol/l, e) glykemie > 14 mmol/l, f) bikarbonáty < 20 mmol/l. SCORTEN ≥ 5 představuje riziko mortality více jak 90 %. Vyvolavateli mohou být analgetika, antirevmatika, antibiotika, diuretika, β-blokátory, chemoterapeutika a další. Nemocní zpravidla vyžadují péči na jednotkách intenzivní péče se zajištěním vitálních funkcí, popáleninovou péčí s lokálním ošetřováním i celkovým zajištěním proti infekci, léčbou IVIG, popř. kortikoidy a prevencí pozdních následků (např. péče o oči).

Představitelem typu IVb s účastí eosinofilů je hypersenzitivní syndrom (synonyma jsou DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, nebo DIHS = Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) (6). Začíná s určitou latencí (více jak 3 týdny) po nasazení provokujícího léku (antiepileptika, sulfonamidy, allopurinol) jako difúzní makulopapulózní exantém postupující od

Tab. 5. Přehled dostupných standardizovaných substancí systémových léků k epikutánním testům – Chemotechnique Diagnostics (Švédsko)

Substance	Koncentrace	Značení katalogové
1. Odstraněno v r. 2018		
2. Amoxicillin trihydrate	10,0 %	A-030
3. Dicloxacillin sodium salt hydrate	10,0 %	D-058
4. Cefotaxim sodium salt	10,0 %	C-040
5. Doxycycline monohydrate	10,0 %	D-059
6. Minocycline hydrochloride	10,0 %	M-029
7. Erythromycin base	10,0 %	E-024
8. Spiramycin base	10,0 %	S-012
9. Clarithromycin	10,0 %	C-041
10. Pristinamycin	10,0 %	P-032
11. Cotrimoxazole	10,0 %	C-042
12. Norfloxacin	10,0 %	N-007
13. Ciprofloxacin hydrochloride	10,0 %	C-043
14. Carbamazepine	1,0 %	C-044
15. Hydantoin	10,0 %	H-027
16. Diltiazem hydrochloride	10,0 %	D-060
17. Captopril	5,0 %	C-045
18. Acetylsalicylic acid	10,0 %	A-031
19. Diclofenac sodium salt	1,0 %	D-061A
20. Ketoprofen	1,0 %	K-002B
21. Piroxicam	1,0 %	P-033
22. Acetaminophen	10,0 %	A-032
23. Acyclovir	10,0 %	A-033
24. Hydroxyzine hydrochloride	1,0 %	H-028
25. Hydrochlorothiazide	10,0 %	H-029
26. Clindamycin phosphate	10,0 %	C-046
27. Cefradine	10,0 %	C-047
28. Cefalexin	10,0 %	C-048
29. Ibuprofen	10,0 %	I-010A
30. Lamotrigine	10,0 %	L-009
31. Cefuroxime sodium	10,0 %	C-053
32. Cefixime trihydrate	10,0 %	C-054
33. Odstraněno v r. 2018		
34. Cefpodoxime proxetil	10,0 %	C-055
35. Potassium clavulanate	10,0 %	P-040

obličeje kaudálně (až do erythrodermie), který může obsahovat i pustule. Bývá horečka, otok obličeje a zduření lymfatických uzlin, v krevním obraze (vysoká) eozinofilie. Postižení orgánů (v pořadí zastoupení: hepatitis, nefritis, pneumonitis, artritida) se podílí na letálním vyústění u 5–10 % postižených. V řadě případů se prokáže spoluúčast herpetických virů (HHV 6,7, CMV, EBV). I přes celkovou léčbu kortikoidy bývá pomalý ústup trvající týdny až měsíce.

Aktivací neutrofilů je typický IVd typ reakce, kam řadíme AGEP (akutní generalizovaná exantematická pustulóza). Rozvíjí se poměrně rychle (do 48 hod.) po zahájení léčby (antibiotika – β-laktamy, makrolidy, cefalosporiny, diltiazem, hydroxychlorochin atd.) akutním výsevem sterilních nefolikulárních pustul v axilách a tríslech s rozsevem na těle a končetinách provázeným horečkou a neutrofilii. Přestože má tendenci

spontánně ustupovat (do 2 týdnů), mortalita činí 1–5 %. V praxi bývá často zaměňován za akutní ataku generalizované pustulózní psoriázy. Variantou může být také ALEP (akutní lokalizovaná exantematická pustulóza).

Přehled je uveden v Tab. 4.

Další typy kožních polékových reakcí

Zvláštní skupinu kožních polékových reakcí představují léky vyvolané autoimunitní dermatózou (puchýřnaté, pojivové, vaskulární aj.).

Polékový pemfigus (vulgaris, foliaceus) představuje až 10 % případů tohoto onemocnění. Jako provokující moment jsou popsány léky s thiolovou skupinou (ACE inhibitory, penicilamin), ev. další (penicilin, cefalosporiny, piroxicam atd.). Léky indukují některé případy pemfigoidu (hlavně

u starých osob s polypragmazií), epidermolysis bullosa aquisita, lineární IgA dermatózy.

Ze systémových chorob pojiva mimo sklerodermie a dermatomyozitidy to může být polékový systémový lupus erythematosus (LE), kde jsou kožní projevy vzácné, nebo subakutní LE, kde je postižení kůže časté. Oba LE nastupují až po týdnech či letech léčby.

Zajímavou situaci představuje tzv. paradoxní psoriáza, která vzniká při biologické léčbě blokátory TNF α . Popisuje se zejména u takto léčených pacientů s revmatoidní artritidou než u psoriatiků, kde se často přičte na vrub zhoršení základního onemocnění.

Moderní (onkologická) systémová léčba mívá nežádoucí účinky na kůži, které lze vysvětlit převážně imunologickým působením. Asi nejčastější kožní vedlejší účinky způsobuje blokáce epidermálních růstových faktorů (EGF), ev. receptorů pro EGF (EGFR). EGFR se vyskytuje na epitelálních a stromálních buňkách a jeho aktivační mutace způsobuje spuštění řady signálních drah (Ras, Raf, MEK, ERK). Následná nekontrolovatelná proliferace nádorových buněk je příčinou karcinomu plic, prsu, tlustého střeva a dalších. Proto blokátory EGF a EGFR (ať již jako jako monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, nebo malé molekuly – erlotinib, trametinib) jsou často podávány v onkologii. Až 90 % léčených pak trpí akneiformním exantémem (bez komed), dále rosaceiformní dermatitidou (velmi často s účastí Demodex), ekzematózními ložisky a xerózou kůže, také paronychiemi a fissurami, poruchami ochlupení a alopeciemi atd.

Fotosenzitivní reakce systémové léčby mohou probíhat mechanismem fototoxickým nebo fotoalergickým, v řadě případů se těžko odliší. Přístupují i projevy pelagroidní, dále podobné erytematodu nebo pseudoporfyrii. Někdy může být efekt fotosenzibilizace subklinický. Akční spektrum obvykle leží v UVA části spektra (případně v UVB nebo viditelné oblasti). Fotoaktivace látek v buněčných strukturách vede k uvolnění cytokinů a metabolitů kyseliny arachidonové, což vyvolá zánětlivou reakci v kůži. Vystupňovaná solární expozice se může projevit až jako výsev puchýřků, popř. velké, splývající buly. Velmi důležitá je lokalizace těchto změn – je omezena pouze na slunci exponovaná místa! Incidence polékové fotosenzitivity není přesně známa. Nejčastějšími lékovými fotosenzibilizátory jsou fluorochinolony, thiazidy, tetracykliny, nesteroidní antirevmatika. Některé léky (např. voriconazol, vemurafenib) způsobují těžkou fotosenzi-

titivu dokonce s významným rizikem vzniku kožní rakoviny. Pro klinickou praxi je nezbytná znalost fotosenzibilizujících účinků léků a také podrobná informace pacientům spolu s bezpečnostními pokyny k jejich ochraně.

Opatření a léčba polékových exantémů

Hlavním cílem je pochopitelně zlepšení (až vyléčení) kožního postižení. V první řadě znamená vysazení (ev. záměnu) podezřelých léků. Dalším krokem je odhad následujícího vývoje: a) pouze exantém s kontrolovaným vývojem, který se zvládne v rámci dermatologické péče; b) exantém s progresivním průběhem (SJS/TEN) vyžaduje neprodlenou hospitalizaci na JIP nebo popáleninové jednotce; c) těžký exantém s přidružením systémových příznaků (anafylaxe, orgánové postižení) potřebuje navíc intenzivní mezioborovou spolupráci (1).

Léčebná opatření se obecně odvíjejí od typu a tíže postižení. Lokálně lze působit chladičivě a protisvědčivě tekutým pudrem, chladičivými mléky, speciálně symptomaticky podle kožních morf – puchýře, pustule, hemorrhagie – antiseptika, vysoušecí léčba nebo naopak vlhké krytí ran, šetrné bandáže apod. Celkově uleví svědění antihistaminika (i ve zvýšené dávce), kortikoidy, speciálně lze použít i.v. podání imunoglobulinů (IVIG), imunosupresiv (cyklosporin A), popř. biologie (zejména TNF α blokátory).

Po zvládnutí akutního stavu je potřeba zabránit budoucí expozici léku. K tomu slouží diagnostika, která se zpravidla provádí s časovým odstupem od reakce. Přesná lékařská dokumentace je základem. Nemocný by měl být vybaven „průkazem alergie“, kde by měly být uvedeny nejen názvy problematických léků, ale také generické názvy obsažených látek i pro možnost zkřížené alergie. K tomu směřuje i projekt elektronického sdílení (v rámci eRp) pacientovy medicíny. K větší bezpečnosti přispívají i hlášení nežádoucích polékových reakcí na SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv), u moderních léků (biologik) jsou zavedeny národní i nadnárodní registry, které umožňují i konzultace.

Diagnostika polékových exantémů

V akutní fázi je rozhodující anamnéza a posouzení klinického obrazu. Zejména je nutná relevantní časová souvislost mezi podáním léku a vznikem exantému. Vhodné je vzít v úvahu

také předchozí expozici léku, popř. reakce po jiných (nejen příbuzných) lécích, v širším měřítku posoudit i další alergické příhody i předchozí kožní onemocnění, zhodnotit ev. působení ko-faktorů. Hodnocení kožních nálezu vyžaduje určitou (bohatší) klinickou zkušenost v oboru se znalostí projevů i průběhu jiných exantematických, popř. infekčních onemocnění kůže.

Pro úvodní diagnostiku, zda se vůbec jedná o polékovou kožní reakci, může být užitečné ještě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (často bývá eozinofilie). Také stanovení hladiny tryptázy, která je známkou aktivace mastocytů a bazofilů, je markerem anafylaktické reakce, zatímco určení hladiny uvolněného histaminu se v praxi většinou nedaří, protože má velmi krátký biologický poločas. Některá další vyšetření (např. stanovení destičky aktivujícího faktoru nebo karboxylpeptidázy A3) mají zatím spíše experimentální charakter.

Histologické vyšetření kožního vzorku může být přínosné při některých kožních reakcích s typickými infiltráty (např. AGEs s neutrofily, DRESS s produkcí IL-5 a chemotaxi eozinofilů).

V dalším kroku pak je možné provádět laboratorní (in vitro), resp. expoziční (in vivo) diagnostiku již s konkrétními podezřelými léky.

Laboratorní testy (in vitro) jsou bezpečné, ale mají řadu nevýhod (7). Nebývají dostatečně senzitivní, jsou většinou specifické (tzn., že pro každý lék musí být zvláštní testovací souprava). Zpravidla testují pouze jeden z možných mechanismů polékové reakce, což nevylučuje jiný typ reakce (8). Jsou citlivé na čas provedení, tzn. dobu od proběhlé alergické reakce. Významnou roli hraje také koncentrace léku při testech. Někdy není problémem lék samotný, ale jeho metabolit (který by se musel v in vitro prostředí zavést jako další test). Laboratorní testy mohou být náročné na provedení a také bez úhrady ze zdravotního pojištění.

Od **gelové precipitace** (precipitace na agaru) se většinou upustilo, přestože to byl velmi levný orientační test na přítomnost precipitujících protilátek.

Test aktivace lymfocytů (LTT) – provedení trvá pět dní. Je užitečný při diagnostice generalizovaných exantémů, přičemž je důležitý termín odběru krve: do 1 týdne u makulopapulózních exantémů a SJS/TEN, do 5-8 týdnů u DRESS. Test je vhodný pro β -laktamy a antiepileptika.

Test aktivace basofilů (BAT) je vysoce specifický, odběr je možný často až do 1 roku po

reakci. BAT je vhodný k vyšetření β -laktamů, nehodí se pro chinolony.

Specifické IgE (norma do 0,35 kUA/l) je vhodné vyšetřit u reakcí po neuromuskulárních blokátech (není citlivé u β -laktamů, u chinolonů málo).

ELISA testy k detekci cytokinů pomohou zejména u cefalosporinů, odběr se provádí do 48–72 hod.

Expoziční (in vivo) testy jsou nejspolehlivější, mají však některá omezení. Chybí standardizace, nedoporučují se po těžkých reakcích, resp. po anafylaxi.

Asi nejbezpečnější z nich jsou epikutánní testy (9). Místem nalepení **epikutánních testů** jsou obvykle záda. U fixní polékové erupce (lokalizovaný atypický polékový exantém po celkovém podání léku) je navíc vhodné testovat i na místě předchozího projevu (pokud je to proveditelné) (10). Doba nalepení epikutánního testu je obvykle 48 hod., při předchozí fixní erupci se doporučuje zkrátit na 24 hodin. Když se provádí otevřený test, je doba nalepení epikutánního testu velmi krátká (20 min., i méně). Běžné odečtení je po sejmutí náplasti až po zklidnění okrsku i za 1–2 hod. (2. den), pak 3. a 4. den, (event. 5. a 7. den). Hodnotí se stupeň kožní reakce (erytém, indurace, puchýř, nekróza). K testování lze použít standardizované čisté látky, je však velmi omezený výběr komerčně dostupných substancí k epikutánním testům (např. některá antibiotika, antiepileptika, NSAIDs). Jsou vhodné i pro testování zkřížené alergie. U standardizovaných substancí lze dobře nastavit testovací koncentraci (zpravidla mezi 1 až 20 %). Při testování se doporučuje začínat s nízkou koncentrací. Rozpouštědlem je vazelína, spíše výjimečně voda, etanol, aceton či dimethylsulfoxid (DMSO). Standardizované alergeny jsou dodávány některými výrobci, jako je Chemotechnique Diagnostics (Švédsko), allergEAZE (SRN) (tab. 5).

Druhým způsobem (nestandardizovaným) je použití léku v konkrétní lékové formě: tablety, kapsle, roztok k p. o., i.v., i.m. aplikaci. Pro praktické použití se nejlépe hodí prášková substance, která se zamíchá do vazelíny v koncentraci 10 % (lze až 30 %), při pozitivě se doporučují roztestovat

nižší koncentrace (11). Hotové léky však obsahují plnidla a přídatné látky, které se doporučují dotestovat (většinou s negativním výsledkem). Někdy je velmi těžké dohledat obsah těchto látek v jednotlivých lékových formách. Existují i další modifikace epitestů: skarifikační, striping, popř. ozářené (UVA) epikutánní testy k průkazu fotoalergické reaktivity.

V alergologii jsou však více používány **prick-testy (SPT)** nebo **intradermální (i. d.) testy**. Zde se hodnotí za 20 minut po aplikaci velikost pupene.

Pokud jsou předchozí testy negativní a pokud potřebujeme opravdu zjistit/vyloučit lékovou alergii (např. při nenahraditelnosti a vitální indikaci léku), je možný expoziční provokační test. Doporučuje se použít vysoké ředění léku (např. 1 : 10000). Test by se měl provádět ve zdravotnickém zařízení s možností okamžité resuscitace při anafylaktické reakci. Při negativní odpovědi lze opakovat expozici s nižším ředěním léku.

Při prokázané alergii na nenahraditelný lék je možné také pomýšlet na indukci lékové tolerance (dříve nazývané desenzibilizace). Není příliš rozšířená, je nutné postupovat obezřetně s opravdovým zvážením přínosu a všech rizik (12).

Závěr

Moderní medicína má k dispozici obrovské množství léků. S tím narostla i pravděpodobnost nežádoucích polékových reakcí, včetně alergických. Situaci často komplikuje i polypragmázie, někdy díky atomizaci medicíny a ordinacemi specialistů, kteří nezohlední jinou medikaci.

Určitě je možné zabránit řadě polékových reakcí lepším vzděláním a spoluprací s klinickými farmakology. Opakované expozici problematického léku mohou zabránit i sami pacienti při výbavě „průkazu alergie“, ve kterém bude také generický název léku.

Seznam zkratk

- ACE – Angiotensin konvertující enzym
- AGEP – Akutní generalizovaná exantematická pustulóza
- ALEP – Akutní lokalizovaná exantematická pustulóza

- BAT – Basofily aktivující test
- CMV – Cytomegalovirus
- DHR – Drug hypersensitivity reaction
- DIHS – Drug-induced hypersensitivity syndrome
- DMSO – Dimethylsulfoxid
- DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- EBV – Epstein-Barrové virus
- EGF – Epidermal growing factor
- EGFR – Epidermal growing factor receptor
- ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay
- ERK – nitrobuněčná signální dráha
- eRp – elektronický recept
- GM-CSF – granulocyty, monocyty – kolonie stimulující faktor
- GvHD – Graft-versus-host disease (reakce štěpu proti hostiteli)
- HHV – Human herpes virus
- HIV – Human immunodeficiency virus
- HLA – Hlavní histokompatibilitní antigen
- i. d. – intradermálně
- IVIG – Intravenózně aplikovaný imunoglobulin
- JIP – Jednotka intenzivní péče
- LE – Lupus erythematosus
- LTT – Lymfocytární transformační test
- MEK – nitrobuněčná signální dráha
- NSAID – Nonsteroidal antiinflammatory drugs (nesteroidní antiflogistika)
- p.o. – perorálně
- Raf – nitrobuněčná signální dráha
- Ras – nitrobuněčná signální dráha
- SCAR – Serious cutaneous adverse reaction
- SCORTEN – Score for toxic epidermal necrolysis
- SJS/TEN – Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
- SPT – Skin prick test
- SRN – Spolková republika Německo
- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- TNF α – Tumor nekrotizující faktor α
- UVA – Ultrafialové záření pásma A (320–400 nm)
- UVB – Ultrafialové záření pásma B (290–320 nm)

LITERATURA

1. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. CMAJ, 2018; 190(17): E532–E538.
2. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Int Arch

Allergy Immunol 2016; 171: 166–179.

3. Montanez MI, Mayorga G, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. Front Immunol 2017; 9: 614.

4. Nemšová J. Liekové hypersenzitivne reakcie: klasifikácia a patogenéza (1.časť). Čes-slov Derm 2019; 94(3): 99–106.

5. Arden-Jones M, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2010; 71(5): 672–683.

6. Kováčová S. DIHS – liekmi indukovaný hypersenzitívny syndróm. *Dermatol Prax* 2014; 8(2): 40–64.
7. Nemšová J. Liekové hypersenzitívne reakcie: diagnostika a liečba (2.časť). *Čes-slov Derm* 2019; 94 (5): 192–202.
8. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P. et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy In-

- terest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103–1134.
9. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, Bernardini R, Cardinale F, Mori F, Caffarelli C. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed* 2019; 90(Suppl. 3): 36–43.
10. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated

- drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 442(14): 1–8.
11. Friedmann P. S., Arden-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 291–296.
12. Scherer K., Brockow K., Aberer W. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68(7): 844–852.

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 34, 2020, číslo 1, vychází 4× ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava 2, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, 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 Květa, 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, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Přiborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. 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. Michaela Nováková
m.novakova@solen.cz, 733 663 833

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel: 608 938 632Všechny 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 Československa

Vydavatel nenes 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.

Nežádoucí účinky derivátů platiny podávaných metodou HIPEC

Šárka Sperottová^{1,2}

¹Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

²Lékárna Fakultní nemocnice Olomouc

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie (HIPEC) je metoda využívaná k léčbě pacientů s peritoneální karcinomatózou. Mezi cytostatika, která se k terapii využívají, patří, mimo jiné, platinové deriváty – cisplatina a oxaliplatin. Tato alkylační antineoplastika napadají DNA nádorových buněk a indukují apoptózu. Protože ale působí na všechny rychle proliferující buňky, mají také řadu nežádoucích účinků. Kromě typické trombocytopenie a neutropenie se můžeme setkat i s akutním renálním selháním u cisplatiny (36 % pacientů), nebo neuropatií u oxaliplatin (19 % pacientů). Dále se objevují respirační nemoci, infekce ran nebo hemoperitoneum. Jelikož při HIPEC přichází personál přímo do styku s cytostatikem, které je navíc většinou více koncentrované než při intravenózním podání, je potřeba se zaměřit i na bezpečnost pracovníků přítomných při zákroku. Základem je dodržení všech bezpečnostních zásad včetně pravidelné kontroly vzorků moči a krve. Studie ukazují, že koncentrace platinových derivátů ve zmiňovaných vzorcích jsou pod hranicí detekovatelnosti a že by tedy metoda HIPEC měla být bezpečná. Ovšem studie prokazující bezpečnost z dlouhodobého hlediska zatím chybí.

Klíčová slova: HIPEC, platinové deriváty, nežádoucí účinky, bezpečnost personálu.

Adverse effects of platine derivatives administered by HIPEC method

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a method used to treat patients with peritoneum carcinomatosis. Cytostatics used in therapy include platinum derivatives – cisplatin and oxaliplatin. These alkylating chemotherapeutics attack the tumor cell DNA and induce apoptosis. They have a lot of side effects because they affect all of the proliferating cells. Besides typical thrombocytopenia and neutropenia, acute renal failure in cisplatin (36% of patients) or neuropathy in oxaliplatin (19% of patients) may occur. Others include respiratory diseases, wound infections, or hemoperitoneum.

During HIPEC, the staff comes directly into contact with a cytostatic agent, which is usually more concentrated than when administered intravenously. It is essential to comply with the safety principles, including the control of sample of urine and blood. Studies show, that platinum derivatives in samples are below the detection limit and that the HIPEC method could be safe. However, studies showing safety in the long term are missing.

Key words: HIPEC, platinum derivatives, adverse effects, personel safety.

Metoda HIPEC

Hypertermická peritoneální chemoterapie – HIPEC je spolu s cytoredukčním chirurgickým zákrokem základem léčby peritoneální karcinomatózy. Hlavními původci peritoneálních metastáz jsou nádory kolorekta a ovarií. Vzácněji se může vyvinout z primárního tumoru mucinózy appendixu, pleury, peritonea či perikardia (1).

Metoda HIPEC je výhodnou kombinací lokálního působení cytostatika přímo v abdominální dutině a zvýšené teploty. Hypertermie má sama o sobě cytotoxický efekt, navíc potencuje působení chemoterapie a zvyšuje prostupnost tkání, díky čemu se účinná látka snáze dostane do tumoru. Největšího synergismu je dosaženo při teplotách 41–43 °C, pod touto hranicí není za-

stavení růstu maligních buněk dostatečné a nad ní už je příliš vysoká toxicita vůči zdravé tkáni (2).

Pro intraperitoneální podání cytostatika se využívá především dvou metod, otevřená a uzavřená, případně jejich kombinací (polootvřená) či metody laparoskopické. Otevřená metoda, nebo také „Coliseum,“ je typická upevněním krajů kůže na rám retraktoru umístěný asi 20 cm nad

tělem pacienta. Tím je vytvořen prostor v břišní dutině připomínající Koloseum, odtud název (1, 2).

Při otevřené technice je následně dutina překryta plastovou fólií s otvorem, který umožňuje chirurgovi promíchávat perfuzát s cytostatikem, aby bylo docíleno co největší homogenity (2).

Nejvíce využívaná je metoda uzavřená. Po makroskopické cytoredukci jsou pacientovi do břišní dutiny umístěny katetry na přívod a odčerpávání perfuzátu. Následně je abdominální kůže sešita tak, aby nepropouštěla tekutiny a dutina břišní je naplněna horkým nosným roztokem. Po přidání cytostatika do roztoku chirurg jemně pohybuje naplněným břichem pro dosažení co nejvíce rovnoměrného rozptýlení perfuzátu s účinnou látkou (2).

Při uzavřené metodě nicméně nelze zcela zabránit akumulaci zahřátého perfuzátu s cytostatikem. Zadržování roztoku na jednom místě zvyšuje riziko systémové toxicity a komplikací způsobených teplem. Problematická jsou také místa v abdominální dutině, kam se perfuzát s účinnou látkou nedostane vůbec, to může později vést k recidivě (1, 2).

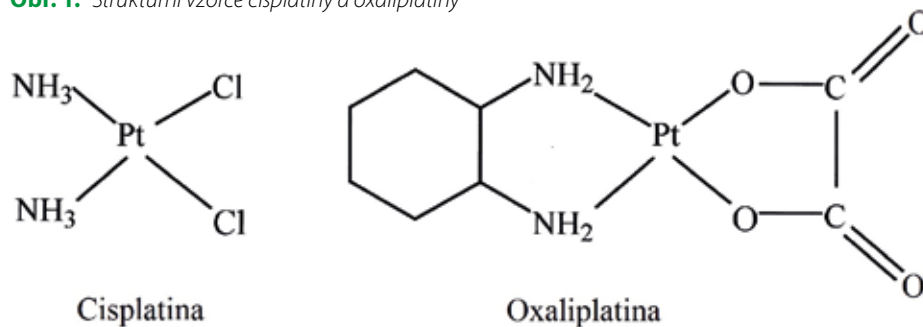
Efektivita HIPECu je závislá na několika důležitých parametrech. Ty Helderman řadí do osmi základních kritérií, určujících účinnost léčby. Jedná se o typ zvoleného léčiva, jeho koncentraci, nosný roztok, objem nosného roztoku, teplotu perfuzátu, dobu trvání, techniku provedení a v neposlední řadě výběr pacienta (1).

Platinové deriváty

Z platinových derivátů jsou při metodě HIPEC používány cisplatina a oxaliplatina (3). Jejich cytostatická aktivita je závislá na schopnosti vytvořit kovalentní vazbu mezi purinovými bazemi DNA a tím zabránit replikaci. Takto poškozená DNA spouští v nádorové buňce apoptózu a vede ke smrti buňky (4). Navíc platinové deriváty po navázání na DNA aktivují stresové kinázy uvolněním reaktivní platiny. Díky tomu jsou na povrchu buňky exprimovány receptory způsobující aktivaci zevní apoptotické dráhy (5).

Cisplatina je využívána k léčbě několika typů nádorů. Jedná se například o karcinomy ovaríí, plic, močového měchýře, hlavy a krku, lymfomy a sarkomy (4). Tato světlocitlivá látka se před aplikací ředí do fyziologického roztoku. Po podání se váže na proteiny plazmy z více než 90 % a rychle se distribuuje do všech tkání. Nevyšších koncentrací dosahuje v játrech, ledvi-

Obr. 1. Strukturální vzorce cisplatiny a oxaliplatiny



Tab. 1. Dávkování cisplatiny a oxaliplatiny

Dávkování (při snížené funkci ledvin)	Standardní	Snížené
Cisplatina	30–50 mg/m ² à týden	KI při snížené funkci ledvin
	75–100 mg/m ² à 3 týdny	
	20 mg/m ² po 5 dní à 3 týdny	
Oxaliplatina	85 mg/m ² à 2 týdny	65 mg/m ² à 2 týdny (lehce či středně snížená funkce ledvin) KI při těžké poruše ledvin

nách a prostatě. Eliminace pak probíhá převážně močí, proto je cisplatina u pacientů s poruchou ledvin kontraindikována (5).

Dávky cisplatiny se určují podle povrchu těla pacienta, jeho clearance a původu tumoru. Pohybují se od 30 mg/m² až do 50 mg/m² každý týden, nebo 75–100 mg/m² à 3 týdny. Dávky nad 100 mg/m² se používají vzácně (5). Při použití cisplatiny v kombinaci s dalšími antineoplastiky jsou často používány dávky 50–100 mg/m² každé 3 týdny. Pro režim podávání cytostatika pět po sobě jdoucích dní à 3 týdny (např. u zhoubného novotvaru varlat) se užívá dávka 20 mg/m² (6).

Oxaliplatina, na rozdíl od cisplatiny, nemá významnou aktivitu při karcinomu plic či ovaríí. Její hlavní indikací je kolorektální karcinom, u něhož má spolu s fluorouracilem synergní účinek (8). Využití našla také u gastroesofageální rakoviny a rakoviny pankreatu (10). Po naředění do 5% roztoku glukózy a podání pacientovi se oxaliplatina rychle vstřebá, její distribuční objem je 440 l. Na plazmatické proteiny se váže ze 70–90 %. Vylučování probíhá převážně močí (až 54 % platiny) (9).

Nejčastěji se používá dávka oxaliplatiny 85 mg/m² každé dva týdny nebo 130 mg/m² à 3 týdny. U vážné dysfunkce ledvin (clearance pod 30 ml/min) je použití oxaliplatiny kontraindikováno, pouze u mírné či středně těžké poruše ledvin je dávka snižována na 65 mg/m². Při přípravě a manipulaci s oběma platinovými deriváty nesmí být použity sety, jehly, či jiné nástroje obsahující hliník, kvůli tvorbě černých sraženin (9).

Nežádoucí účinky derivátů platiny

Jelikož platinové deriváty napadají kromě DNA nádorových buněk i DNA zdravých rychle proliferujících buněk, plynou z toho všeobecně známé nežádoucí účinky cytostatik jako je hemoragie, gastrointestinální poruchy (cisplatina patří mezi nejsilnější emetogeny), ztráta vlasů a další (4).

Pro cisplatinu je typická nefrotoxicita. Ta je způsobena akumulací látky v renálních proximálních tubulech. Střední až závažná nefrotoxicita se objeví u 25–33 % pacientů po jediné intravenózní aplikaci dávky 50–75 mg/m². U dávky snížené o víc jak polovinu (20 mg/m²) se stejně závažné poškození ledvin objeví během pěti dnů u 50–75 % pacientů. Negativní působení na ledviny se snižuje vyvoláním dostatečné diurézy hyperhydratací s forsírovou diurézou (11). U cisplatiny je také důležité zmínit ototoxicitu a reprodukční toxicitu. Vyvolává amenoreu a azospermii a může způsobit i trvalou infertilitu (12).

U oxaliplatiny je bezpečnostní profil příznivější, je snížená nefrotoxicita i gastrotoxicita. Naproti tomu je u ní vážným rizikem hepatotoxicita nebo anafylaktické reakce. Dále také neurotoxicita. Akutní chemoterapií indukovaná periferní polyneuropatie (CIPN) se projeví až u 90 % pacientů již během podávání infuze nebo během několika hodin po aplikaci. Zajímavostí je, že spouštěčem či zesilovačem neuropatie je chlad. Při opakovaných cyklech dochází u 10–15 % pacientů k přechodu do chronické CIPN, která vede až k senzorické poruše a motorické dysfunkci (13).

Nežádoucí účinky platinových derivátů aplikovaných metodou HIPEC

Jednou z výhod intraperitoneálního podání je možnost využít vysokých dávek účinné látky za relativně nízké systémové absorpce. Maximální koncentrace platiny v plazmě je dosaženo na konci procedury a plazmatická koncentrace velice rychle klesá po odčerpání cytostatika z břišní dutiny. S rostoucí dávkou se zvyšuje také systémová expozice a tím i riziko nežádoucích účinků jako je trombocytopenie, neutropenie a další (14).

Akutní renální selhání se podle Tana vyskytuje u 36 % pacientů po intraperitoneální aplikaci cisplatiny. U 14 % se objevují respirační potíže, méně často může docházet k infekci ran. Chceme-li celkový pohled, tak komplikace vyžadující chirurgický zásah, endoskopii nebo radiologickou intervenci, případně ty, které pacienta ohrožují na životě, se vyskytují u 24 % lidí po HIPEC s cisplatinou. Pacientů, kteří měli problémy vyžadující medikaci nebo krevní transfuzi, případně se obešli bez léčby, je přibližně 49 % (15).

U oxaliplatinu se častěji vyskytují respirační komplikace. Podobně jako u cisplatiny i tady je riziko selhání ledvin a pooperačních infekcí ran. Čísla ze studie Tan a kol. ukazují, že 50 % pacientů postihují komplikace mírnějšího rázu a druhých 50 % trpí vážnějšími následky. Nicméně tato pesimistická čísla, která Tan uvádí, souvisí s velice malým počtem vzorků pacientů léčených oxaliplatinou v dané studii (15). Pozitivněji působí žebříček komplikací podle de Jonga, který uvádí, že nejčastější komplikací po HIPEC s oxaliplatinou je hemoperitoneum (23 % pacientů), neuropatie (19 %), trombocytopenie (13 %) a ascites (4 %) (14).

Jakkoli se mohou zdát tato čísla nepříznivá, metoda HIPEC pomohla prodloužit dobu dožití u pacientů s peritoneální karcinomatózou z měsíců na roky. Jaká ale bude prognóza, závisí na stavu nemocného, a proto je důležité, aby intraperitoneální chemoterapii podstoupili jen pečlivě vybraní pacienti v relativně dobré celkové kondici (1).

Rizika pro personál

Díky účinnosti této metody její popularita roste a čím dál více nemocnic nabízí HIPEC svým pacientům. Samotná příprava infuze probíhá na

specializovaných pracovištích, v podtlakových laminárních boxech. Je proto nasnadě zeptat se, jaká jsou rizika pro personál, který je při zákroku trvajícím až 90 minut v kontaktu s koncentrovanou cytostatickou látkou (16).

Při expozici antineoplastickým látkám patří mezi největší rizika karcinogenita. Také je dokázán dopad na reprodukční systém, je snížena fertilita a zvýšeno riziko předčasného porodu a nízké porodní váhy. Platinové deriváty se podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny řadí do skupiny 2 A – pravděpodobně karcinogenní (16).

Díky vysoké teplotě roztoku je navíc personál vystaven takzvanému „surgical smoke“, který se uvolňuje, pokud jsou buňky vystaveny tepelné energii. Jedná se o ultra jemné částice zahrnující benzen, toluen, formaldehyd a další organické sloučeniny, které mohou vyvolat bolest hlavy, nauseu nebo iritaci dýchacích cest či očí. Pokud jsou takové částice přítomné ve zvýšené koncentraci v prostředí, bývají příčinou plicní dysfunkce a kardiovaskulárních problémů (16).

Základem ochrany pracovníků je jejich dostatečná edukace. Všichni členové chirurgického týmu by měli být poučeni o rizicích, technice zákroku, ale také o tom jak minimalizovat možnost kontaminace. Při zákroku by neměli být přítomni lidé s imunodeficiencí, kongenitální malformací, ti kteří mají v anamnéze maligní onemocnění nebo prošli chemo- či radioterapií. Těhotné a kojící ženy, či ženy s historií potratů by také neměly být vystaveny riziku expozice cytotoxickým látkám (16).

Dalším pilířem ochrany pracovníků je užívání ochranných pomůcek. Rukavice, rouška a ochranná vrstva na oblečení a boty by měly být samozřejmostí. Doporučovány jsou také ochranné brýle. Rukavice by měly být z materiálu, který nepropustí agresivní cytostatickou látku, většinou jsou využívány rukavice nitrilové, či neoprenové rukavice spolu s latexovými, pro dvojitou ochranu. Rouška má chránit před aerosolovou kontaminací. Největší ochranu poskytují ty s Filtering Facepiece Particles (FFP) kategorie 3, ale také se přes ně nejhůře dýchá, proto se většinou volí kategorie 1, která poskytuje dostatečnou ochranu a zároveň přiměřeně pohodlí. Rouška se má měnit každé 2 hodiny (16, 17).

Jen ochranné chirurgické oblečení s polyethylenem nebo vinylovou vrstvou má

Tab. 2. Vybrané nežádoucí účinky cisplatiny a oxaliplatinu při HIPEC

Vybrané nežádoucí účinky platinových derivátů při HIPEC	
Cisplatina	Oxaliplatina
Renální selhání	Neuropatie
Respirační potíže	Respirační potíže
GIT potíže (emeze)	Infekce ran
Infekce ran	Hemoragie
Hemoragie	Trombocytopenie
Trombocytopenie	Ascites
Neutropenie	
Ascites	

prokázanou dostatečnou nepropustnost vůči antineoplastikům a ochrana je garantována po 4 hodiny. Boty by měly být uzavřené a snadno čistitelné, nejlépe by přes ně měla být přetažena protektivní vrstva (16, 17).

Nesmíme zapomínat i na ochranu pracovního prostředí. Podlahy z PVC jsou náchylné k absorpci agresivních cytostatik a je proto dobré je potáhnout ochrannou vrstvou. Kontaminaci vzduchu se snažíme zabránit fólií nad břišní dutinou při otevřené technice HIPEC, nebo uzavřením pacienta u druhé metody (17).

V neposlední řadě jsou součástí ochrany pracovníků pravidelné kontroly u lékaře, cytogenetická vyšetření, odběr vzorků moči a krve a následné testování na přítomnost platiny. Studie prováděné u personálu aplikujícího HIPEC ukazují, že ve vzorcích moči i v krevních vzorcích není patrná koncentrace cytostatik, nebo je množství tak malé, že je pod hranicí detekovatelnosti. Nicméně studie, které by ukázaly působení látek na personál při HIPEC z dlouhodobého hlediska, zatím chybí (17).

Závěr

Hypertermická intraperitoneální chemoterapie spolu s cytoredukční chirurgií zvyšuje dobu přežití pacientů s peritoneální karcinomatózou z měsíců na roky. Mezi základní látky využívané při této terapii patří platinové deriváty. Díky lokálnímu účinku v abdominální dutině a ochrannému působení peritoneální bariéry můžeme při HIPEC využít vyšších koncentrací léčiv než při intravenózní léčbě. Jako všechna cytostatika i cisplatina s oxaliplatinou mají negativní působení na rychle proliferující buňky. S rostoucí koncentrací v roztoku, podávaném do břišní dutiny roste také riziko systémových nežádoucích účinků. Pro cisplatinu je typická nefrotoxicita, u oxaliplatinu se zase dá očekávat hepatotoxicita a neuropatie.

Oba platinové deriváty také mohou vést k respiračním onemocněním.

Jelikož působení chemoterapeutické látky je při proceduře vystaven i personál, je důle-

žitě, aby byli pracovníci co nejvíce chráněni. K tomu jsou využívány ochranné pomůcky, jako jsou rukavice, roušky a oblečení ze speciálních materiálů nepropouštějících cytosta-

tika. Zásadní je také výběr pracovníků a jejich dostatečná edukace.

Dedikace: IGA_LF_2020_009

LITERATURA

1. Helderman RFCPA, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, Crezee J. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 11; 11(1).
2. González-Moreno S, Ortega-Pérez G, Alonso-Casado O, Galipienzo-García J, Linero Noguera MJ, Salvatierra-Díaz D. Techniques and Safety Issues for Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jul; 27(3): 495–506.
3. Klos D, Řiško J, Stašek M. Současné postavení cytoredukční chirurgie (CRS) a intraperitoneální hypertermické chemoterapie (HIPEC) v multimodální léčbě nádorů peritoneálního povrchu. *Čas. Lék. Čes*. 2018; 157(8): 419–428.
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5; 740: 364–378.
5. Cisplatin. Micromedex® (electronic version). 2019. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidenceexpert-DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
6. Cisplatin. Medscape Drugs & Diseases. Copyright © 1994–2019 by WebMD LLC. Available at: <https://reference.medscape.com/drug/platinol-aq-cisplatin-342108#92>
7. Klener P, Klener jr. P. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. 1. vydání. Grada Publishing, a. s. 2010. Alkylační látky, str. 38–39.
8. Perego P, Robert J. Oxaliplatin in the era of personalized medicine: from mechanistic studies to clinical efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jan; 77(1): 5–18.
9. Oxaliplatin. Medscape Drugs & Diseases. Copyright © 1994–2019 by WebMD LLC. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidenceexpert-DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
10. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Dec; 13(6): 345–355.
11. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May; 22(5): 609–619.
12. Cisplatin Ebewe 1 mg/ml. Souhrn údajů o přípravku. 16. 10. 2019 Available at: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0189992&tab=texts>
13. Nakagawa T, Kaneko S. Roles of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40(7): 947–953.
14. de Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 85(1): 47–58.
15. Tan GHC, Shannon NB, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. Platinum agents and mitomycin C-specific complications in cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int J Hyperthermia*. 2018 Aug; 34(5): 595–600.
16. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol*. 2016 Sep; 25(3): 308–314.
17. Rodier S, Saint-Lorant G, Guilloit JM, Palix A, Divanon F, Sichel F, Delépée R. Is hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) safe for healthcare workers? *Surg Oncol*. 2017 Sep; 26(3): 242–251.

Anticholinergiká používané v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a vplyv na kognitívne funkcie starších pacientov

Anna Oleárová^{1, 2}

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Hyperaktívny močový mechúr je častým problémom starších pacientov. Vo farmakoterapii sa najčastejšie používajú anticholinergiká. Vyznačujú sa veľmi dobrou účinnosťou, ale môžu zhoršovať kognitívne funkcie pacientov. Tento nežiaduci účinok závisí najmä od schopnosti anticholinergika prechádzať hematoencefalickou bariérou a viazať sa na muskarínové M1 receptory v centrálnom nervovom systéme. Prienik cez hematoencefalickú bariéru závisí od veľkosti molekuly, náboja, lipofily a od toho, či je anticholinergikum substrátom P-glykoproteínu. Výsledky viacerých štúdií ukázali, že nevhodným liečivom hyperaktívneho mechúra u starších pacientov je oxybutynín, ktorý významne znižuje kognitívne funkcie. Naopak, trospium, solifenacín, darifenacín a fesoterodín nepreukázali významný vplyv na zníženie kognitívnych funkcií starších pacientov. Článok poskytuje prehľad farmakoterapeutických možností liečby hyperaktívneho močového mechúra na príklade staršej pacientky s vekom podmieneným poklesom kognitívnych funkcií.

Kľúčové slová: hyperaktívny močový mechúr, anticholinergiká, kognitívne funkcie.

Anticholinergic agents used in overactive bladder and their effect on cognitive function in elderly.

Overactive bladder is common condition in elderly. Anticholinergic agents are the mainstay of pharmacological treatment of overactive bladder. They are effective but can decline the cognitive function. This adverse event depends on their ability to cross the blood – brain barrier and binding on muscarinic M1 receptors in central nervous system. Crossing of anticholinergics across the hematoencephalic barrier is dependent upon the molecular size, ionic charge, lipophilicity and if the anticholinergic is a P-glycoprotein substrate. Results of studies have shown the inappropriate anticholinergic agent to treat overactive bladder in elderly is oxybutynin, which frequently causes the cognitive impairment. On the contrary, trospium, solifenacin, darifenacin and fesoterodine have insignificant effect on cognitive functions in the elderly. The article provides an overview of pharmacotherapeutic options for treatment of overactive bladder on an example of elderly female patient with age-associated cognitive decline.

Key words: overactive bladder, anticholinergics, cognitive function.

Klinická otázka

Lekár 75-ročnej pacientky, s hypertenziou a dyslipidémiou nezávažného charakteru a vekom podmieneným poklesom kognitívnych funkcií (resp. pre-existujúcou demenciou) sa obrátil na ambulanciu klinickej farmakológie s otázkou, ktoré anticholinergikum by bolo vhodné na liečbu hyperaktívneho močového mechúra vzhľadom na vyšší vek pacientky a klesajúce kognitívne funkcie.

Pacientka užívala losartan 50 mg denne, vitamín E 200 mg denne a vápnik v kombinácii s vitamínom D3 600 mg/ 400 IU denne.

Hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)

Fyziologicky je plnenie močového mechúra a močenie regulované stimuláciou adrenergických a cholinergických nervových zakončení.

Tieto sú lokalizované v stene ($\beta 3$ a M3) a hrdle ($\alpha 1$ a N) močového mechúra. Aktiváciou $\beta 3$ -receptorov dochádza k relaxácii hladkej svaloviny steny mechúra (detruzora), čo umožňuje jeho plnenie. Naopak, aktiváciou muskarínových receptorov dochádza ku kontrakcii svaloviny steny mechúra a k močeniu.

Hyperaktívny (dráždivý) močový mechúr predstavuje komplex symptómov dysfunkcie

dolných močových ciest, pri ktorom dochádza ku kontrakcii detruzora pri znížených objemoch močového mechúra (1). Základnými príznakmi sú urgentné nutkanie na močenie s alebo bez urgentnej inkontinencie moču (suchý alebo mokrý hyperaktívny močový mechúr), spravidla frekventné močenie (> 8x denne) a nyktúria (> 1x v noci). Prevalencia týchto symptómov sa zvyšuje s vyšším vekom pacientov. Ochorenie postihuje obe pohlavia, u žien sa začínajú príznaky ochorenia objavovať skôr. U pacientov nad 75 rokov je prevalencia nad 40 % (2). Prejavy hyperaktívneho močového mechúra majú významný vplyv na kvalitu života pacientov a predstavujú medicínsky aj spoločensko – ekonomický problém (3).

Etiológia hyperaktívneho močového mechúra môže byť neurogénna – neadekvátna aktivácia močového reflexu, alebo myogénna – patologická reakcia svaloviny steny močového mechúra (napr. postradiačná). U pacientov vyššieho veku bola preukázaná súvislosť medzi výskytom hyperaktívneho močového mechúra a intracerebrálnymi léziami (4).

Liečbe hyperaktívneho močového mechúra má predchádzať dôsledná diagnostika s vylúčením infekčných, zápalových, metabolických, endokrinných a neurogénnych faktorov, cudzieho telesa v močových cestách, litiázy, ako aj malígnych či benígnych ochorení dolných močových ciest (5).

Liečba hyperaktívneho močového mechúra zahŕňa nefarmakologické postupy (režimové

opatrenia, behaviorálne techniky), farmakoterapiu, a v rezistentných prípadoch neuromoduláciu či chirurgickú liečbu. Režimové opatrenia zahŕňajú úpravu nadmerného príjmu tekutín, najmä pred spaním, načasovanie podávania diuretik, vylúčenie kofeínu (teínu) a korených jedál, fajčenia, posilňovanie svalov panvového dna. Behaviorálne techniky zahŕňajú vedomú kontrolu nad močením, predlžovanie intervalov medzi močením, psychoterapiu. Pacient by si mal viesť mikčny denník. Chirurgická liečba sa indikuje iba u rezistentných pacientov, ktorí neodpovedajú na iný typ liečby a predstavuje napr. aplikáciu botulotoxínu do svaloviny močového mechúra, čím dochádza k dočasnému ochrnutiu detruzora (6, 7).

Farmakologická liečba predstavuje najčastejší spôsob liečby hyperaktívneho močového mechúra s 70–80% klinickou úspešnosťou vymiznutia príznakov počas podávania. V liečbe sa úspešne používajú anticholinergiká (antimuskariniká), β_3 -adrenergiká, spazmolytiká, antidepresíva a analógy vazopresínu. Najviac používanými sú anticholinergiká.

Anticholinergiká používané v liečbe hyperaktívneho močového mechúra

Anticholinergiká sú antagonisti acetylcholínu na muskarínovom receptore. Nízke dávky blokujú cholinergickú sekréciu slinných, bronchiálnych a potných žliaz; vyššie dávky

ovplyvňujú oko a myokard; a ešte vyššie dávky ovplyvňujú hladké svaly vnútorných orgánov gastrointestinálneho traktu, močového mechúra a bronchov. Anticholinergiká s terciárnym dusíkom v molekule prenikajú hematoencefalickou bariérou a majú aj centrálnu anticholinergickú účinky (8).

Z chemického hľadiska sú anticholinergiká amóniové deriváty, ktoré sa podľa počtu alkylových/ arylových substituentov delia na primárne, sekundárne, terciárne a kvartérne. Ich chemická štruktúra podmieňuje farmakokinetické vlastnosti jednotlivých látok. Kvartérne amóniové deriváty sú hydrofilné, zle sa absorbujú z gastrointestinálneho traktu, majú malú biologickú dostupnosť a neprenikajú hematoencefalickou bariérou (napr. trospium). Terciárne deriváty sú lipofilné, majú vyššiu biologickú dostupnosť a pomerne ľahko prenikajú hematoencefalickou bariérou. V závislosti od prítomnosti rôznych substituentov majú anticholinergiká rôzny biologický polčas, od ktorého sa odvíja dávkovanie liečiva. V prípade kratších biologických polčasov sa musia liečivá dávkovať viackrát denne alebo sa technologicky upravujú do liekových foriem s modifikovanou liberáciou (9). Väčšina anticholinergík sa metabolizuje v pečeni systémom cytochrómu P450 (najmä izoenzymami 3A4 a 2D6), čo môže viesť k vzniku liekových interakcií. Anticholinergiká sa odlišujú aj rôznou afinitou k jednotlivým podtypom muskarínových receptorov, s čím súvisí jednak ich klinická účinnosť (M2 a M3 selektivita), ale aj výskyt nežiaducich účin-

Tab. 1. Prehľad vybraných vlastností anticholinergík používaných pri liečbe hyperaktívneho močového mechúra (17–23)

	trospium	solifenacín	darifenacín	oxybutynín	tolterodín	fesoterodín	propiverín
Komerčný názov (príklad)	Spasmed	Vesicare, Urokur	Emselex	Kentera, Uroxal	Detrusitol	Toviaz, Tovedeso	Mictonorm
Chemická štruktúra	kvartérny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín	terciárny amín
Selektivita voči M receptorom	neselektívny	M3	M3	M1/M3	neselektívny	neselektívny	neselektívny
Molekula	veľká	veľká	veľká	malá	veľká	veľká	malá
Lipofilita / hydrofilita	hydrofilné	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný	lipofilný
Náboj	kladný	-	kladný	neutrálny	kladný	kladný	-
Substrát P-pg	áno	nie	áno	nie	nie	áno	nie
Biologický polčas (h)	5–21	45–68	12–20	2–3	3–4	7	14
Väzba na bielkoviny	50–80 %	98 %	98 %	85 %	96 %	50 %	95 %
Metabolizmus	N/A	CYP3A4	CYP3A4, 2D6	CYP3A4	CYP2D6, 3A4	plazmatické esterázy	CYP3A4
Spôsob podania	perorálne	perorálne	perorálne	perorálne, trasdermálne	perorálne	perorálne	perorálne
Dávkovanie	3x 15 mg	1x 5–10 mg	1x 7,5–15 mg	2–4x 5 mg	2x 1–2 mg (1x 4 mg)	1x 4–8 mg	2–3x 5–15 mg

kov (M1-5 neselektivita). Je známych 5 podtypov muskarínových receptorov, ktoré sú v organizme distribuované v rôznych orgánoch: (M1 – mozgová kôra, hypokampus, slinné žľazy; M2 – myokard, močový mechúr; M3 – močový mechúr, slinné žľazy, gastrointestinálny systém; M4 – bazálne gangliá; M5 – oko, stredný mozog, substantia nigra) (10). Výskyt a intenzita nežiaducich účinkov je daná nielen (ne)selektivitou, ale aj prienikom cez hematoencefalickú bariéru a spôsobením centrálnych / periférnych anticholinergických nežiaducich účinkov. Prienik cez hematoencefalickú bariéru závisí od veľkosti molekuly, náboja, lipofily a od toho, či je anticholinergikum substrátom P-glykoproteínu (P-gp), ktorý dokáže svojím efluxným mechanizmom transportovať substráty z mozgu späť do cirkulácie (11 – 14). K centrálnym nežiaducim účinkom anticholinergík, v závislosti od vyššie uvedených vlastností, patria závraty, somnolencia, nespavosť, poruchy pamäti. Ovplyvnenie kognitívnych funkcií sa spája s ovplyvnením M1 receptorov (10, 12). Periférne nežiaduce účinky anticholinergík zahŕňajú xerostómiu (suchosť v ústach, znížená tvorba slín), syndróm suchého oka, poruchy akomodácie, rozostrené videnie, zvýšený vnútroočný tlak, obštipáciu, retenciu moču, tachykardie, predĺženie QT intervalu, hypertenziu. Častý výskyt nežiaducich účinkov anticholinergík výrazne znižuje tolerabilitu liečby hyperaktívneho močového mechúra a perzistenciu k nej. Až 80 % pacientov preruší liečbu už po 1–2 mesiacoch užívania (15, 16). Anticholinergiká sú kontraindikované u pacientov s obštrukciou urogenitálneho a gastrointestinálneho traktu, u pacientov s glaukómom a myasténiou gravis. Prehľad vybraných vlastností anticholinergík uvádza tabuľka 1.

Tropium je kvartérny amín, neprechádza hematoencefalickou bariérou, čím sú jeho centrálné nežiaduce účinky minimalizované. Nie je však selektívny, pôsobí na M1 a M3 receptory, menej na M2. Pri jeho používaní boli pozorované xerostómia, suchosť očí a kože, bolesť hlavy, obštipácia.

Solifenacín je vysoko selektívne anticholinergikum s vysokou selektivitou k M3 receptorom. Jeho výhodou je práve pôsobenie len na močový mechúr bez vplyvu na iné orgány. Xerostómiu spôsobuje len ojedinele. Vzhľadom na dlhý biologický polčas je výhodné jeho podávanie 1x denne.

Darifenacín je málo lipofilné, selektívne M3 anticholinergikum s minimom centrálnych, ale aj periférnych (xerostómia, obštipácia) nežia-

ducich účinkov. Je kontraindikovaný u pacientov s myasténiou gravis a glaukómom. Oproti iným anticholinergikám, má vyšší interakčný potenciál, predovšetkým s antikoagulantami a psychofarmakami.

Oxybutynín je najstarším liečivom, ktoré sa používa v liečbe hyperaktívneho močového mechúra a patrí k zlatému štandardu liečby. Oxybutynín má anticholinergický a spazmolytický účinok. Po perorálnom podaní sa metabolizuje na aktívne metabolity. Má dobrú klinickú účinnosť, no vzhľadom na svoju neselektivitu a prestup cez hematoencefalickú bariéru spôsobuje centrálnu aj periférnu nežiaduce účinky. Na trhu je dostupný vo forme perorálnych tabliet a transdermálnych náplastí. Transdermálnym podávaním sa obchádza významný first-pass effect a vznik metabolitov zodpovedných za nežiaduce účinky a uľahčí sa dosiahnutie stabilných plazmatických hladín liečiva (24).

Tolterodín má nižšiu afinitu k M1 receptorom, nižší výskyt xerostómie. Vzhľadom na krátky biologický polčas sa odporúča podávať formy s modifikovaným uvoľňovaním.

Fesoterodín patrí k anticholinergikám novej generácie so selektívnejším účinkom na receptory močového mechúra. Jeho aktívny metabolit prestupuje obmedzenú hematoencefalickú bariéru. Môže spôsobovať poruchy spánku. Kvôli obsahu sójového lecitínu v lieku je potrebná opatrnosť u pacientov s alergiou (25).

Propiverín sa vyznačuje kombinovaným účinkom – pôsobí anticholinergicky a lokálne anesteticky. Zhoršuje srdcovú nedostatočnosť, tachykardie a arytmie. Na animálnych modeloch bol preukázaný slabší efekt na zhoršovanie kognitívnych funkcií oproti oxybutynínu (26–28).

Kognitívne funkcie u starších pacientov a anticholinergiká

Vplyv anticholinergík pri liečbe hyperaktívneho močového mechúra na kognitívne funkcie u starších pacientov bol sledovaný vo viacerých štúdiách a u rôznych skupín pacientov (napr. pacientov bez prítomnosti kognitívnych porúch alebo so začínajúcimi poruchami kognície, ktoré boli zistené rôznymi kognitívnymi testami; u pacientov, ktorí už nejaký liek na hyperaktívny močový mechúr užívali v porovnaní s naivnými pacientmi) (6, 29). Vo vyššom veku je zníženie kognitívnych i telesných funkcií prirodzene prítomné (30, 31). Často je ťažko odlíšiteľné, či príčinou zníženia kognitívnych funkcií je pod-

mienené vekom, progresiou iného ochorenia, vlastnosťami indikovaného anticholinergika (32), alebo iným liekom, ktoré starší pacient vzhľadom na svoju polypragmáciu, užíva (11, 33, 34).

Niekoľko štúdií jednoznačne preukázalo, že používanie anticholinergík spôsobuje u starších pacientov zníženie kognitívnych funkcií (8). Zvýšené riziko rozvoja demencie bolo pozorované pri dlhodobom užívaní oxybutynínu, solifenacínu a tolterodínu aj u mladších pacientov s diabetom (35). U krehkých starších pacientov sa anticholinergiká neodporúčajú (36). Najrizikovejším anticholinergikom vzhľadom na negatívny vplyv na kognitívne funkcie je oxybutynín. V štúdiu SENIOR sa ukázalo, že oxybutynín významne znižoval kognitívne funkcie oproti placebo, kým u solifenacínu sa vplyv na kognitívne funkcie nezaznamenal (37). Negatívny vplyv oxybutynínu na kognitívne funkcie u starších pacientov zaznamenala aj porovnávací štúdia s darifenacínom (38). Pri podávaní oxybutynínu vo forme topického gélu počas jedného týždňa neboli u starších pacientov, na rozdiel od perorálne podávaného oxybutynínu, zaznamenané kognitívne zmeny (39). Výsledky štúdií ukazujú, že trospium (40), darifenacín (41), solifenacín (42), fesoterodín (43), ani propiverín (44) nemajú významný vplyv na kognitívne funkcie starších pacientov.

Nové výsledky priamo porovnávajúce efekt liečiv používaných pri hyperaktívnom močovom mechúre na kognitívne funkcie u žien snád' priniesie pilotná štúdia, ktorú realizujú v americkom Texase pod názvom: Higher Neural and Cognitive Changes Following Anticholinergic Versus Beta 3 Agonist Versus Placebo Treatments in Female Patients With Overactive Bladder: a Multicenter Randomized Controlled Pilot Trial (45).

Záver

Pri indikovaní anticholinergík v liečbe hyperaktívneho mechúra u starších pacientov je potrebné vždy zvážiť prínosy a riziká, vziať do úvahy zmeny vo farmakokinetike starších pacientov (u starších pacientov sú účinné aj nižšie dávky v porovnaní s mladšími pacientmi), polyfarmáciu a prípadné interakcie s inými užívanými liekmi, ktoré môžu potencovať anticholinergické účinky, ako aj interakcie s (pre)existujúcimi ochoreniami (46, 47).

Vzhľadom na zhoršenie kognitívnych funkcií sa ako relatívne bezpečné liečivá, ktoré neinteragujú a nezhoršujú (pre)existujúce zhoršené kognitívne schopnosti starších pacientov javia trospium, solifenacín, darifenacín a fesoterodín. Naopak, ne-

vhodným liečivom hyperaktívneho močového mechúra u pacientov s kognitívnymi poruchami je oxybutynín (48). Štúdie s tolterodínom zahŕňali málo probandov, preto sa k jeho vplyvu na kognitívne funkcie treba vyjadrovať opatrne (12, 49).

Pacientke, u ktorej vyvstala klinická otázka z úvodu článku bolo nasadené trospium v počítočnej dávke 45 mg denne s dobrým klinickým efektom a bez výskytu nežiaducich účinkov. Po

štyroch týždňoch sa dávka znížila na 30 mg denne dlhodobo. Kvartérna štruktúra a hydrofilita molekuly limitujú prestup trospia hematoencefalickou bariérou a znižujú jeho vplyv na kognitívne funkcie u starších pacientov (50). Medzi trospiom a ostatnou medikáciou pacientky neboli identifikované žiadne potenciálne interakcie.

V prípade závažných kognitívnych porúch sa odporúča medziodborová spolupráca praktického

lekára s urológom, gynekológom, psychiatrom, geriatrom, klinickým farmakológom alebo klinickým farmaceutom. Farmakoterapia sa odporúča kombinovať s rôznymi behaviorálnymi technikami (51). Je vhodné zvážiť aj použitie liečiv z iných skupín, napr. β -agonistu mirabegron, desmopresín, u žien estrogény, u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty kombinované preparáty, vždy po posúdení klinického stavu a potrieb pacienta (52).

LITERATÚRA

- Bujdák P. Diagnostika a liečba dráždivého močového. *Via Pract* 2012; 9(2): 70–74.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50(6): 1306–1315.
- Goncalves F. Hyperaktívny močový mechúr. In: Hegyi L, Krajčík Š. *Geriatra*. Bratislava: Herba, 2010: 358–359.
- Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2012; 31(5): 652–658.
- Chen JL, Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Practical points in the medical treatment of overactive bladder and nocturia in the elderly. *Tzu Chi Medical Journal* 2016; 28: 1–5.
- Corcos J, Przydacz M, Campeau L, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(5): E142–173.
- EAU. European Association of Urology Guidelines 2016 Edition. [Online] <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>. Cit. 02. 01. 2020
- Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder and Their Potential Effects on Cognitive Function in Older Patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2195–2201.
- Wiedmann A, Schwantes PA. Antimuscarinic drugs for the treatment of overactive bladder: are they really all the same? – A comparative review of data pertaining to pharmacological and physiological aspects. *Euro J Ger* 2007; 9(Suppl. 1): 29–42.
- Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 565–578.
- Çetinel B, Onal B. Rationale for the Use of Anticholinergic Agents in Overactive Bladder With Regard to Central Nervous System and Cardiovascular System Side Effects. *Korean J Urol* 2013; 54: 806–815.
- Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract* 2008; 62(11): 1792–1800.
- Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(2): 235–246.
- Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012; 29(4): 259–273.
- Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol* 2017; 72(3): 389–399.
- Andersson KE. Drugs for the overactive bladder: are there differences in persistence and compliance? *Transl Androl Urol* 2017; 6(3): 597–601.
- Detrusitol SR 4 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=40418. Cit. 05. 01. 2020
- Emselex tbl plg 15 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=45798. Cit. 05. 01. 2020
- Kentera emp tdm 3,9 mg/ 24 h. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=42660. Cit. 05. 01. 2020
- Mictionormtbl flm 15 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=2698C. Cit. 05. 01. 2020
- Spasmed tbl flm 30 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=04998. Cit. 05. 01. 2020
- Toviaz tbl plg 8 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=3577 A. Cit. 05. 01. 2020
- Vesicare tbl flm 10 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [Online] http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=83218. Cit. 05. 01. 2020
- Cohn JA, Brown ET, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, Dmochowski RR. An update on the use of transdermal oxybutynin in the management of overactive bladder disorder. *Ther Adv Urol* 2016; 8(2): 83–90.
- Hesakkers J, Espuña Pons M, Tooze Hobson P, Chartier-Kastler E. Dealing with complex overactive bladder syndrome patient profiles with focus on fesoterodine: in or out of the EAU guidelines? *Res Rep Urol* 2017; 9: 209–218.
- Oka T, Nakano K, Kirimoto T, Matsuura N. Effects of Antimuscarinic Drugs on Both Urinary Frequency and Cognitive Impairment in Conscious, Nonrestrained Rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 87: 27–33.
- Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinencie a hyperaktívneho mechúra u seniorů. *Urol praxi* 2017; 18(4): 148–153.
- Verner P. Porovnaní účinnosti a vedľajších účinků anticholinergik při léčbě OAB. *Urolog pro Praxi* 2010; 11(5): 241–246.
- Painter CE, Suskind AM. Advances in Pharmacotherapy for the Treatment of Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2019; 14: 377–384.
- Koitaabashi R, Uchida Y. Analysing the relationship between cognition and urine storage function. *Int J Urol Nurs* 2019; 13(2): 51–56.
- Suskind AM. The Aging Overactive Bladder: a Review of Aging-Related Changes from the Brain to the Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2017; 12(1): 42–47.
- Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. *CNS Neurol Ther* 2012; 18: 167–174.
- Moga DC, Abner EL, Wu Q, Jicha GA. Bladder antimuscarinics and cognitive decline in elderly patients. *Alzheimer's Dement (NY)* 2017; 3: 139–148.
- Harwood D. Good prescribing in dementia: a brief guide. *The Journal of Dementia Care* 2013; 21(4): 23–25.
- Yang YW, Liu HH, Lin TH, Chuang HY, Hsieh T. Association between different anticholinergic drugs and subsequent dementia risk in patients with diabetes mellitus. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175335.
- Woodford HJ. Anticholinergic Drugs for Overactive Bladder in Frail Older Patients: The Case Against. *Drugs Aging* 2018; 35(9): 773–776.
- Wagg A, Dale M, Tretter R, Stow B, Compion G. Randomised, Multicentre, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study Investigating the Effect of Solifenacin and Oxybutynin in Elderly People with Mild Cognitive Impairment: The SENIOR Study. *Eur Urol* 2013; 64(1): 74–81.
- Kay G, Crook T, Rekeke L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006; 50(2): 317–326.
- Kay GG, Staskin DR, MacDiarmid S, McIlwain M, Dahl NV. Cognitive effects of oxybutynin chloride topical gel in older healthy subjects: a 1-week, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 707–714.
- Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 4: 1294–1300.
- Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173(2): 493–498.
- Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (9): 279–1286.
- Kay GG, Maruff P, Scholfield D, et al. Evaluation of Cognitive Function in Healthy Older Subjects Treated with Fesoterodine. *Postgrad Med* 2012; 124(3): 7–15.
- Oelke M, Murgas S, Schneider T, Heßdörfer E. Influence of propiverine ER 30 mg once daily on cognitive function in elderly female and male patients with overactive bladder: a non-interventional study to assess real life data. Barcelona. 2013; 43rd Annual Meeting of the International Continence Society. Poster 201. [Online] <https://www.ics.org/2013/abstract/201>. Cit. 13. 01. 2020
- www.clinicaltrials.gov. Higher Neural Changes Following Anticholinergic, Beta 3 Agonist, or Placebo in Patients With Overactive Bladder. NCT03817931. [Online] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03817931>. Cit. 12. 01. 2020
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 17(17): 861–875.
- Ballert KN, Bales GT. Dementia and Overactive Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2013; 8: 57–61.
- Robinson D, Arakitis G. Anticholinergic therapy: A case-based approach. *Case Reports in Women's Health* 2020; 25: e00164.
- Womack KB, Heilman KM. Tolterodine and Memory. *Dry but Forgetful. Arch Neurol* 2003; 60(5): 771–773.
- McFerren SC, Gomelsky A. Treatment of Overactive Bladder in the Elderly Female: The Case for Trospium, Oxybutynin, Fesoterodine and Darifenacin. *Drugs Aging* 2015; 32(10): 809–819.
- Wagg A. Treating overactive bladder in the elderly. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(5 Suppl. 2): S149–S151.
- Green AR, Segal J, Tian J, et al. Use of bladder antimuscarinics in older adults with impaired cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(2): 390–394.

