

Klinická farmakologie a farmacie

2016

2

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi

HLAVNÍ TÉMA – ANTIEPILEPTIKA

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů

Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vitamin D a roztroušená skleróza

Symptomatická léčba dnové artritidy

Hypolipidemiká a ich vplyv na funkciu endotelu: prehľad výsledkov klinických štúdií

KAZUISTIKY

Změna barvy kůže jako nežádoucí účinek při léčbě sunitinibem u dětské pacientky s osteosarkomem

EDITORIAL

- 3 MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.
Slovo úvodem

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4 Hana Suchánková, Martina Macháčová, Tereza Herodesová
Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi

HLAVNÍ TÉMA – ANTIEPILEPTIKA

- 9 Milan Grundmann, Ivana Kacířová
Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika
- 16 Ivana Kacířová, Milan Grundmann
Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů
- 23 Ivana Kacířová, Milan Grundmann
Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 29 Kateřina Langmaierová, Marta Vachová
Vitamin D a roztroušená skleróza
- 32 Hana Ciferská, Lenka Petrů, Jan Vachek
Symptomatická léčba dnové artritidy
- 38 Lukáš Dobiaš, Monika Laššánová, Viera Kristová
Hypolipidemiká a ich vplyv na funkciu endotelu: prehľad výsledkov klinických štúdií

KAZUISTIKY

- 46 Lenka Součková, Pavel Mazánek, Peter Múdry
Změna barvy kůže jako nežádoucí účinek při léčbě sunitinibem u dětské pacientky s osteosarkomem

Vážené dámy a pánové, kolegové a kolegyně,

Epilepsie se řadí mezi častá neurologická onemocnění, postihuje přibližně 1 % obecné populace a kromě toho asi 10 % obyvatelstva zažije v průběhu života nějaký typ záchvatu. Možnosti terapie epilepsie se postupně vyvíjely od bromidů až do současnosti, kdy jsou známy četné způsoby léčby zahrnující farmakoterapii, implantovaná zařízení a chirurgické výkony. Základ léčby epilepsie však stále představují antiepileptika, což je skupina léčiv charakterizovaná výraznou intra- a interindividuální variabilitou farmakokinetiky. Z tohoto důvodu se jako nástroj k optimalizaci farmakoterapie epilepsie již téměř 60 let používá terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM), které je založeno na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva, než s jeho dávkou. První studie v této oblasti byly prováděny v padesátých a počátkem šedesátých let minulého století, kdy byla poprvé pozorována souvislost mezi sérovou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou na centrální nervový systém. Dnes je TDM aplikováno u řady

antiepileptik s cílem optimalizovat pacientovu kompenzaci epilepsie úpravou dávkovacího režimu s využitím informací o koncentraci antiepileptik v séru, plazmě nebo v některých případech také ve slinách. Kromě toho, že TDM napomáhá optimalizovat terapii u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků, umožňuje tato metoda také posoudit pacientovu adheenci k léčbě, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých antiepileptik, vliv lékových interakcí a případnou toxicitu léčby. U antiepileptik 2. a 3. generace („nová“ antiepileptika) je ve srovnání s 1. generací („klasická“, stará“ antiepileptika) předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí. Je zde však méně zdokumentována korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky. U většiny antiepileptik je uváděno „referenční rozmezí“, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno

dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však, vzhledem k individuálním odchylkám, může vyžadovat mnoho pacientů koncentrace mimo tato „referenční rozmezí“. V těchto případech by měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, definované jako koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky. TDM může poskytnout důležité informace k úpravě dávkování většiny antiepileptik, a to zejména u pacientů s neočekávanými výsledky léčby nebo při stavech spojených se změnou farmakokinetiky, jako je například těhotenství, různé patologické stavy, lékové interakce, a u specifických věkových skupin (děti a staří pacienti). Přispívá tak k personalizované farmakoterapii epilepsie.

MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Ústav klinické farmakologie
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 30, 2016, číslo 2, vychází 4x ročně

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

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

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

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
dokoupilova@solen.cz, tel.: 777 557 420

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

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

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

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

Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi

Hana Suchánková, Martina Macháčová, Tereza Herodesová

Ústav farmakologie FN Olomouc

Úvod a cíl: Při terapii vankomycinem je rutinní terapeutické monitorování hladin (TDM) doporučováno jako metoda optimalizace dávkování. Podle nových doporučení pro TDM vankomycinu je dostačující měřit pouze údolní koncentrace, přičemž tato doporučení uvádí pro řadu indikací vyšší cílová rozmezí. Cílem naší studie bylo zhodnotit frekvenci TDM vankomycinu ve Fakultní nemocnici Olomouc a dále zhodnotit, jaký vliv by nová doporučení mohla mít na dávkovací strategie.

Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza všech hladin vankomycinu změřených během dvouletého období. Hemodialyzovaní pacienti byli vyloučeni. Hladiny byly zhodnoceny podle starších a nových doporučení a následně také s využitím farmakokinetického modelování.

Výsledky: Ve studii bylo zhodnoceno celkem 468 hladin, což představovalo 260 jednotlivých měření vankomycinu provedených u 131 pacientů. Nejčastější indikací pro vankomycin byla seps (49,6 % pacientů). Méně citlivé etiologické agens s hodnotou MIC > 1 mg/l bylo identifikováno u 18,5 % pacientů. Konzultace klinického farmakologa se zkušenostmi s TDM byla vyžádána u 18,1 % měření. Podle nových doporučení by bylo aktuální dávkování vyhodnoceno jako příliš nízké u 38,5 % měření a jako příliš vysoké u 39,2 % měření. Podle farmakokinetické predikce by bylo doporučeno navýšit dávkování u 28,1 % měření a naopak snížit u 36,9 % měření.

Závěr: Úprava dávkování může být neadekvátní, pokud je prováděna pouze na základě údolních koncentrací bez farmakokinetické analýzy, obzvláště pokud jsou hladiny interpretovány osobou s nedostatečnou zkušeností v oblasti TDM.

Klíčová slova: farmakokinetika, farmakodynamika, vankomycin, dávkování, údolní.

Therapeutic monitoring of vancomycin in clinical practice

Introduction and objective: Routine therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin is recommended in clinical practice in order to optimize dosing and drug exposure. Recent guidelines on vancomycin TDM recommend monitoring of only trough concentrations with rather higher target ranges for dosage adjustment. The aim of the study was to evaluate the practice of vancomycin TDM in University Hospital in Olomouc and to assess the potential influence of new recommendations on dosing strategies.

Methods: A retrospective analysis of vancomycin plasma levels determined during a two-year period was performed. Values with uncertain sample timing and patients on haemodialysis were excluded. The values were assessed according to the older and the new guidelines. Consecutively, pharmacokinetic modelling was performed for every patient to estimate individual PK/PD indices.

Results: A total of 468 vancomycin concentrations were included, which represented 260 events of monitoring performed in 131 patients. Vancomycin was mostly used for suspected or proven seps (49.6 % of all patients). Pathogens with MIC > 1 mg/L were responsible for 18.5 % of all infections. Clinical pharmacologist trained in TDM was consulted in 18.1 % of all events. According to the new guidelines, patients were underdosed in 38.5 % of the events, and overdosed in 39.2 % of the events of monitoring. PK simulations showed suboptimal dosing in 28.1 % of the events, and too high dosing in 36.9 % of the events.

Conclusion: Dosage adjustments based only upon pre-dose concentrations may be inappropriate, especially if the value is interpreted by a person with lack of experience in the field of TDM.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, vancomycin, dosing, trough.

Úvod

Vankomycin je glykopeptidové baktericidní antibiotikum účinné proti gram pozitivním (G+) aerobním kokům (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*) a tyčkám (např. *Corynebacteria* či *Clostridia*) a také některým G+ anaerobním mikroorganismům. V současné klinické praxi má nezastupitelné místo při terapii infekcí vyvolaných meticilin-rezistentními kmeny stafylokoků (včetně meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus*, MRSA), jako např. při sepsi, infekční endokarditidě, pneumonii, infekcích kůže a měkkých tkání či osteomyelitidě. Byť byl v mnoha ostatních indikacích nahrazen jinými antibiotiky, zůstává nadále lékem volby při nemožnosti jejich užití (ať už z důvodu alergie, či rezistence patogena) např. při empirické terapii G+ infekcí, nozokomiálních uroinfekcí a dalších (1).

Vzhledem k velmi omezené absorpci z gastrointestinálního traktu se podává intravenózně, přičemž infuze by měla trvat alespoň 1–2 hodiny (především u vyšších dávek), aby se snížilo riziko rozvoje „red man“ syndromu. Specifickou indikací vankomycinu je kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* nebo stafylokoková kolitida, při kterých je podáván perorálně (1).

Z farmakokineticko-farmakodynamického (PK/PD) hlediska je účinnost vankomycinu závislá na čase nebo přesněji na expozici. Jejím prediktorem není absolutní koncentrace dosažená po podání (C_{max}), ale spíše poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (AUC) vůči minimální inhibiční koncentraci (MIC) vyvolávajícího patogena. Za cílovou hodnotu je považován index $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ (2).

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je nástrojem sloužícím k optimalizaci dávkování s cílem maximalizovat účinnost léčiva, minimalizovat riziko toxicity a snížit náklady na léčebnou péči. V případě antibiotik navíc TDM pomáhá omezit rozvoj bakteriální rezistence (3). Při systémové terapii vankomycinem se rutinní provádění TDM ukázalo být účelné a ve svém důsledku ekonomicky výhodné (4), a je tedy jednoznačně doporučováno (5). Jelikož výpočet AUC_{0-24}/MIC je obtížný a pro běžnou klinickou praxi nevhodný, pro optimalizaci dávkování vankomycinu se využívá měření plazmatických hladin před (C_{min}) a po podání (C_{max}) infuze, přičemž doporučená rozmezí těchto koncentrací jsou odvozena z parametru AUC_{0-24}/MIC .

V roce 2009 byla na základě společné iniciativy expertů amerických společností infektologů a farmaceutů vydána doporučení pro TDM vankomycinu u dospělých (dále nová doporučení). Jejich cílem byla standardizace používání vankomycinu a jeho monitorování ve světle stále narůstající rezistence patogenů, především kmenů *Staphylococcus aureus*, přičemž autoři uvádí řadu návrhů týkajících se časování odběrů, frekvence monitorování, dávkovacích režimů, identifikace pacientů, u kterých monitorování není potřebné, a v neposlední řadě „terapeutických rozmezí“ (6).

Zásadní inovací, která následně zvedla jistou nesouhlasnou vlnu v odborných kruzích (7–9), bylo doporučení monitorovat pouze údolní (trough, C_{min}) koncentrace, které jsou dle autorů nejpřesnější a nejpraktičtější metodou monitorování účinnosti, a nadále již nemonitorovat vrcholové (peak, C_{max}) koncentrace z důvodu nedostatku dat potvrzujících korelaci mezi C_{max} a účinností, resp. toxicitou (6). Cílové hodnoty C_{min} by se měly dle autorů pohybovat v rozmezí 15–20 mg/l v případě invazivních infekcí a/nebo méně citlivých patogenů ($MIC > 1$ mg/l), v ostatních případech pak 10–15 mg/l.

Cílem naší práce bylo popsat samotnou praxi monitorování vankomycinu ve Fakultní nemocnici (FN) Olomouc a dále zhodnotit potenciální vliv nových doporučení na dávkovací strategie.

Metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu všech plazmatických hladin vankomycinu změřených v průběhu 24 měsíců (leden 2013 – prosinec 2014) u pacientů léčených i. v. vankomycinem ve FN Olomouc. Vylučovacími kritérii byla nemožnost zjištění doby odběru (časování odběru s ohledem na dobu podání antibiotika), nedostupnost demografických a klinických údajů potřebných k interpretaci hladin a náhrada funkce ledvin v době měření, ať už kontinuálními metodami či intermitentní hemodialýzou. Při stanovování koncentrací vankomycinu byla využívána metoda chemiluminiscenční imunoanalýzy na magnetických mikročásticích (analýzátor Architect i1000, fa Abbott).

Z elektronické dokumentace byla získána demografická a klinická data pacientů: věk, výška, váha, hodnota sérového kreatininu (nutné pro PK predikci pomocí Bayesiánského softwaru), klinická indikace pro vankomycin

vč. pravděpodobného vyvolávajícího agens s jeho citlivostí, zjištěnou standardní mikrobiologickou metodou (v případě mikrobiologického nálezu více patogenů jsme zahrnuli do analýzy to z nejpravděpodobnějších etiologických agens s nejvyšší hodnotou MIC vankomycinu), dávkování ATB, den antibiotické terapie, kdy byl vankomycin měřen, a zda byly naměřené hladiny konzultovány s pracovištěm klinické farmakologie, které ve FN Olomouc rutinně provádí interpretace hladin s využitím PK softwaru (MW\Pharm 3.30, Mediware). Následně byla data anonymizována a dále již anonymně zpracovávána.

V případech, kdy byla hladina měřena před podáním i po podání antibiotika, jsme toto hodnotili jako jedno měření. Hladiny byly hodnoceny dle starších doporučení (s cílovými hodnotami C_{min} 10–15 mg/l a C_{max} 20–40 mg/l) a následně i dle nových doporučení; aktuální dávkování u daného pacienta pak bylo klasifikováno jako sub-terapeutické, optimální a supra-terapeutické. Nakonec jsme provedli u každého pacienta simulaci TDM, tedy farmakokinetickou prediktivní analýzu s využitím programu MW\Pharm 3.30, a opět jsme klasifikovali dávkování do jedné z uvedených kategorií s přihlédnutím k tomu, zda již bylo dosaženo rovnovážného stavu.

Na našem pracovišti rutinně modelujeme s pomocí PK softwaru individuální průběh koncentrační křivky vankomycinu s cílovou $C_{min} \geq 10$ mg/l. Výsledek interpretujeme s ohledem na klinickou diagnózu, citlivost etiologického agens a současně podávanou antibiotickou terapii tak, aby byla expozice léku adekvátní.

Cílem naší studie bylo ověřit hypotézu, že úpravy dávkování vankomycinu pouze na základě změřených hladin, a zejména s ohledem na „agresivnější“ cílové hladiny uvedené v nových doporučeních, mohou být neadekvátní, zvláště pokud jsou interpretovány pracovníkem s nedostatečnými zkušenostmi v oblasti TDM.

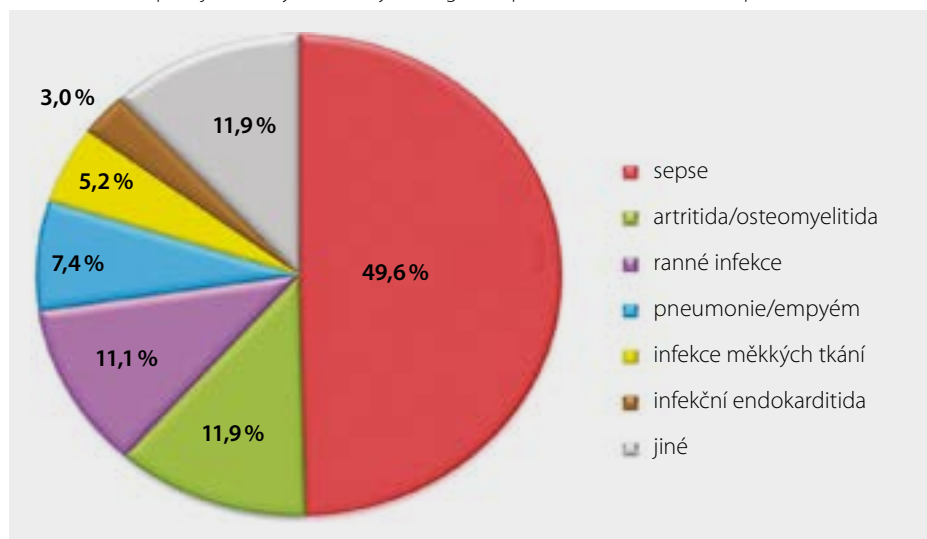
Studie byla schválena Etickou komisí FNOL č. 183/14 a proběhla v souladu s etickými principy Helsinské deklarace. Všechna data byla získána z nemocničního informačního systému. Odběry vzorků k měření hladin byly prováděny na základě indikace ošetřujícího lékaře jako součást standardní péče o pacienty. Vzhledem k absenci intervencí a vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebyl písemný informovaný souhlas požadován.

Tab. 1. Zastoupení patogenů identifikovaných jako nejpravděpodobnější etiologické agens u jednotlivých pacientů. V případě nálezu více patogenů pak to agens s nejvyšší hodnotou MIC pro vankomycin

Agens	MIC	Počet (%)
Staphylococcus sp. *	0,5	9,6 %
	1	37,0 %
	2	14,8 %
	4	0,7 %
	N	0,7 %
Enterococcus sp.	0,25	0,7 %
	0,5	8,1 %
	1	15,6 %
	2	1,5 %
	4	0,7 %
	N	0,7 %
MRSA	0,25	1,5 %
	0,5	2,2 %
	1	2,2 %
	2	0,7 %
Streptococcus sp.	N	0,7 %
Corynebacteria	N	1,5 %
N	N	0,7 %

MIC – minimální inhibiční koncentrace (v mg/l); * – nezahrnuje MRSA kmeny; N – nezjištěno; MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*

Obr. 1. Zastoupení jednotlivých klinických diagnóz v prezentovaném souboru pacientů



Výsledky

Během sledovaného období bylo ve FN Olomouc stanoveno celkem 621 plazmatických hladin vankomycinu, z nichž s ohledem na vstupní a vylučovací kritéria bylo do naší studie zařazeno 468 hladin, což představovalo 260 jednotlivých měření (jak je definováno v sekci Metodika) provedených u 131 pacientů. U čtyř pacientů jsme zaznamenali za sledované období opakovanou terapii vankomycinem (u všech 4 pacientů to bylo dvakrát) s měřením hladin;

každý jednotlivý cyklus terapie byl hodnocen zvlášť. V našem souboru bylo 42,7 % žen a 57,3 % mužů; průměrný věk pacientů byl $63,0 \pm 18,0$ let.

Nejčastější indikací pro podávání vankomycinu byla suspektní či prokázaná seps/bakterémie, a to u 49,6 % pacientů. Druhou nejčastější indikací byla artritida a/nebo osteomyelitida, následovaná infekčními komplikacemi ran (ve více než polovině případů po kardiochirurgických výkonech). Další indikace byly zastoupeny jednotlivě v méně než 10 % případů (obrázek 1). Etiologické agens

včetně citlivosti na vankomycin bylo identifikováno ve více než 96 % pacientů (tabulka 1). Méně citlivé agens (s hodnotou MIC > 1 mg/l) bylo zjištěno u 18,5 % pacientů, přičemž MRSA kmen s MIC > 1 mg/l byl identifikován pouze v jednom případě. Celkově MRSA kmeny představovaly 6,7 % etiologických patogenů.

Úvodní dávkování vankomycinu (dávkování při prvním měření hladin) bylo u téměř dvou třetin pacientů 1 g každých 12 hodin. Relativně často (u více než 10 % pacientů) se také vyskytovala dávkování 1 g každých 8 hodin a 500 mg každých 8 hodin (obrázek 2). Vankomycin byl vždy aplikován intermitentní infuzí; kontinuálně nebyl podáván u žádného pacienta. Pouze u pěti pacientů byla podána nasycovací dávka; u tří pacientů šlo o zkrácení dávkovacího intervalu první den podávání (1 g každých 12 hodin a od 2. dne 1 g každých 24 hodin; resp. 500 mg každých 12 hodin a od 2. dne 500 mg každých 24 hodin) a u dvou pacientů o podání vyšší jednotlivé dávky první den podávání vankomycinu (režim 1 g každých 12 hodin následován od 3. dávky 500 mg každých 12 hodin).

Hladina vankomycinu byla nejčastěji měřena nejdříve 2. (30,4 %), 3. (28,1 %), a 4. (22,2 %) den terapie s průměrem $3,52 \pm 1,87$ dne; při opakovaném měření během jednoho terapeutického cyklu byl počítán den prvního měření. Ojediněle bylo zaznamenáno první měření hladin i 11. (ve dvou případech) a 12. den terapie (jeden případ). U více než poloviny pacientů (52,6 %) byly měřeny hladiny pouze jednou, u dalších 22,2 % to bylo dvakrát během jednoho terapeutického cyklu a u 14,8 % pak třikrát. Více než pět měření bylo zaznamenáno pouze u tří pacientů.

Podle starších doporučení by bylo dávkování v době měření považováno za optimální pouze u 22,7 % měření; jako sub-terapeutické by bylo označeno při 28,5 % měření, a téměř v polovině případů (48,8 %) za supra-terapeutické (předávkování). Podle nových doporučení by bylo dávkování hodnoceno jako optimální také pouze u necelé čtvrtiny měření (21,9 %); ve zbylých případech by bylo dávkování označeno za sub-terapeutické téměř stejně často, jako za supra-terapeutické (38,5 %, resp. 39,2 %). Pokud by byla provedena interpretace koncentrací odborníkem se zkušeností s TDM s využitím PK predikční analýzy pomocí Bayesiánského softwaru u všech měřených hladin, pak by bylo dávkování označeno za optimální u 35 % případů měře-

ní, za sub-terapeutické pak u 28,1 % případů, a u zbylých 36,9 % měření za supra-terapeutické (obrázek 3).

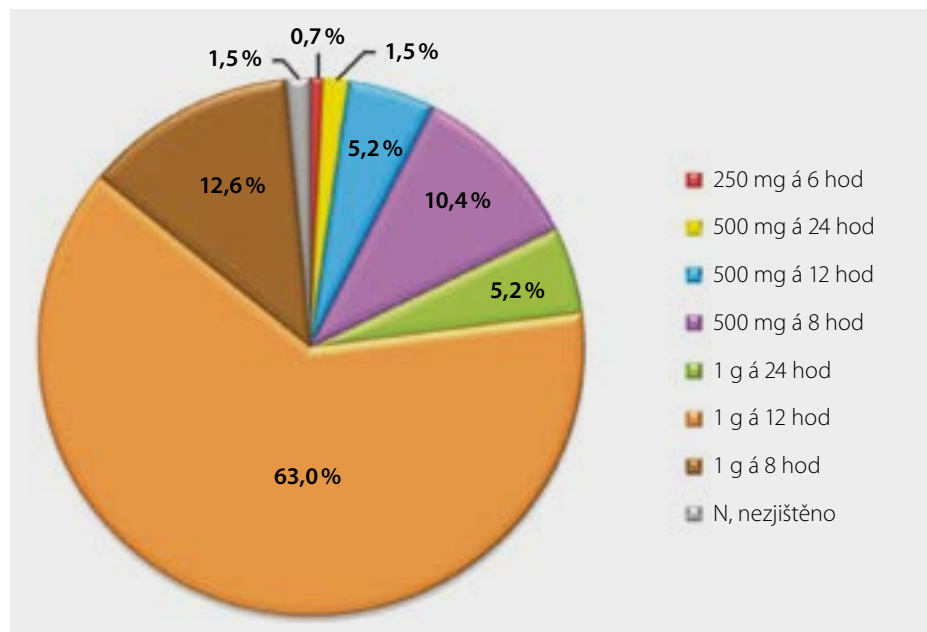
Během terapie byla ošetřujícím lékařem vyžádána konzultace klinického farmakologa k interpretaci hladin vankomycinu u 18,1 % měření (u 17 % pacientů); přičemž v 59,6 % z těchto konzultací byla doporučena úprava dávkování.

Diskuze

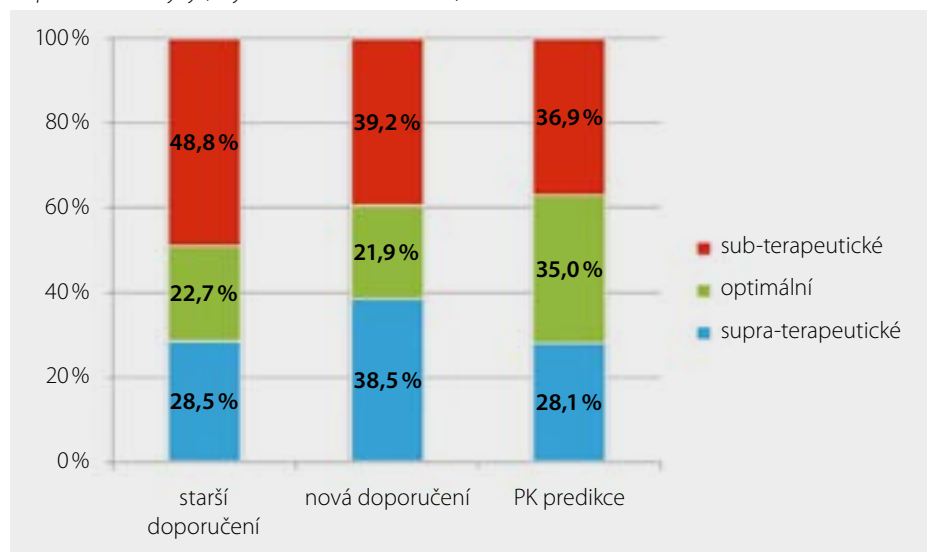
U vankomycinu bylo zpočátku TDM prosazováno především jako metoda sloužící k redukci toxicity. Později začala vystupovat do popředí jiná výhoda, a sice možnost zvýšit účinnosti antibiotika a omezit rozvoj rezistence (10). Oponenti TDM dlouhou dobu poukazovali na nedostatek klinických důkazů o výhodách TDM vankomycinu. Výsledky metaanalýzy z roku 2013 ukázaly, že u pacientů, u kterých bylo prováděno TDM vankomycinu, byla terapie signifikantně častěji klinicky úspěšná a také riziko nefrotoxicity bylo u těchto pacientů signifikantně nižší, než u non-TDM skupin. Délka terapie vankomycinem a délka hospitalizace byly srovnatelné u obou skupin (s trendem ke kratší délce u TDM skupin); dle autorů může být vysvětlením to, že značná část pacientů, a to v obou skupinách, nedosáhla požadovaných terapeutických koncentrací. Závěrem autoři meta-analýzy doporučují rutinní TDM při systémové terapii vankomycinem (4).

Kolektiv autorů z USA v roce 2015 publikoval výsledky studie, která srovnávala (historickou) kohortu pacientů, u kterých bylo dávkování vankomycinu určováno ošetřujícím lékařem podle změřených koncentrací, s kohortou, u které byla terapie vedena ve spolupráci s klinickým farmaceutem s pomocí TDM, přičemž rutinní TDM program byl na pracovišti zaveden s cílem redukovat dobu do dosažení terapeutických koncentrací. TDM skupina dosáhla cílových koncentrací signifikantně častěji a dříve než kontrola, u TDM skupiny bylo provedeno celkově méně odběrů hladin, pacienti měli kratší dobu hospitalizace, dosáhli stabilizace klinického stavu rychleji a délka terapie vankomycinem za hospitalizace byla také kratší než u kontroly. Nefrotoxicita byla zaznamenána stejně často v obou skupinách; mortalita byla také srovnatelná. Tato studie ukazuje, že TDM vankomycinu signifikantně zkracuje čas potřebný k dosažení cílových terapeutických koncentrací, a toto je spojeno s lepšími výsledky (outcome) pacientů (11).

Obr. 2. Zastoupení jednotlivých dávkovacích režimů vankomycinu při prvním měření hladin antibiotika (tzn. úvodní dávkování)



Obr. 3. Dávkování vankomycinu v době měření hladin v prezentovaném souboru, hodnoceno podle starších doporučení (s cílovou C_{min} 10–15 mg/l a C_{max} 20–40 mg/l), podle nových doporučení (s cílovou C_{min} 15–20 mg/l v případě invazivních infekcí a/nebo méně citlivých patogenů, jinak 10–15 mg/l), a podle PK predikční analýzy (s využitím MW/Pharm 3.30)



Naše studie ukazuje, že ve FN Olomouc převládá měření hladin vankomycinu nad skutečným terapeutickým monitorováním. Pouze přibližně každé šesté měření koncentrací je spojeno s interpretací klinickým farmakologem; přitom naše data naznačují, že úprava dávkování by byla doporučena u přibližně dvou třetin případů. Pracoviště klinické farmakologie ve FN Olomouc není provázáno s Oddělením klinické biochemie, které měří hladiny léčiv, proto chce-li klinický lékař zkontrolovat naměřené hladiny, musí vyplnit speciální žádanku. Toto, spolu s nedostatečným povědomím o této službě, bude pravděpodobným vysvětlením malého počtu konzultací.

Mezi odbornou veřejností panuje shoda, že z PK/PD hlediska je nejlepším prediktorem účinnosti vankomycinu poměr AUC_{0-24}/MIC s cílovou hodnotou indexu ≥ 400 mg·h/l (6). Výpočet AUC není jednoduchý, vyžaduje opakované měření hladin v krátkých časových odstupech s následným určením hodnoty AUC pomocí lineárně-trapezoidální metody. Tento postup je pro pacienta i pro rozpočet nemocnice značně zatěžující a dnes se již nevyužívá. Alternativou, která na základě jedné až dvou změřených koncentrací umožní s vysokou přesností odhadnout AUC, vyžaduje znalost PK rovnic, popř. dostupnost Bayesianského

softwaru, který využívá populační PK modelování (8).

Zmiňovaná skupina expertů v nových doporučeních uvádí, že dávkování vankomycinu by se mělo řídit podle C_{min} , neboť tento parametr může dobře nahradit AUC a je jednodušší jej určit a změřit (6). Je však potřeba si uvědomit, že C_{min} je jedním bodem na koncentrační křivce na konci dávkovacího intervalu, zatímco AUC odráží průběh celé této křivky, který nemůže samotná C_{min} pojmut (8).

Neely et al. provedli PK/PD modelování a zjistili, že predikce AUC jen podle C_{min} podhodnotila skutečnou AUC o 25 % a s ohledem na inter-individuální variabilitu PK u pacientů může být toto číslo v reálné praxi ještě vyšší. Autoři dále uvádějí, že přibližně 50–60 % dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi může dosahovat požadovaného parametru $AUC_{0-24}/MIC \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (pro patogena s $MIC = 1 \text{ mg/l}$) i při hodnotách $C_{min} < 15 \text{ mg/l}$ (tedy nižších, než je doporučováno pro léčbu závažných infekcí), a pokud by u nich bylo dávkování upravováno pouze podle změřených C_{min} , mohli by být vystaveni zbytečně vysokým koncentracím s vyšším rizikem toxicity. Autoři se totiž domnívají, že nejen účinnost vankomycinu je závislá na expozici, ale pravděpodobně i toxicita; její riziko signifikantně narůstá při $AUC_{0-24} > 700 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (9).

Výsledky studie kolektivu českých autorů, popisující PK vankomycinu u septických pacientů s akutním poškozením ledvin a kontinuální náhradou jejich funkce, také ukazují, že hodnota C_{min} je velmi nespolehlivým prediktorem AUC,

resp. parametru AUC_{0-24}/MIC . Požadované cílové hodnoty C_{min} dosáhlo na konci prvního dne léčby 27 % pacientů, přitom 80 % nemocných dosáhlo adekvátní expozice vyjádřené jako $AUC_{0-24}/MIC \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Tento výsledek byl do určité míry ovlivněn i citlivostí pravděpodobných etiologických agens; u dvou třetin pacientů byly hodnoty MIC patogenů $\leq 0,5 \text{ mg/l}$ (12).

Cílem naší práce bylo ověřit hypotézu, že hodnocení adekvátnosti aktuálního dávkování jen podle změřených hladin C_{min} a C_{max} (dle starších doporučení), resp. jen dle C_{min} (s ohledem na cílová rozmezí podle nových doporučení) bez provedení prediktivní analýzy může být zavádějící. Výsledky naší studie toto potvrzují (obrázek 3). Starší doporučení mají tendenci spíše nadhodnocovat hladiny a dávkování, což může vést k neadekvátnímu snížení dávek s rizikem selhání léčby. Nová doporučení vykazují opačný trend; mohou označit i optimální (resp. i vyšší) hladiny za nedostatečné, což by mohlo vést u některých pacientů ke zbytečně vysokému dávkování s vyšším rizikem toxicity.

Závěrem je potřeba zmínit některé limity této práce. Do naší analýzy byli zařazeni pouze pacienti, u kterých byla změřena hladina vankomycinu během terapie, a ne všichni pacienti, kteří byli ve sledovaném období léčeni i.v. vankomycinem. Jistou limitací je i to, že při této studii nebyla adekvátnost dávkování hodnocena podle vypočtené AUC_{0-24}/MIC . Na našem pracovišti tento postup není rutinní praxí a cílem naší práce bylo demonstrovat, jaký potenciální vliv na dávkovací strategii by měla nová doporučení oproti interpretaci

klinickým farmakologem podle výše uvedeného postupu. Navíc v odborné veřejnosti stále nedošlo k jednoznačnému konsenzu, zda se při TDM vankomycinu řídit pomocí AUC_{0-24}/MIC , i když nejaktuálnější meta-analýza, která byla publikována v letošním roce, tento postup podporuje (13).

Závěr

Terapeutické monitorování léčiv je metodou sloužící k optimalizaci dávkování. Při terapii vankomycinem je doporučováno jeho rutinní provádění. TDM neznámá pouhé měření hladin léčiva, zásadní je interpretace hladiny s ohledem na čas odběru, klinickou diagnózu a další faktory. Nová doporučení pro TDM vankomycinu z roku 2009 již nedoporučují měřit vrcholové hladiny, naopak doporučují řídit dávkování pouze podle C_{min} .

Úprava dávkování vankomycinu pouze na základě hladin před podáním by mohla vést ke zbytečně vysokému dávkování s vyšším rizikem toxicity na jedné straně, jindy naopak k neadekvátní redukci dávek s rizikem selhání léčby, především pokud je hodnota interpretována osobou s nedostatečnou zkušeností v oblasti TDM. K optimalizaci terapeutické strategie by mohlo vést pravidelné TDM, které by mělo zahrnovat konzultaci odborníka zkušeného v této problematice.

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů v souvislosti s výše uvedenou prací.

Realizace studie byla podpořena MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892). Výsledky byly zčásti prezentovány na 7. česko-slovenské konferenci klinické farmakologie, Olomouc, 2015.

LITERATURA

1. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited – 60 years later. *Front Public Health* 2014; 2: 217.
2. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925–942.
3. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiologická Rev – Interní Medicína* 2015; 17: 57–64.
4. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8.
5. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2671–2677.
6. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billerter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in

- adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.
7. Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1015–1021.
8. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 50–57.
9. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 309–316.

10. Phillips CJ. Questioning the accuracy of trough concentrations as surrogates for area under the curve in determining vancomycin safety. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 118–120.
11. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus* 2015; 4: 364.
12. Zahálková J, Strojil J, Petejová N, Urbánek K, Grundmann M, Kacířová I. Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25: 116–121.
13. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC_{0-24}/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0146224. doi:10.1371/journal.pone.0146224.

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Terapeutické monitorování hladin léčiv se používá jako nástroj k optimalizaci farmakoterapie epilepsie již téměř 60 let. Tato metoda je založena na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva než s jeho dávkou. Terapeutické monitorování se snaží optimalizovat pacientovu kompenzaci epilepsie úpravou dávkovacího režimu antiepileptik s využitím informací o jejich koncentraci v séru, plazmě nebo ve slinách s cílem potlačit záchvaty a minimalizovat nežádoucí účinky antiepileptik. U většiny antiepileptik je uváděno „referenční rozmezí“, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však, vzhledem k individuálním odchylkám, může vyžadovat mnoho pacientů koncentrace antiepileptik mimo tato referenční rozmezí. V těchto případech by měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, definované jako koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky.

Klíčová slova: terapeutické monitorování hladin léčiv, antiepileptika, referenční rozmezí.

Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs, part I – general principles, “old” antiepileptics

Therapeutic drug concentration monitoring has been used as a tool to optimize treatment of epilepsy for almost 60 years. The concept of the method rests on the assumption that clinical effects correlate better with drug concentrations than with the dose. It seeks to optimize the seizure suppressing effects of antiepileptic drugs while minimizing their adverse effects by managing their medication regimen with the assistance of information on the concentration of antiepileptic drugs in the serum, plasma or saliva. For most antiepileptic drugs, “reference ranges” have been reported which define the serum concentrations at which most patients are expected to exhibit an optimal clinical response. Due to individual variation, however, many patients may require concentrations outside the reference ranges. In many situations, patient management is best guided by determination of the “individual therapeutic concentration,” defined as the concentration at which an individual has been found to achieve seizure freedom with good tolerability, or the best compromise between improvement in seizure control and concentration-related adverse effects.

Key words: therapeutic drug concentration monitoring, antiepileptic drugs, reference ranges.

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) se používá jako nástroj k optimalizaci farmakoterapie epilepsie již téměř 60 let. První studie v této oblasti byly prováděny v padesátých a počátkem šedesátých let, kdy byla poprvé pozorována souvislost mezi sérovou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou na centrální nervový systém (1). Posléze bylo publikováno velké množství studií

týkajících se farmakokinetiky antiepileptik (AE) a byla nastartována multidisciplinární spolupráce mezi farmakologi, farmaceuty, toxikologi, neurologi a pediatri, s cílem zdokonalit používání AE. TDM začalo být aplikováno u řady AE k optimalizaci terapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Tato metoda pomáhá také posoudit pacientovu adhezen-

ci k léčbě, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AE, vliv lékových interakcí a případnou toxicitu léčby. Jejím cílem je snaha optimalizovat pacientovu kompenzaci epilepsie úpravou dávkovacího režimu s využitím informací o koncentraci AE v séru, plazmě nebo v případě některých AE také ve slinách. V odborné literatuře se k interpretaci naměřených koncentrací používá několik různých ter-

mínů („reference ranges“, „therapeutic ranges“, „optimal ranges“, „desirable ranges“, „effective ranges“, „target ranges“, „target concentrations“), z nichž nejčastěji jsou uváděny první dva názvy. *Referenční rozmezí* („reference range“) může být definováno jako rozmezí koncentrací léčiva uváděné laboratoří a specifikované dolním limitem (pod kterým je terapeutická odpověď nepravděpodobná), a horním limitem (nad kterým je pravděpodobný výskyt toxicity). Naproti tomu *terapeutické rozmezí* („therapeutic range“) bývá označováno jako rozmezí koncentrací, které je spojeno s nejlépe dosažitelnou odpovědí u daného pacienta, a proto může být určeno pouze pro jednotlivce a mezi různými pacienty se může lišit. Na základě interindividuální variability mohou tedy někteří pacienti dosahovat terapeutický prospěch i při koncentracích AE mimo referenční rozmezí a naopak u jiných se může objevit toxický efekt i při koncentracích v tomto rozmezí (2). Rutinně se většinou stanovuje celková koncentrace AE, v případě změněné vazby na sérové proteiny se doporučuje monitorovat také volnou (tzn. účinnou) frakci (3). Analytické metody ke stanovení volné frakce jsou však mnohem dražší a náročnější. Odběr by se měl provést v ustáleném stavu, který nastává za 4–5 biologických poločasů po nasazení léčiva nebo změně dávky. V případě karbamazepinu může odběr před dokončením autoindukce vést k nadhodnocení koncentrace v ustáleném stavu. U AE s dlouhým biologickým poločasem (jako je fenobarbital, zonisamid a ethosuximid), je fluktuace sérových koncentrací během dávkovacího intervalu zanedbatelná, a proto může být vzorek odebrán v jakoukoliv dobu. U většiny AE, a to zejména u těch s krátkým nebo relativně krátkým

biologickým poločasem (např. karbamazepin, kyselina valproová, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, tiagabin, vigabatrin, lamotrigin a topiramát), je však důležité standardizovat odběrový čas vzhledem k dávce. Jako ideální se u všech AE doporučuje provést odběr těsně před užitím dávky („údolní hladina“ – „trough“). V některých případech může být užitečné odebrat dva vzorky, například první vzorek jako údolní a druhý v době očekávané maximální koncentrace (nebo ve spojitosti s výskytem symptomů ukazujících na přechodnou toxicitu závislou na koncentraci AE). V případě podezření na předávkování by však měl být odběr proveden co nejdříve, a to v jakémkoliv časovém odstupu od předchozí dávky. Základní desatero související s využitím TDM u AE je uvedeno v tabulce 1 (2). Klíčovým faktorem pro úspěšně prováděné terapeutické monitorování hladin AE je dostupnost jednoduchých, přesných, reprodukovatelných a cenově přijatelných analytických metod. Koncentrace AE mohou být kromě již zmiňovaných biologických materiálů (sérum, plazma, sliny) stanoveny také v moči, mateřském mléku, ve tkáních a nově i v suché krevní kapce. Ke stanovení se používají buď komerční imunochemické metody používající automatizované analyzátory (např. automatizovaná enzymoimunoanalýza – EMIT, fluorescenčně-polarizační imunoanalýza – FPIA), nebo chromatografické metody vyvinuté přímo v jednotlivých laboratořích (vysokoúčinná kapalinová chromatografie – HPLC a plynová chromatografie – GC, případně ve spojení s hmotnostní detekcí). Brzy po zavedení TDM antiepileptik byla zaznamenána potřeba zavést programy pro kontrolu kvality používaných analytických metod a v roce 1972 byl v Londýně vytvořen

první program kontroly kvality, který si brzy získal mezinárodní spoluúčast. Časem se mezinárodní spolupráce dále zdokonalovala a v současnosti zabezpečuje kvalitu kontroly analytických metod mnoha laboratoří zabývajících se TDM (4–6).

Antiepileptika 1. generace („klasická“, „stará“) jsou na rozdíl od 2. a 3. generace („nová“ AE) charakterizována výraznou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, úzkým terapeutickým rozmezím a mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi koncentrací a terapeutickými/nežádoucími účinky. Základní farmakokinetická charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 1. generace jsou uvedeny v tabulce 2 (2, 7–11).

Ethosuximid (ETS)

Mechanismus účinku: Ethosuximid je derivát sukcinimidu, inhibuje T-typ vápníkových kanálů v thalamické oblasti a zvláště účinkuje na thalamo-kortikální excitační okruh.

Farmakokinetika: Ethosuximid je rychle a téměř kompletně absorbován s biologickou dostupností > 90%. Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) dosahuje hodnot 1–4 h u dospělých (3–7 h u dětí), distribuční objem (V_d) 0,6–0,7 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je nulová, koncentrace v cerebrospinálním moku převážně odpovídá hodnotám nalezeným v séru. Extenzivní metabolismus (80–90%) probíhá v játrech zejména přes CYP3A isoenzymy ve spolupráci s CYP2E a CYP2B/C se vznikem tří inaktivních metabolitů. Eliminační poločas je 40–60 h u dospělých (20–40 h při kombinaci s enzym-indukujícími AE) a 30–40 h u dětí. Ethosuximid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Koncentrace ETS a klinický efekt: U většiny pacientů je terapeutický efekt pozorován při

Tab. 1. Desatero související s využitím terapeutického monitorování hladin léčiv u antiepileptik (2)

1. Správně prováděné terapeutické monitorování hladin léčiv vyžaduje dostatečné znalosti o farmakokinetice a farmakodynamice monitorovaných antiepileptik.
2. Nutnost zajistit kontrolu kvality laboratoře provádějící analýzu koncentrací monitorovaných antiepileptik.
3. Dodržovat požadavek na stanovení sérové koncentrace antiepileptik pouze v případě jasně definovaného klinického dotazu.
4. S výjimkou situací vyžadujících okamžité jednání (např. podezření na toxicitu nebo předávkování) stanovovat sérové koncentrace antiepileptik v ustáleném stavu.
5. Standardizovat odběrový čas, zejména u antiepileptik s krátkým plazmatickým poločasem (≤ 12 h), a to je většinou bezprostředně před další dávkou.
6. Při interpretaci sérových koncentrací antiepileptik zohlednit časový interval od doby užití poslední dávky před odběrem a očekávaný farmakokinetický profil monitorovaného antiepileptika.
7. Vztít na vědomí, že referenční rozmezí antiepileptik má pouze pravděpodobnostní hodnotu, a že mnoho pacientů může vyžadovat koncentrace pod nebo nad tímto rozmezím. Zajistit, že je pacient informován o omezeních těchto referenčních rozmezí.
8. Při interpretaci sérových koncentrací antiepileptik vztít v úvahu situace, které mohou měnit vztah mezi sérovou koncentrací antiepileptik a klinickou odpovědí (např. stáří, typ záchvatů a závažnost epilepsie, klinický stav vedoucí ke změnám vazby na plazmatické proteiny, přítomnost farmakologicky aktivních metabolitů, možnost farmakodynamických interakcí se současně užívanými léčivy).
9. Vztít v úvahu možnost aplikace koncepce individuální terapeutické koncentrace.
10. Léčit pacienta a ne sérovou koncentrací! Nikdy neprovádět klinické rozhodování pouze na základě samotné koncentrace antiepileptik. Vztít v úvahu informace o pacientově anamnéze, klinických známkách a symptomech, a všechny další významné laboratorní výsledky.

Tab. 2. Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 1. generace (2, 7–11)

antiepileptikum	biologická dostupnost (%)	vazba na bílkoviny plazmy (%)	T _{max} (h)	distribuční objem (l/kg)	t _{1/2} (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočet na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
ethosuximid	> 90	0	1–4	0,6–0,7	40–60 dospělí 20–40 s induktory 30–40 děti	40–100 (7,06; 282–706)
fenobarbital	> 90	40–60	2–4	0,5–1,0	70–140 dospělí 37 děti 114 ± 40 novorozenci	10–40 (4,31; 43–172)
fenytoin	≥ 80	90	4–12	0,5–1,0	30–100 dospělí < 10 děti	10–20 (3,96; 40–80)
karbamazepin	75–85	70–80 (50–60 epoxid)	2–9	0,8–2,0	8–20 dospělí 5–12 s induktory 10–13 děti 30–50 ve stáří	4–9; < 12 v součtu s epoxidem (karbamazepin 4,23, epoxid 3,96; karbamazepin 17–38, < 51 v součtu s epoxidem)
klonazepam	> 80	82–86	1–4	1,5–4,4	17–56 dospělí 12–46 s induktory 22–33 děti 22–81 novorozenci	0,02–0,07 (3,17; 0,06–0,22)
primidon	> 90	10	2–4	0,5–0,8	7–22 dospělí 3–12 s induktory 5–11 děti 8–80 novorozenci	5–10 (4,59; 23–46)
kyselina valproová	> 90	90	1–7	0,13–0,19	12–16 dospělí 5–9 s induktory 8–12 děti 4–9 děti s induktory 20–40 novorozenci	50–100 (6,93; 350–700)
sultiam	100	29	1–5	není znám	8–15 dospělí 5–7 děti	2–10 dospělí, 1–3 děti (3,45; 7–34 dospělí, 3–10 děti)

T_{max} – čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace, t_{1/2} – eliminační poločas

sérových koncentracích v rozmezí 40–100 mg/l, přestože u některých pacientů s refrakterními záchvaty nebo absencemi může být k dosažení kompenzace stavu potřebná koncentrace až do 150 mg/l (2, 7–11).

Fenobarbital (PB)

Mechanismus účinku: Fenobarbital je barbiturátový derivát, který aktivuje inhibiční GABA-A receptory.

Farmakokinetika: Fenobarbital je u dospělých rychle a téměř kompletně absorbován (T_{max} 2–4 h, biologická dostupnost > 90 %) na rozdíl od novorozenců, kteří po perorálním podání vykazují absorpci opožděnou a neúplnou (T_{max} 1,5–6 h). Vd u dospělých se pohybuje v rozmezí 0,5–0,7 l/kg, podobně jako u dětí a starších kojenců (Vd 0,5–1,0 l/kg), vazba na plazmatické proteiny je mezi 40–60 %. Naproti tomu je u novorozenců a mladších kojenců Vd vyšší (0,7–1,2 l/kg) a vazba na plazmatické proteiny nižší (36–43 %). PB se vyznačuje lineární farmakokinetikou, dobře prostupuje hematoencefalickou bariérou. Přibližně 20–25 % dávky je vyloučeno nezměněno močí, zbytek je metabolizován v játrech pomocí CYP P450, pri-

márně CYP2C9, a v menším rozsahu i CYP2C19 a CYP2E1. Eliminační poločas se vyznačuje signifikantní závislostí zejména na postnatálním věku (prvních 10 postnatálních dnů 114 ± 40 h, 11.–30. den života 73 ± 24 h, 31.–70. den života 41 ± 14 h). Menší změny jsou zaznamenány během dětství (37 h), v dospělosti se eliminační poločas zvyšuje na 70–140 h. Clearance PB je vyšší u dětí (5,3–14,1 ml/kg/h) ve srovnání s dospělými pacienty (2,1–4,9 ml/kg/h). U fenobarbitalu dochází k autoindukci se zvyšováním jeho clearance po nasazení terapie.

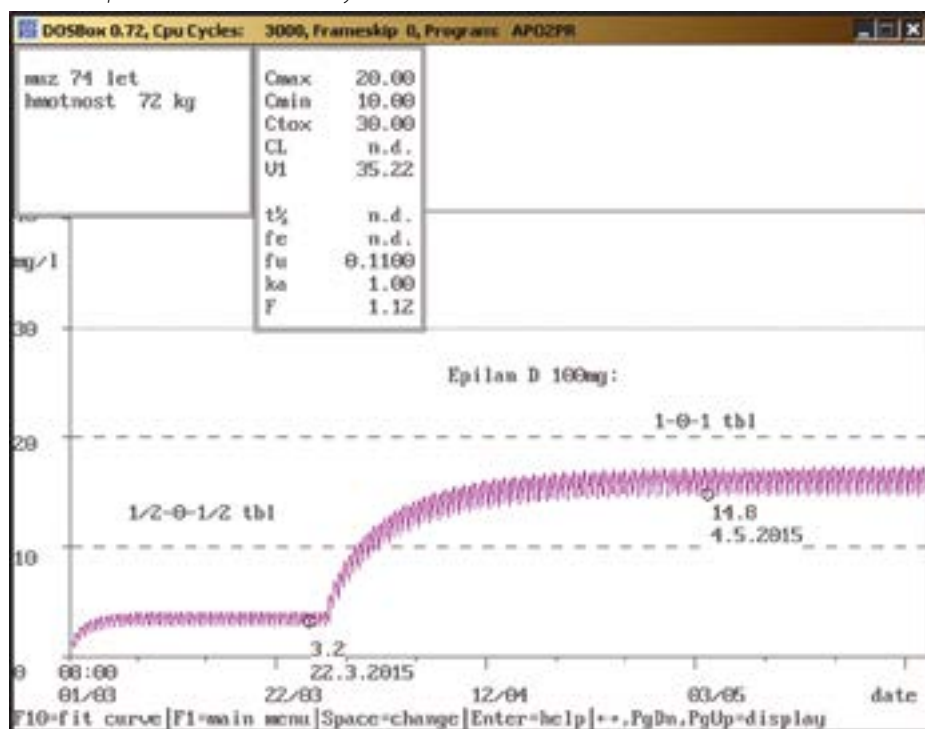
Koncentrace PB a klinický efekt: TDM fenobarbitalu je důležité zejména kvůli variabilitě jeho farmakokinetiky. Referenční rozmezí se obvykle uvádí mezi 10–40 mg/l, riziko nežádoucích účinků se zvyšuje při koncentraci od 30 do 50 mg/l, toxická hladina je uváděna ≥ 50 mg/l. Jelikož se však časem vytváří tolerance na sedativní účinky PB, předchozí netolerovaná sérová koncentrace se může stát tolerovatelnou. Z tohoto důvodu se horní hranice referenčního rozmezí může významně měnit, a to jak intra-, tak iterindividuálně (2, 7–11). Na Oddělení klinické farmakologie (OKF) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) používáme rozmezí 15–35 mg/l.

Fenytoin (PHT)

Mechanismus účinku: Fenytoin patří do skupiny hydantoinů a působí na úrovni sodíkových kanálů.

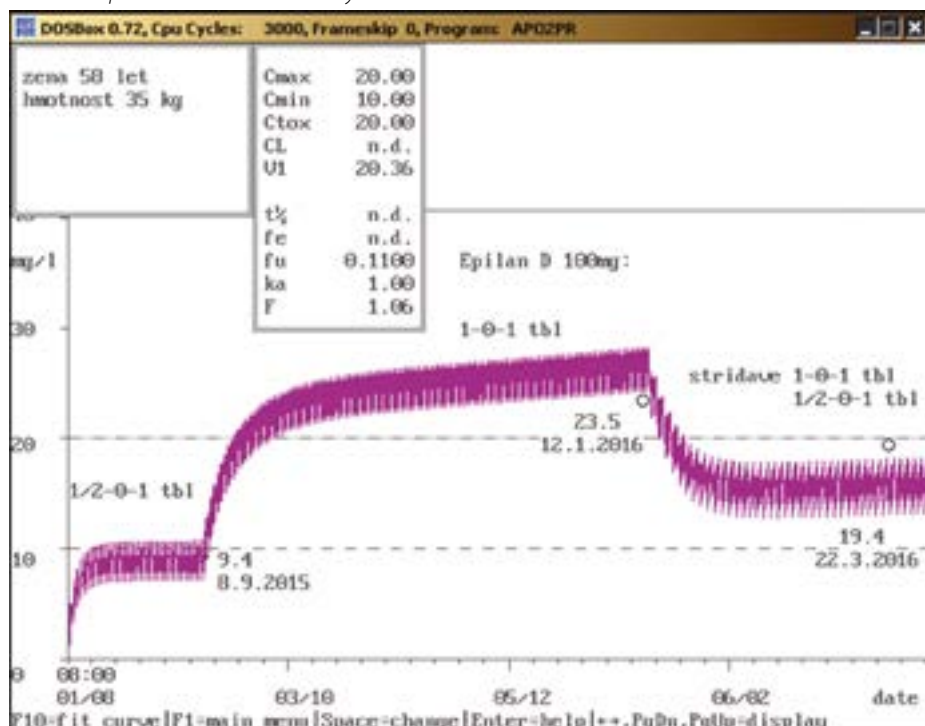
Farmakokinetika: Fenytoin je slabá kyselina s omezenou rozpustností ve vodě, která po perorálním podání prochází pomalou a poněkud nestálou absorpcí (T_{max} 4–12 h, biologická dostupnost ≥ 80 %). Váže se přibližně z 90 % na plazmatické bílkoviny (převážně na albumin), hypoalbuminémie vznikající zejména při renální nebo hepatální insuficienci zvyšuje podíl volné frakce PHT. Vd dosahuje 0,5–1,0 l/kg, koncentrace v mozkomíšním moku, mozku a slinách je obdobná jako hladina volného PHT v plazmě. Méně než 5 % dávky je vylučováno v nezměněné formě močí, extenzivní metabolizace probíhá v játrech zejména přes CYP2C9 a CYP2C19, se vznikem inaktivních metabolitů. Protože cytochromové systémy zúčastněné na hydroxylaci PHT v játrech jsou saturovatelné při jeho vysokých koncentracích v séru, mohou další malé dávky PHT zvýšit plazmatický poločas a vést k velmi podstatnému vzestupu sérových hladin. Eliminace se řídí nelineární farmakokinetikou (nebo také synonyma „Michaelis-Menten“, „saturabilní“, „nultého

Graf 1. Optimalizace dávkování fenytoinu – 1



74letý muž, 72 kg, užíval fenytoin v dávce 100 mg/den a byla stanovena hladina pod dolní hranici terapeutického rozmezí. Vzhledem k nelineární kinetice fenytoinu bylo doporučeno zvýšení dávky pouze na 2násobek (200 mg/den) a při kontrolním odběru byla naměřena hladina více než 4násobná, a to v terapeutickém rozmezí.

Graf 2. Optimalizace dávkování fenytoinu – 2



58letá žena, 35 kg, při dávce fenytoinu 150 mg/den byla naměřena hladina na dolní hranici terapeutického rozmezí, přesto byla dávka zvýšena na 200 mg/den (o 33 %) a hladina stoupla o 150 % nad horní hranici terapeutického rozmezí. Bylo doporučeno snížení dávky na střídavě 150 mg/den a 200 mg/den, poté dosáhla kontrolní hladina terapeutického rozmezí.

řádu"), kdy se rychlost metabolismu snižuje se zvyšující se koncentrací. Podobně jako u několika dalších AE i u fenytoinu probíhá autoindukce se

zvyšováním jeho clearance po nasazení terapie. Eliminační poločas je závislý na sérové koncentraci, u dospělých a starých pacientů s koncentrací

> 10 mg/l se pohybuje v rozmezí 30–100 h, zatímco u menších dětí nebo u pacientů s traumatem hlavy bývá často < 10 h.

Koncentrace PHT a klinický efekt: Nepredictabilní vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a riziko četných klinicky významných lékových interakcí podporují potřebu individualizace terapie PHT pomocí TDM (graf 1 a 2). U většiny pacientů je kontrola záchvatů dosažena při koncentraci v rozmezí 10–20 mg/l. Pro některé pacienty je však dostačující nižší koncentrace ke kompenzaci klinického stavu, zatímco jiní vyžadují naopak koncentraci vyšší než 20 mg/l, a to bez výskytu nežádoucích účinků. Tato variabilita je dána různými typy záchvatů, závažností základního onemocnění nebo genetickými abnormalitami. U starších pacientů se požadované rozmezí snižuje, a to z důvodu zvyšující se senzitivity na PHT, změnou vazby na plazmatické proteiny, případně kombinací obou faktorů (2, 7–11).

Karbamazepin (CBZ)

Mechanismus účinku: Karbamazepin je dibenzoazepinový derivát, který blokuje napětí sodíkových kanálů a má tlumivý vliv na přeměnu katecholaminů a uvolňování glutamátu.

Farmakokinetika: Karbamazepin se absorbuje relativně pomalu s biologickou dostupností 75–85 %. T_{max} se uvádí v rozmezí 2–9 h, je však variabilní a závislý na galenické formě. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 70–80 % (u karbamazepin-10,11-epoxidu 50–60 %), volná frakce CBZ je až do koncentrace 50 mg/l konstantní. Vd se uvádí mezi 0,8–2,0 l/kg, koncentrace v likvoru dosahuje 20–30 % koncentrace v krvi. CBZ je extenzivně metabolizován v játrech a pouze méně než 2 % z dávky jsou vyloučena v nezměněné formě močí. Základní metabolická cesta zahrnuje oxidaci, a to primárně pomocí cytochromu P450 (CYP) 3A4 na farmakologicky aktivní karbamazepin-10,11-epoxid, který je dále hydrolyzován na inaktivní trans-diol. K dalším isoenzymům podílejícím se na metabolizaci CBZ patří CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1, CYP1A2 a CYP2A6. CBZ se vyznačuje autoindukčním efektem, jeho clearance může být během několika týdnů po nasazení terapie až trojnásobně zvýšená. Eliminační poločas CBZ se liší v závislosti na čase, kombinaci s jinými léky a věku. Při dlouhodobé léčbě se pohybuje v rozmezí 8–20 h u dospělých, 10–13 h u dětí a 30–50 h ve stáří, u karbamazepin-10,11-

epoxidu dosahuje přibližně 34 h. Při kombinaci s enzym-indukujícími AE se eliminanční poločas CBZ zkracuje asi na 5–12 h. Plazmatická clearance je u pacientů s monoterapií $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg a u pacientů s kombinovanou terapií $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg. Farmakokinetika CBZ i epoxidu je nelineární.

Koncentrace CBZ a klinický efekt: Nepředvídatelný vztah mezi dávkou a koncentrací, úzká terapeutická šíře a možnost řady klinicky závažných lékových interakcí jsou faktory podporující individualizaci terapie CBZ pomocí TDM. Retrospektivní a observační studie ukázaly, že optimální kontrola záchvatů u pacientů s monoterapií je nejpravděpodobnější při koncentraci mezi 4–12 mg/l, ve většině studií však nebyla stanovena koncentrace aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu. Jako prahová koncentrace výskytu nežádoucích účinků se uvádí koncentrace CBZ mezi 8–9 mg/l. Z těchto důvodů na OKF FNO používáme referenční rozmezí pro samotný CBZ 4–9 mg/l a pro součet CBZ s karbamazepin-10,11-epoxidem < 12 mg/l. U pacientů užívajících další AE mohou být dostatečně nižší koncentrace CBZ, především s ohledem na potřebu minimalizace toxicity. V některých případech může dojít k výraznému překrytí koncentrací CBZ potřebných ke kontrole záchvatů a spojených s toxicitou (2, 7–11).

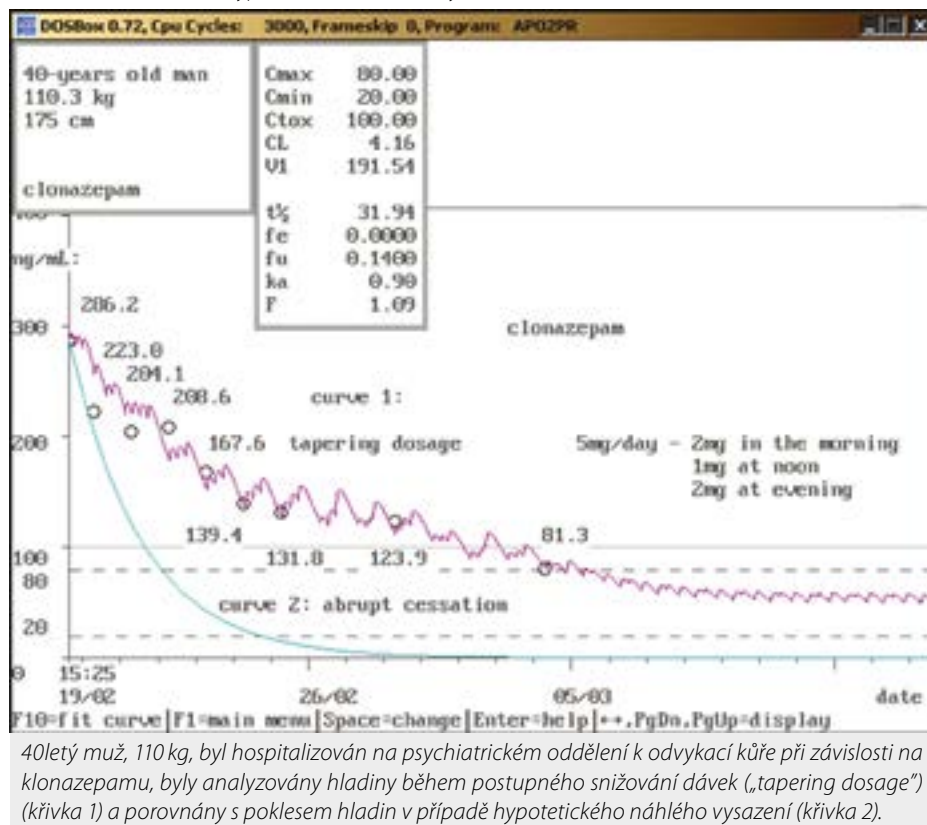
Klonazepam (CLZ)

Mechanismus účinku: Klonazepam je benzodiazepinový derivát, který zejména ovlivňuje presynaptickou a postsynaptickou inhibici zprostředkovanou GABA.

Farmakokinetika: Klonazepam je rychle absorbován (T_{max} 1–4 h) s biologickou dostupností > 80 %. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 82–86 % a V_d 1,5–4,4 l/kg. Je extenzivně metabolizován v játrech zejména pomocí CYP 3A4 na 7-amino-klonazepam (se slabým antikonvulzivním účinkem) a farmakologicky neaktivní 3-hydroxy-klonazepam. Pouze < 1 % nezměněného CLZ se objevuje v moči, clearance je 55 ml/min. Eliminační poločas je uváděn u dospělých mezi 17–56 h (při kombinaci s enzym-indukujícími AE 12–46 h), u dětí 22–33 h a u novorozenců 22–81 h. Plazmatická koncentrace CLZ se zvyšuje lineárně s dávkou jak u dětí, tak u dospělých.

Koncentrace CLZ a klinický efekt: Vzhledem k tomu, že se u mnoha pacientů vyvine ke klonazepamu tolerance, bylo obtížné stanovit

Graf 3. Farmakokinetická analýza hladin klonazepamu během postupného snižování dávky při odvykací kúře – křivka 1 a během hypotetického náhlého vysazení – křivka 2 (12)



jasnou korelaci mezi plazmatickou koncentrací CLZ a jeho účinkem nebo toxicitou. To jsme demonstrovali na případě 40letého muže, který byl hospitalizován na psychiatrickém oddělení k detoxifikaci při těžké závislosti na benzodiazepinech s extrémní tolerancí (denní příjem až 60 mg klonazepamu a 10 mg alprazolamu; sérovou koncentrací klonazepamu 543,9 ng/ml snášel bez známek intoxikace). Detoxifikace probíhala postupným snižováním dávek klonazepamu na základě pravidelné kontroly pomocí TDM – viz graf 3 (12). U epileptiků léčených terapeutickými dávkami CLZ byla koncentrace stanovena v rozmezí 20–70 ng/ml, při užití CLZ jako anxiolytikum/hypnotikum je uváděno referenční rozmezí 4–80 ng/ml (2, 7–11). Na OKF FNO používáme rozmezí 20–80 ng/ml.

Primidon (PRM)

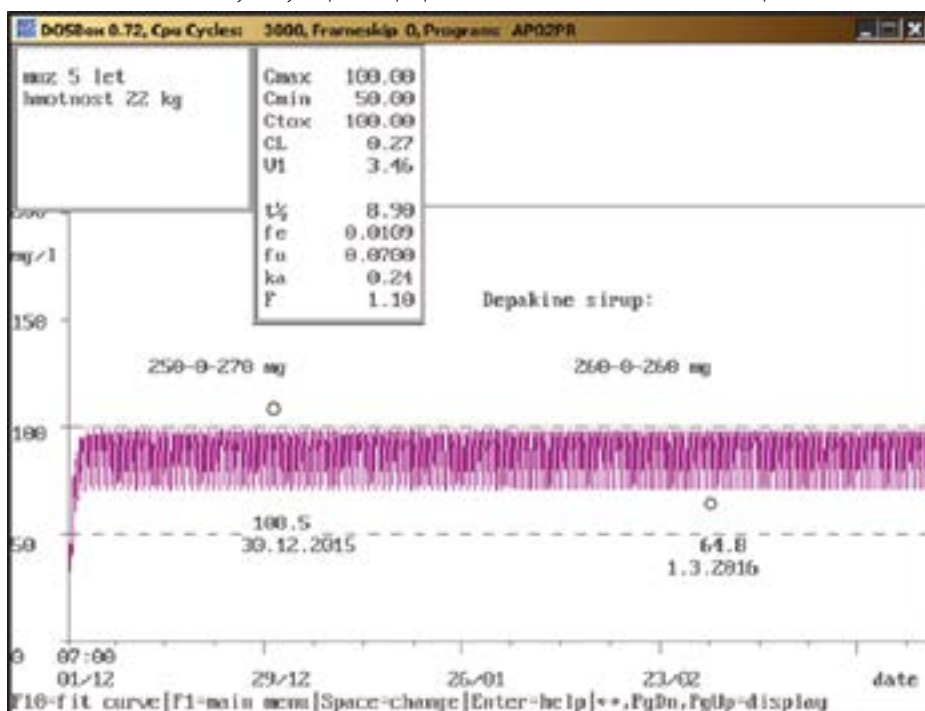
Mechanismus účinku: Primidon je desoxybarbiturát, který způsobuje hyperpolarizaci buněčných membrán. V protikladu k fenobarbitalu (metabolit primidonu) nemá žádný efekt na postsynaptický účinek a postsynaptickou blokádu GABA.

Farmakokinetika: Primidon je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 2–4 h u dospělých, 4–6 h

u dětí; biologická dostupnost > 90 %). Vazba na plazmatické proteiny je nízká (~10 %), farmakokinetika lineární. V_d dosahuje 0,5–0,8 l/kg, koncentrace v mozkomíšním moku odpovídá koncentraci naměřené v plazmě. Eliminace probíhá částečně v nezměněné formě močí a částečně přeměnou v játrech pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na fenyl-ethyl-malonamid „PEMA“ a fenobarbital, které jsou farmakologicky aktivní. Eliminační poločas PRM je vysoce variabilní a uvádí se v rozmezí 7–22 h u dospělých pacientů (3–12 h při kombinaci s enzym-indukujícími AE), 5–11 h u dětí a 8–80 h v novorozeneckém věku. Během chronického užívání je koncentrace fenobarbitalu vzhledem k jeho dlouhému eliminačnímu poločasu obvykle výrazně vyšší než PRM a PEMA.

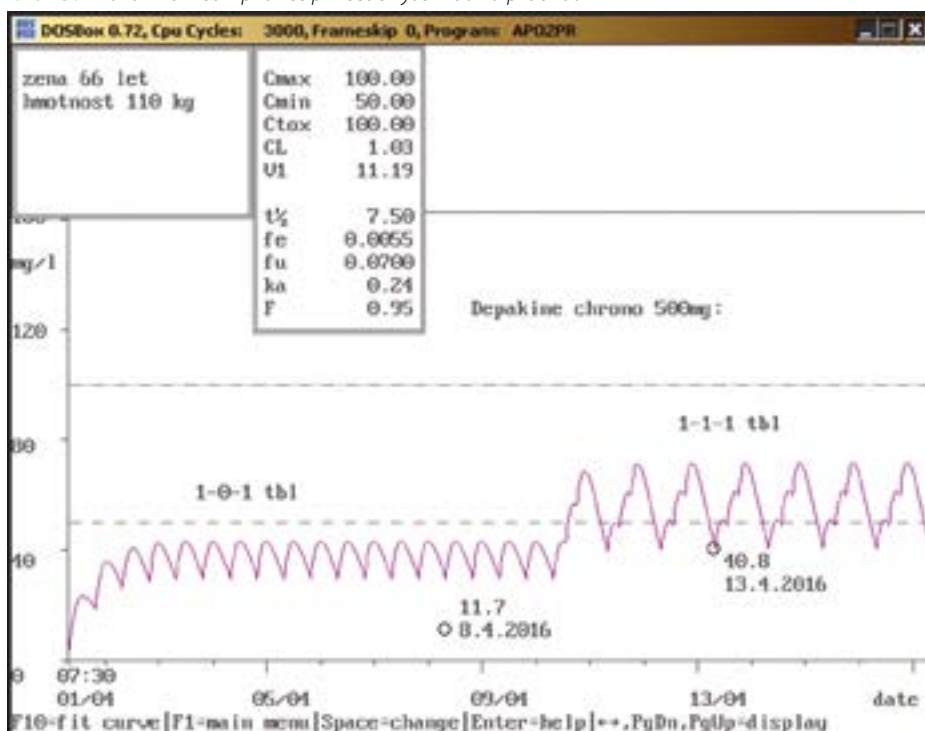
Koncentrace PRM a klinický efekt: Jelikož je primidon metabolizován na fenobarbital, je obtížné rozlišit efekt PRM od PB, a proto je sérová koncentrace PB používána jako zásadní k vedení terapie. Referenční rozmezí sérové koncentrace samotného PRM bývá většinou uváděno jako 5–10 mg/l, koncentraci fenobarbitalu je však potřeba také stanovit. Navíc stanovení poměru PRM a PB může být nápomocné k odhalení pacientovy non-compliance, a to pokud je koncent-

Graf 4. Kolísání hladin kyseliny valproové při podávání v neretardované formě (sirup)



5letý chlapec, 22 kg, užíval kyselinu valproovou v neretardované formě (sirup), za 2,5 hodiny po užití byla naměřena hladina mírně nad horní hranici terapeutického rozmezí (pacient bez známek intoxikace), při kontrolním odběru při stejné denní dávce 520 mg/den byla před užitím stanovena hladina o 40 % nižší (v terapeutickém rozmezí); takovéto kolísání hladin je typické při užívání kyseliny valproové v neretardované formě, a to zejména ve formě roztoku (sirup, kapky).

Graf 5. Průkaz non-compliance při léčbě kyselinou valproovou



66letá žena, 110 kg, byla léčena kyselinou valproovou v dávce 1 000 mg/den, stanovená hladina pod dolní hranici terapeutického rozmezí neodpovídala uvedené dávce a bylo vysloveno podezření na non-compliance. Dávka byla zvýšena na 1 500 mg/den (o 50 %), naměřená kontrolní hladina stoupla o téměř 250 % a potvrdila non-compliance při předchozím vyšetření.

race primidonu vyšší než fenobarbitalu (2, 7–11). Na OKF FNO používáme rozmezí 5–15 mg/l, vždy bývá stanovena také hladina fenobarbitalu.

Kyselina valproová (VPA)

Mechanismus účinku: Kyselina valproová patří mezi deriváty mastných kyselin, její hlavní

mechanismus účinku je pravděpodobně spojen s posílením gabaergního přenosu a inhibicí napětově řízených sodíkových kanálů.

Farmakokinetika: Kyselina valproová se dobře absorbuje (biologická dostupnost po perorálním podání je > 90 %), T_{max} dosahuje hodnot v závislosti na použité galenické formě 1–7 h. V_d je 0,13–0,19 l/kg u dospělých a 0,20–0,30 l/kg u dětí, koncentrace v mozkomíšním moku se blíží koncentracím v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny se pohybuje kolem 90 %, závisí na dávce a je nasatelná (snižuje se při zvyšující se sérové koncentraci VPA). Nevázaná frakce VPA se zvyšuje v pozdější fázi těhotenství, ve stáří a u pacientů s renálním onemocněním, chronickou jaterní chorobou a u dalších stavů spojených s nízkou koncentrací albuminu. Je téměř plně metabolizována v játrech, a to převážně β -oxidací (více než 40 % dávky) a glukuronidací (až 50 % dávky), přibližně 1–3 % z podané dávky je vylučováno v nezměněné formě močí. Děti vyžadují ve srovnání s dospělými pacienty podání vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti k dosažení stejné sérové koncentrace. Eliminační poločas je uváděn u dospělých 12–16 h (u pacientů užívajících enzymatické induktory 5–9 h), u dětí 8–12 h (s induktory 4–9 h) a u novorozenců 20–40 h.

Koncentrace VPA a klinický efekt: Neprediktabilní vztah mezi dávkou a koncentrací podporuje využití TDM při optimalizaci terapie VPA (graf 4 a 5). Většina pacientů je optimálně léčena při sérové koncentraci 50–100 mg/l (2, 7–11).

Sultiam (STM)

Mechanismus účinku: Sultiam patří do skupiny inhibitorů karboanhydrázy.

Farmakokinetika: Sultiam se rychle a úplně vstřebává (T_{max} 1–5 h, biologická dostupnost 100 %). Vazba na plazmatické bílkoviny je 29 %, V_d není znám. Částečná metabolizace probíhá v játrech neznámými isoenzymy za vzniku metabolitů, které dosud nebyly blíže specifikovány. Přibližně 32 % z podané dávky je v nezměněné podobě vyloučeno močí. Eliminační poločas je uváděn v rozmezí 8–15 h u dospělých a 5–7 h u dětí.

Koncentrace sultiamu a klinický efekt: Referenční rozmezí pro STM se pohybuje mezi 2–10 mg/l u dospělých a mezi 1–3 mg/l u dětí (2, 7–11).

V grafech 1–5 prezentujeme případy z naší rutinní praxe, kde jsou fenytoin a klonazepam měřeny metodou kapalinové chromatografie

a kyselina valproová metodou plynové chromatografie, dávka je upravována pomocí farmakokinetického programu MW-Pharm, verze 3. 30.

Závěr

U většiny antiepileptik je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však,

vzhledem k individuálním odchylkám, může vyžadovat mnoho pacientů koncentrace mimo tato referenční rozmezí. V těchto případech by měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, definované jako koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádou-

cími účinky. TDM může poskytnout důležité informace k úpravě dávkování většiny antiepileptik, a to zejména u pacientů s neočekávanými výsledky léčby nebo při stavech spojených se změnou farmakokinetiky, jako je například těhotenství, různé patologické stavy, lékové interakce, a u specifických věkových skupin (děti a staří pacienti). Přispívá tak k personalizované farmakoterapii epilepsie.

LITERATURA

1. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (dilatant) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
2. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239–1276.
3. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(Suppl. 1): 71–78.
4. Pippenger CE, Penry JK, Kutt H. Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation. New York, PA: Raven Press, 1978.
5. Tsanaclis LM, Wilson JF. Comparison by external quality assessment of performance of analytical systems for measurement of therapeutic drugs in serum. *Ther Drug Monit* 1997; 19(4): 420–426.
6. Williams J, Bialer M, Johannessen SI, et al. Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia* 2003; 44(1): 40–45.
7. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1): 4–29.
8. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical Guide. 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2013: 437.
9. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 224–236.
10. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T. Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 25–39.
11. www.sukl.cz.
12. Kacirova I, Grundmann M, Silhan P, Brozmanova H. A Case Report of Clonazepam Dependence: Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(9): e2881.

Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Terapeutické monitorování hladin léčiv bylo zavedeno pro řadu antiepileptik a v současnosti se používá ke stanovení optimálního dávkování k individualizaci farmakoterapie pacientů s epilepsi. U „nových“ antiepileptik je předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí než u „starých“ antiepileptik. I přesto má však terapeutické monitorování v této skupině léčiv své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabilitě metabolismu a clearance), u ostatních léčiv napomáhá ke kontrole compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Přestože nejsou u některých nových antiepileptik známa „referenční rozmezí“, může být ustanoveno „individuální terapeutické rozmezí“, optimální pro daného pacienta.

Klíčová slova: terapeutické monitorování hladin léčiv, nová antiepileptika, individuální terapeutické rozmezí.

Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs, part II – “new” antiepileptics, special groups of patients

Therapeutic drug concentration monitoring was initiated for a number of antiepileptic drugs and currently is used to establish optimal therapy regimens for individual patients with epilepsy. The “newer” antiepileptic drugs generally have probably fewer adverse effects, more predictable pharmacokinetics, and wider therapeutic margins than “old” drugs. However, routine therapeutic drug monitoring is often used, particularly for lamotrigine, levetiracetam, stiripentol, and zonisamide, mainly due to inter-individual variation in metabolism and clearance. For other drugs, therapeutic drug monitoring may be clinically useful to assess compliance or to adjust dosing in organ failure. Generalized reference ranges have yet to be proposed for some newer antiepileptic drugs; however, even in the absence of generalized reference ranges, an individual therapeutic range can be established for patients treated with newer antiepileptic drugs.

Key words: therapeutic drug monitoring, newer antiepileptic drugs, individual therapeutic range.

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je založeno na předpokladu těsnější korelace klinického účinku s koncentrací léčiva než s jeho dávkou. Je také vhodné u léčiv, která se vyznačují výraznou intra- nebo interindividuální variabilitou farmakokinetiky. Jednou z terapeutických skupin splňujících tato kritéria jsou antiepileptika (AE). U antiepileptik 2. a 3. generace („nová“ AE) je ve srovnání s 1. generací („klasická“, „stará“ AE) předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí. Je zde však méně zdokumentována korelace mezi

koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky. Základní farmakokinetická charakteristika a referenční rozmezí AE 2. a 3. generace jsou uvedeny v tabulce 1 (1–6).

Eslikarbazepin-acetát (ESL)

Mechanismus účinku: Eslikarbazepin-acetát i jeho metabolity inhibují napěťově řízené sodíkové kanály.

Farmakokinetika: Eslikarbazepin-acetát je prodrug, který je rychle a ve velké míře přeměňován jaterními esterázami na aktivní metabolit eslikarbazepin. Hladiny eslikarbazepin-acetátu

v plazmě po perorálním podání obvykle zůstávají nižší než mez kvantifikace.

Mezi méně významné metabolity patří oxkarbazepin (také užíván jako AE) a (R)-likarbazepin. Na rozdíl od karbamazepinu, eslikarbazepin-acetát není konvertován na karbamazepin-10,11-epoxid a nevykazuje autoindukční působení. Maximální plazmatická koncentrace (T_{max}) eslikarbazepinu je dosažena za 2–3 h s biologickou dostupností >90%. Vazba na plazmatické bílkoviny je relativně nízká (30–40%), distribuční objem (V_d) je 2,7 l/kg. Eliminační poločas eslikarbazepinu se uvádí

Tab. 1. Základní charakteristika a referenční rozmezí antiepileptik 2. a 3. generace (1–6)

antiepileptikum	biologická dostupnost (%)	vazba na bílkoviny plazmy (%)	T _{max} (h)	distribuční objem (l/kg)	t _{1/2} (h)	referenční rozmezí v mg/l (koeficient pro přepočet na μmol/l; rozmezí v μmol/l)
eslikarbazepin	> 90	30–40	2–3	2,7	10–20	3–35 (3,96; 12–139)
gabapentin	< 60	0	2–3	0,6–1,0	5–9	2–20 (5,84; 12–117)
klobazam N-desmetylklobazam	> 95	80–90	0,5–4	0,9–1,8	10–30 36–46	0,03–0,3 (3,33; 0,1–1,0) 0,3–3,0 (3,49; 1–10)
lacosamid	100	< 15	0,5–4	0,6–0,7	12–16	5–20 (3,99; 20–80)
lamotrigin	≥ 95	55	1–3	0,9–1,3	15–35 8–20 s induktoři 30–90 s valproátem	2,5–15 (3,90; 10–58)
levetiracetam	≥ 95	< 10	1–2	0,5–0,7	6–8 dospělí 5–7 děti 16–18 novorozenci 10–11 ve stáří	12–46 (5,88; 70–270)
pregabalin	≥ 90	0	1–2	0,5–0,6	5–7	0,9–14,2 (6,28; 5,6–89,2)
retigabin	60	80	0,5–2	2,0–3,0	6–10	nestanoveno
rufinamid	≥ 80	26–35	4–6	0,7–1,1	6–10	3–40 (4,20; 13–168)
stiripentol	≥ 70	99	0,5–2	1,0–1,3	4,5–13	4–22 absence 8–12 Dravet syndrom (4,27; 17–94 absence 34–51 Dravet syndrom)
tiagabin	≥ 90	96	0,5–2	0,8–1,0	5–9 2–4 s induktoři 12–16 hepatální dysfunkce	0,02–0,2 (2,66; 0,05–0,53)
topiramát	≥ 80	13–17	2–4	0,6–0,8	20–30 10–15 s induktoři	5–20 (2,95; 15–59)
vigabatrin	60–80	0	1–2	0,8	5–8	0,8–36 (7,74; 6–279)
zonisamid	> 90	40–50	2–5	1,0–1,9	50–70 25–35 s induktoři	10–40 (4,71; 47–188)

T_{max} – čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace, t_{1/2} – eliminační poločas

mezi 10–20 h, farmakokinetika je lineární. Méně než 1 % podané dávky je v nezměněné formě vylučováno močí. Metabolity eslikarbazepin-acetátu jsou odstraňovány ze systémového oběhu primárně renální exkrecí a jejich clearance je závislá na renální funkci. Naopak farmakokinetika eslikarbazepin-acetátu není významně ovlivněna při mírné až středně závažné poruše funkce jater.

Koncentrace eslikarbazepinu a klinický efekt: TDM hraje minimální roli při terapeutickém použití eslikarbazepinu z důvodu relativní prediktability farmakokinetiky tohoto AE. Nicméně, jako referenční rozmezí se pro sérovou koncentraci eslikarbazepinu uvádí 3–35 mg/l (1–6).

Gabapentin (GBP)

Mechanismus účinku: Gabapentin inhibuje napěťově řízené kalciové kanály a zřejmě snižuje uvolňování excitačních neurotransmiterů v oblastech centrálního nervového systému.

Farmakokinetika: Gabapentin je po perorálním podání rychle absorbován (T_{max} 2–3 h). Jeho biologická dostupnost klesá se zvyšující se dávkou (zřejmě z důvodu saturace kapacity transportérů) a dosahuje hodnot < 60%. Vazba

na plazmatické bílkoviny je nulová, Vd v rozmezí 0,6–1,0 l/kg. Koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku činí přibližně 20% ustálené plazmatické koncentrace. Gabapentin není metabolizován, vylučování probíhá výhradně renálně v nezměněné podobě. Eliminační poločas je uváděn mezi 5–9 h a prodlužuje se v případě zhoršení renálních funkcí. Poměr koncentrace k dávce se zvyšuje s věkem a sérové koncentrace po stejné dávce mezi jednotlivci výrazně kolísají.

Koncentrace gabapentinu a klinický efekt: Výrazná inter-individuální variabilita farmakokinetiky a biologická dostupnost závislá na dávce napovídají o významnosti monitorování koncentrací gabapentinu. U pacientů léčených terapeutickými dávkami se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 2–20 mg/l (1–6).

Klobazam (CLB)

Mechanismus účinku: Klobazam je benzodiazepinový derivát, který stimuluje inhibiční GABA-A receptory.

Farmakokinetika: Klobazam je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 0,5–4 h, biologická dostupnost > 95 %). Vazba na plazmatické proteiny dosahuje 80–90%, Vd 0,9–1,8 l/kg. Je ex-

tenzivně metabolizován v játrech, a to zejména demethylací na N-desmetylklobazam pomocí CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2C19, v nezměněné formě se ledvinami vyloučí < 1 % dávky. N-desmetylklobazam je dále biotransformován cestou CYP2C19 na 4-hydroxy-N-desmetylklobazam, přičemž u pomalých metabolizátorů CYP2C19 byla zjištěna 5násobně vyšší plazmatická koncentrace N-desmetylklobazamu než u rychlých metabolizátorů.

N-desmetylklobazam je aktivním metabolitem, významně se podílí na účinnosti klobazamu a jeho sérové koncentrace dosahují vyšších hodnot než mateřská látka. Eliminační poločas klobazamu se pohybuje v rozmezí 10–30 h, u N-desmetylklobazamu 36–46 h. Ve stáří je eliminace výrazně pomalejší než u mladých pacientů, při hepatálním onemocnění může být snížena jak eliminace, tak vazba na plazmatické proteiny. Farmakokinetika klobazamu i N-desmetylklobazamu je lineární.

Koncentrace klobazamu a klinický efekt: Jelikož se může vyvinout tolerance jak k nežádoucím, tak terapeutickým účinkům klobazamu, není zcela jasný vztah mezi účinností a sérovými koncentracemi jak klobazamu,

tak N-desmetylklobazamu. Nicméně, již byly pozorovány známky toxicity centrálního nervového systému při vyšších sérových koncentracích těchto látek. U pacientů léčených terapeutickými dávkami klobazamu se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 30–300 ng/ml pro mateřskou látku a 300–3 000 ng/ml pro N-desmetylklobazam (1–6).

Lacosamid (LCS)

Mechanismus účinku: Lacosamid je funkcionalizovaná aminokyselina, která inhibuje napěťově řízené sodíkové kanály.

Farmakokinetika: Lacosamid se rychle a úplně vstřebává (biologická dostupnost ~100%, T_{max} 0,5–4 h), Vd se pohybuje v rozmezí 0,6–0,7 l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny je minimální (< 15%). Přibližně 40 % léčiva je vylučováno v nezměněné podobě močí, zbytek je metabolizován v játrech. *In vitro* údaje ukazují, že CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 jsou schopny katalyzovat tvorbu hlavního inaktivního metabolitu lacosamidu (O-desmethyl-lacosamid), ale hlavní isoenzym nebyl *in vivo* potvrzen. Eliminační poločas lacosamidu se uvádí mezi 12–16 h. Farmakokinetika je úměrná dávce a je časově konstantní s nízkou intra- a interindividuální variabilitou.

Koncentrace lacosamidu a klinický efekt: Lacosamid se vyznačuje prediktabilní farmakokinetikou bez klinicky významných rozdílů mezi dětmi, mladými dospělými a starými pacienty. TDM je vhodné k nastavení individuálního referenčního rozmezí, zejména v případě hepatálního a/nebo renálního selhání. Optimální kontrola záchvatů se uvádí v rozmezí sérových koncentrací 5–20 mg/l (1–6).

Lamotrigin (LTG)

Mechanismus účinku: Lamotrigin je blokátorem napěťově řízených sodíkových kanálů a inhibuje uvolňování glutamátu.

Farmakokinetika: Lamotrigin je rychle a téměř úplně absorbován (T_{max} 1–3 h, biologická dostupnost $\geq 95\%$), sérová koncentrace se lineárně zvyšuje s dávkou. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje přibližně 55%, Vd 0,9–1,3 l/kg. Lamotrigin je v játrech extenzivně metabolizován konjugací s kyselinou glukoronovou na inaktivní metabolity (primárně UGT1A4 s pomocí UGT1A1 a UGT2B7), < 10% se vylučuje nezměněno močí.

Vyznačuje se autoindukčním efektem, jeho clearance může být během 2 týdnů po nasazení zvýšena o 17–37%. Eliminační poločas se uvádí mezi 15–35 h u monoterapie, je výrazně zkrácen (8–20 h) při kombinaci s enzym-indukujícími AE a naopak prodloužen (30–90 h) při ko-medikaci s kyselinou valproovou. Plazmatická clearance lamotriginu dosahuje přibližně 30 ml/min, je vyšší u dětí než u dospělých a mírně redukována ve stáří, během těhotenství může být zvýšena až na 300%.

Koncentrace lamotriginu a klinický efekt: TDM lamotriginu je vhodné zejména vzhledem k výrazné inter-individuální variabilitě farmakokinetiky, možným významným změnám sérových koncentrací v době těhotenství a vysokému potenciálu lékových interakcí. Výskyt toxicity se signifikantně zvyšuje při koncentraci >15 mg/l. Referenční rozmezí sérových koncentrací se většinou uvádí mezi 2,5–15 mg/l (1–6, 10). Na Oddělení klinické farmakologie (OKF) Fakultní nemocnice Ostrava (FNO) používáme rozmezí 3–14 mg/l.

Levetiracetam (LEV)

Mechanismus účinku: Levetiracetam ovlivňuje hladinu Ca^{2+} v neuronech částečnou inhibicí kalciových kanálů typu N a snížením uvolňování Ca^{2+} z intraneuronálních zásob, částečně antagonizuje snížení aktivity GABA- a glycinových kanálů způsobené zinkem a betakarboliny a váže se na vezikulární synaptický protein SV2A. Nicméně, přesný mechanismus účinku levetiracetamu není v současnosti znám.

Farmakokinetika: Levetiracetam je rychle (T_{max} 1–2 h) a téměř úplně absorbován (biologická dostupnost $\geq 95\%$). Neváže se ve významné míře na bílkoviny krevní plazmy (< 10%), Vd je 0,5–0,7 l/kg, farmakokinetika lineární. Není výrazně metabolizován, hlavní metabolickou cestou je enzymatická hydrolýza acetamidové skupiny, primární metabolit *ucb L057* je farmakologicky neaktivní. Eliminuje se zejména renálně, přibližně 66 % dávky je vylučováno v nezměněné podobě močí. Vylučování levetiracetamu probíhá glomerulární filtrací s následnou tubulární reabsorpcí, primární metabolit se kromě glomerulární filtrace vylučuje i aktivní tubulární sekrecí, přičemž vylučování levetiracetamu koreluje s clearance kreatininu. Eliminační poločas dosahuje 6–8 h u dospělých, 16–18 h u novorozenců, 5–7 h u dětí a 10–11 h ve stáří. Clearance je uváděna ve věku

18–64 let v rozmezí 1,19 l/kg/den, u pacientů nad 65 let 0,93 l/kg/den a u dětí o 30–40 % vyšší než u dospělých. V těhotenství dochází ke snížení sérových koncentrací o 60%.

Koncentrace levetiracetamu a klinický efekt: Referenční rozmezí se uvádí mezi 5–46 mg/l (nejčastěji jako 12–46 mg/l), na OKF FNO používáme rozmezí 6–40 mg/l (1–6).

Pregabalin (PGB)

Mechanismus účinku: Pregabalin je analog kyseliny gama-aminomáselné, který inhibuje napěťově řízené kalciové kanály.

Farmakokinetika: Pregabalin je rychle absorbován (T_{max} 1–2 h) s biologickou dostupností $\geq 90\%$. Není vázán na plazmatické bílkoviny, Vd dosahuje 0,5–0,6 l/kg, farmakokinetika je lineární. Pregabalin není metabolizován, vylučování ze systémové cirkulace probíhá zejména renální cestou v nezměněné podobě (98%), plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Eliminační poločas se pohybuje mezi 5–7 h.

Koncentrace pregabalinu a klinický efekt: Referenční rozmezí pregabalinu bývá uváděno mezi 0,9–14,2 mg/l. TDM může být využito zejména ke kontrole compliance a u pacientů s příznaky předávkování (1–6).

Retigabin (RTG)

Mechanismus účinku: Retigabin účinkuje primárně prostřednictvím aktivace draslíkových kanálů.

Farmakokinetika: Retigabin je rychle absorbován (T_{max} 0,5–2 h) s biologickou dostupností přibližně 60%. Vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 80%, Vd se uvádí v rozmezí 2–3 l/kg. Eliminace retigabinu probíhá prostřednictvím kombinace jaterního metabolismu a renální exkrece. Část dávky je přeměněna na inaktivní N-glukuronidy, část metabolizována na farmakologicky aktivní N-acetyl metabolit, který je rovněž následně glukuronizován. Za glukuronizaci je zodpovědný zejména UGT1A4, s přispěním UGT1A1, UGT1A3 a UGT1A9. V nezměněné podobě močí je vyloučeno 20–30% z podané dávky. Plazmatický poločas retigabinu je přibližně 6–10 h, farmakokinetika lineární.

Koncentrace retigabinu a klinický efekt: Nejsou známy údaje o vztahu mezi sérovou koncentrací retigabinu a kompenzací záchvatů nebo nežádoucími účinky (1–6).

Rufinamid (RFM)

Mechanismus účinku: Rufinamid prodlužuje inaktivní stav napěťově řízených sodíkových kanálů.

Farmakokinetika: Rufinamid je dobře absorbován (biologická dostupnost $\geq 80\%$, $T_{\max}$ 4–6 h), vazba na plazmatické proteiny je nízká (26–35 %), V_d 0,7–1,1 l/kg. Eliminace probíhá téměř výhradně metabolizací v játrech, hlavní drahou je hydrolyza karboxylamidové skupiny na farmakologicky inaktivní derivát, cytochrom P450 se podílí v mnohem menší míře. V nezměněné formě se vylučují močí přibližně 2 % podané dávky. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 6–10 h.

Koncentrace rufinamidu a klinický efekt: Sérové koncentrace rufinamidu dobře korelují s kontrolou záchvatů a umožňují stanovení individuální terapeutické koncentrace. Referenční rozmezí je uváděno mezi 3–40 mg/l, na OKF FNO používáme rozmezí 15–40 mg/l (1–6).

Stiripentol (STP)

Mechanismus účinku: Stiripentol zvyšuje hladinu gama-aminomáselné kyseliny inhibicí GABA reuptake a/nebo inhibicí GABA transaminázy. Zvyšuje také střední dobu otevření chloridových kanálů GABA-A receptoru mechanismem podobným barbiturátovému.

Farmakokinetika: Stiripentol se rychle a dobře vstřebává ($T_{\max}$ 0,5–2 h, biologická dostupnost $\geq 70\%$), avšak výrazný first-pass metabolismus biologickou dostupnost snižuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (99 %), V_d v rozmezí 1,0–1,3 l/kg. Je rozsáhle metabolizován v játrech, v moči bylo dosud nalezeno 13 různých metabolitů. Hlavními metabolickými procesy jsou demethylace a glukuronidace, za zásadní jaterní izoenzymy cytochromu P450, zapojené do I. fáze metabolismu, jsou považovány CYP1A2, CYP2C19 a CYP3A4. Přibližně 27 % dávky je v nezměněné formě vylučováno močí. Eliminační poločas dosahuje rozmezí 4,5–13 h. Farmakokinetika je nelineární („Michaelis-Menten“, „saturabilní“, „nultého řádu“), tzn. že se sérové koncentrace zvyšují neproporcionálně při zvyšování dávky, zatímco eliminační poločas a clearance se snižují se zvyšující se dávkou.

Koncentrace stiripentolu a klinický efekt: Referenční rozmezí je uváděno mezi 4–22 mg/l, kdy sérové koncentrace korelují s kontrolou záchvatů typu absencí u dětí, a 8–12 mg/l u syn-

dromu Dravetové. Svými vlastnostmi (nelineární farmakokinetika, vysoká vazba na plazmatické proteiny a extenzivní metabolismus) se stiripentol podobá fenytoinu (1–6).

Tiagabin (TGB)

Mechanismus účinku: Tiagabin je účinný selektivní inhibitor vychytávání GABA.

Farmakokinetika: Tiagabin je rychle absorbován ($T_{\max}$ 0,5–2 h) s biologickou dostupností $\geq 90\%$. V_d činí 0,8–1,0 l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny je 96 %, farmakokinetika lineární. Metabolizace probíhá z velké části jaterním systémem CYP3A4, < 1 % dávky je vyloučeno v nezměněné formě močí. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 5–9 h, u pacientů s enzym-indukujícími AE 2–4 h, při hepatální dysfunkci 12–16 h. Clearance je vyšší v dětském věku ve srovnání s dospělými pacienty.

Koncentrace tiagabinu a klinický efekt: Vztah mezi sérovou koncentrací a účinkem/toxitou nebyl významněji studován. U pacientů léčebných terapeutickými dávkami se sérové koncentrace pohybují v rozmezí 20–200 ng/ml, což bývá prezentováno jako referenční rozmezí (1–6).

Topiramát (TPM)

Mechanismus účinku: Topiramát blokuje sodíkový kanál, potencuje aktivitu GABA, antagonizuje excitační glutamátový receptor a inhibuje některé izoenzymy karboanhydrázy.

Farmakokinetika: Topiramát se rychle a dobře vstřebává ($T_{\max}$ 2–4 h, biologická dostupnost $\geq 80\%$). V_d se pohybuje mezi 0,6–0,8 l/kg, farmakokinetika je lineární. Vazba na plazmatické bílkoviny je 13–17 %, na povrchu erytrocytů nebo v erytrocytech je navíc umístěno vazebné místo s nízkou kapacitou pro topiramát, které je saturovatelné při plazmatických koncentracích > 4 mg/l. Metabolizováno je přibližně 20 % dávky, u pacientů současně užívajících enzym-indukující AE se může metabolismus zvýšit až na 50 %, specifický isoenzym CYP P450 zodpovědný za metabolizaci nebyl dosud identifikován. Močí je v nezměněné formě vyloučeno 20–50 % dávky. Eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 20–30 h, u pacientů s enzym-indukujícími AE je zkrácen na 10–15 h. Plazmatická clearance je uváděna mezi 20–30 ml/min, u dětí je zvýšena ve srovnání s dospělými o 25–170 %.

Koncentrace topiramátu a klinický efekt: U pacientů léčených terapeutickými dávkami je uvá-

děna sérová koncentrace v rozmezí 5–20 mg/l, u dětí ve věku 6–12 let bývá jako referenční rozmezí uváděna koncentrace 2–21 mg/l (1–6).

Vigabatrin (VGB)

Mechanismus účinku: Vigabatrin je selektivní, ireverzibilní inhibitor transaminázy kyseliny gama-aminomáselné, čímž vede ke zvýšení koncentrace GABA v mozku.

Farmakokinetika: Vigabatrin je rychle absorbován ($T_{\max}$ 1–2 h) s biologickou dostupností 60–80 %. Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná, V_d 0,8 l/kg, farmakokinetika lineární. Vigabatrin není metabolizován, vylučování probíhá zejména renální exkrecí v nezměněné formě, eliminační poločas se pohybuje v rozmezí 5–8 h. Clearance je přibližně 7 l/h, u dětí dosahuje vyšších hodnot, u pacientů se zhoršenou renální funkcí je naopak nižší.

Koncentrace vigabatrinu a klinický efekt: Mezi plazmatickou koncentrací a účinností není přímá korelace. Trvání účinku léčivé látky závisí na rychlosti resyntézy GABA transaminázy.

TDM sérové koncentrace vigabatrinu může být užitečné při kontrolování compliance. Při dávkách mezi 1 000 a 3 000 mg/den je očekávána údolní sérová koncentrace v rozmezí 0,8–36 mg/l (1–6).

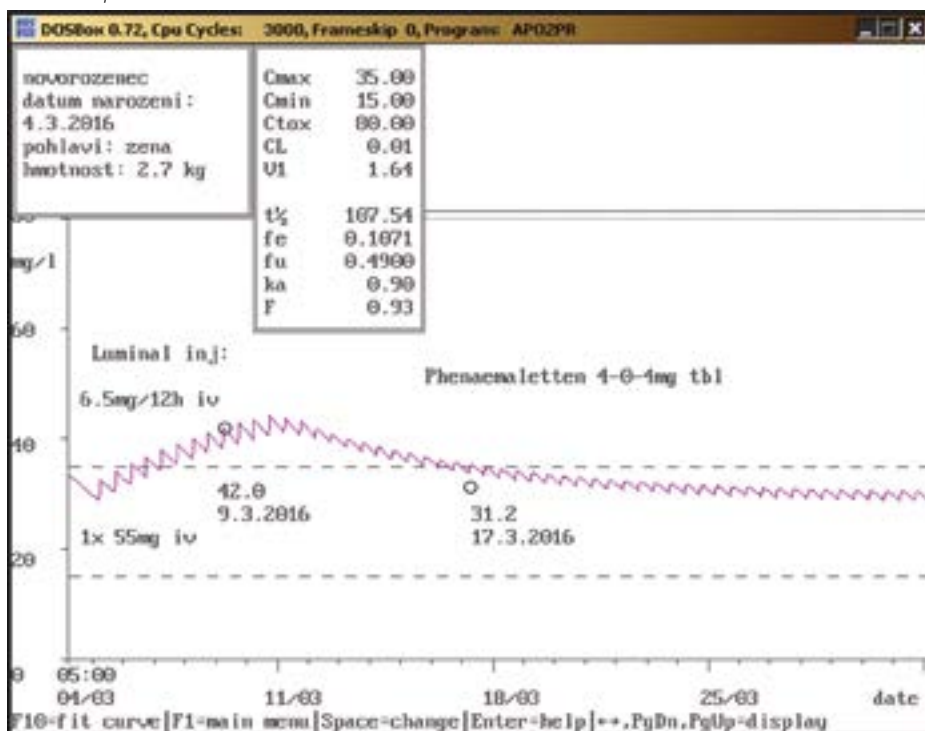
Zonisamid (ZNS)

Mechanismus účinku: Zonisamid inhibuje napěťově řízené sodíkové a vápníkové kanály a má také modulační účinek na inhibici neuronů zprostředkovanou GABA.

Farmakokinetika: Zonisamid je rychle a téměř úplně absorbován ($T_{\max}$ 2–5 h, biologická dostupnost > 90 %). V_d se pohybuje v rozmezí 1,0–1,9 l/kg, farmakokinetika je lineární. Vazba na plazmatické proteiny se uvádí mezi 40–50 %, současně zonisamid vykazuje vysokou afinitu a nízkou kapacitu vazby na erytrocyty. Eliminace probíhá metabolizací v játrech pomocí CYP3A4, kdy vznikají inaktivní metabolity, močí je v nezměněné formě vyloučeno přibližně 30 % dávky. Eliminační poločas dosahuje 50–70 h při monoterapii a 25–35 h při souběžném užívání enzym-indukujících AE. Děti vyžadují vyšší dávku v mg/kg k dosažení srovnatelných sérových koncentrací.

Koncentrace zonisamidu a klinický efekt: Navrhované referenční rozmezí se uvádí mezi 10–40 mg/l (1–6).

Graf 1. Úprava dávkování fenobarbitalu u novorozence



6denní novorozeneček, 2,7 kg, byla aplikována nárazová dávka fenobarbitalu 55 mg intravenózně a následně Luminal 6,5 mg co 12 hodin intravenózně, za 2 hodiny po aplikaci byla stanovena hladina nad horní hranici terapeutického rozmezí (42,0 mg/l); bylo doporučeno snížení dávky na 4,5 mg co 12 hodin intravenózně s případným vysazením až tří dávek. Způsob aplikace byl změněn na perorální v nižší dávce 2 × 4 mg a 14. den po narození byla naměřena hladina v terapeutickém rozmezí.

TDM antiepileptik u speciálních skupin pacientů

Dětský věk – fyziologické rozdíly mezi dětmi a dospělými mají za následek na věku závislé odlišnosti jak ve farmakokinetice, tak farmakodynamice AE. U novorozenců a kojenců jsou potřebné nižší dávky na kg tělesné hmotnosti z důvodu snížené vazby na sérové proteiny a nezralých hepatálních a renálních funkcí. U dětí starších 1 roku se používají naopak signifikantně vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti než u dospělých, a to u AE metabolizovaných cytochromem P450 (CYP) isoformou 1A2, CYP2C9 a CYP3A4, na rozdíl od AE eliminovaných renálně nebo pomocí CYP2C19, CYP2D6, N-acetyl-transferázou a UDP-glukuronosyl-transferázou. Ve srovnání s dospělými pacienty se u dětí může lišit závažnost farmakokinetických interakcí mezi AE navzájem nebo při kombinaci AE s jinými souběžně užívanými léčivy. Údaje vztahující se k referenčním rozmezím AE byly téměř výhradně odvozeny ze studií prováděných u dospělých a existuje jen málo dat týkajících se referenčních rozmezí v dětském věku. Epileptické syndromy dětského věku a rozdílné typy epileptických záchvatů u dětí ve srovnání s dospělými pacienty mohou

navíc vyžadovat použití specifických antiepileptik pro daný syndrom a rovněž jiných sérových koncentrací antiepileptik. AE mohou způsobovat dlouhodobé nežádoucí účinky poškozující nezralý mozek, které se již neobjevují u vyzrálé mozkové tkáně. Obtížné je také samotné vyhodnocení klinických známek toxicity u dětí, zejména u kojenců, kde musí být horní limit referenčního rozmezí vyhodnocen obzvláště pečlivě (1, 7) (graf 1).

Těhotenství a kojení – během těhotenství neodráží mateřská sérová koncentrace AE pouze koncentraci, která stanovuje terapeutické a případně nežádoucí účinky u těhotné ženy, avšak také míru expozice embrya nebo fetu antiepileptikům užívaným matkou. Farmakokinetika mnohých AE vykazuje v průběhu těhotenství výrazné změny, a to v důsledku kombinace faktorů ovlivňujících tělesnou hmotnost, změnu složení séra (fyziologická hypoalbuminémie), úpravu hemodynamiky, hormonální vlivy a také vliv fetoplacentální jednotky na distribuci a dispoziční AE. Dochází k ovlivnění absorpce, vazby na sérové proteiny a distribuce, metabolismu i renální eliminace. Vliv těhotenství se u jednotlivých AE liší, a také rozsah těchto

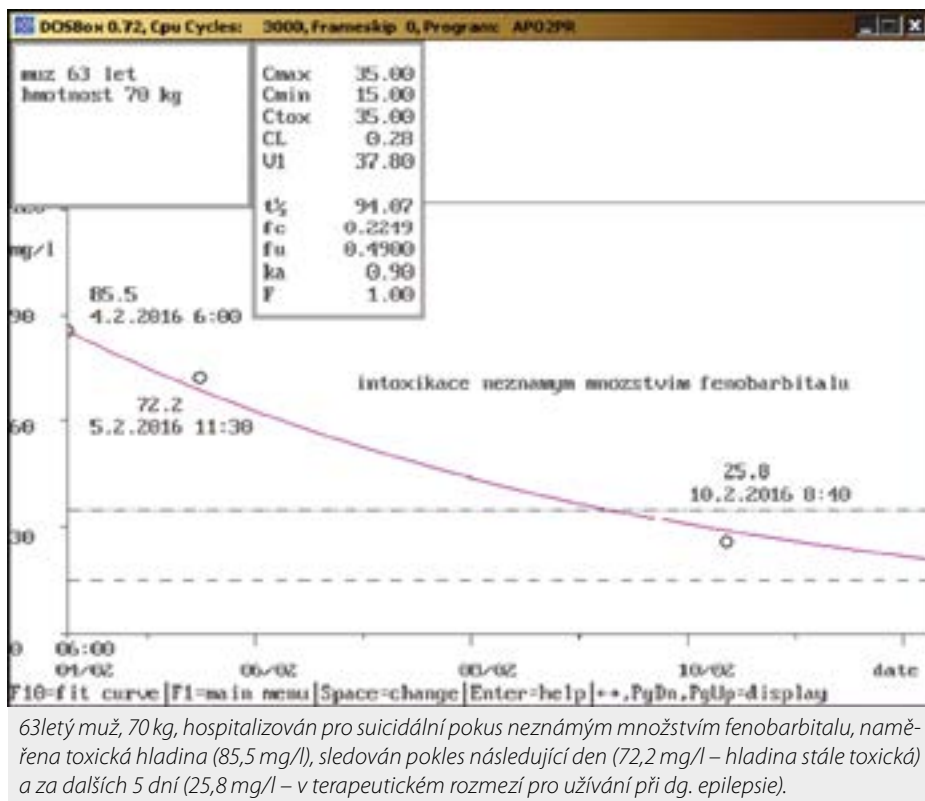
změn je různý mezi jednotlivými pacientkami. TDM prováděné během těhotenství má proto za cíl individualizovat dávkování AE pomocí identifikace změn farmakokinetiky navozené těhotenstvím. Obzvláště významné je v případě lamotriginu, kdy snížení koncentrace v důsledku indukce glukuronidace může vést ke zvýšení frekvence záchvatů. Naopak po porodu dochází během 10–14 dní k úpravě farmakokinetiky AE do prekoncepčních hodnot a v případě setrvávání dávek AE zvýšených během těhotenství může dojít k dosažení toxických koncentrací. Z tohoto důvodu je TDM k úpravě dávky antiepileptik zejména první 2 týdny po porodu velice užitečné. Nelze zapomínat ani na teratogenní riziko AE, a to zejména u kyseliny valproové, která by měla být pokud možno z terapie epilepsie ve fertilním věku vyloučena. Po narození může u dětí žen s epilepsií pokračovat expozice AE cestou mateřského mléka. Dítě je však AE vystaveno většinou již po celou dobu těhotenství transplacentárním přestupem, a to obvykle ve vyšších koncentracích. Kojení má navíc jednoznačně větší pozitivní význam než rizika spojená s další expozicí AE a proto je v současné době obecně kojení u žen, které užívají AE, doporučováno. Plazmatická koncentrace daného AE je u kojených dětí závislá na několika faktorech, a to na množství léčiva vylučovaného do mléka, množství mléka produkovaného matkou, množství AE přijatého dítětem s mateřským mlékem (a následně také absorbovaného) a schopností dítěte přijaté AE eliminovat, která může být u novorozenců a kojenců snížena v závislosti na zralosti eliminujících orgánů a zdravotním stavu dítěte. Lipofilní AE s minimální vazbou na sérové proteiny lépe procházejí do mateřského mléka (primidon, levetiracetam, gabapentin, lamotrigin a topiramát), na rozdíl od AE silně vázaných na sérové proteiny (kyselina valproová, fenobarbital, fenytoin a karbamazepin). Nicméně, téměř nejsou popisovány nežádoucí účinky u kojených dětí po expozici AE cestou mléka, s výjimkou několika případů sedace po barbiturátech a benzodiazepinech. Ke zjištění expozice kojeného dítěte AE užívaného matkou je možno použít několik metod, jako je tzv. *M/P poměr* (relativní poměr léčiva v mateřském mléku a v plazmě matky, který však jen ukazuje poměr mezi dvěma kompartmenty a neuvádí absolutní dávku léčiva přijatou kojeným dítětem), stanovení *denní dávky léčiva přijatého dítě-*

tem v mléce (uváděné v procentech terapeutické dávky pro kojence nebo v procentech mateřské dávky), nebo určení *expozičního indexu* (poměr koncentrací mléko/plazma a clearance léčiva u dítěte). Jako nejpřesnější metoda je však uváděno monitorování koncentrací AE u kojících dětí, a to zejména v případě klinických potíží jako je sedace, zhoršené sání a život-ohrožující rash (1, 8–13).

Stáří – větší morbidita, non-compliance, variabilní na věku závislé změny farmakodynamiky a farmakokinetiky a zvýšená pravděpodobnost lékových interakcí ovlivňují bezpečnost a účinnost jak AE, tak souběžně užívané terapie. Z důvodu snížení perfuze i objemu jaterní tkáně může být u některých léčiv snížen hepatální first-pass efekt, což může způsobit zvýšení biologické dostupnosti. Významné změny ve složení organismu vedou u lipofilních léčiv ke zvýšení distribučního objemu (V_d) s prodloužením eliminačního poločasu, u léčiv rozpustných ve vodě se naopak V_d zmenšuje. S věkem se snižuje hepatální clearance některých léčiv, stejně jako renální exkrece. Nedodržování compliance (poddávkování, předávkování, opožděné užití dávky či jiné změny doporučeného dávkovacího režimu) je ve stáří časté a vede ke změnám sérových koncentrací AE a tím k odlišné klinické odpovědi. TDM je k identifikaci non-compliance užitečné, musí být však prováděno s obezřetností, jelikož věkově závislé změny v absorpci a ve vazbě na sérové proteiny mohou napodobovat vliv non-compliance na sérové koncentrace AE. Navíc u AE vysoce vázaných na sérové proteiny může být užitečné stanovení volné (nevázané) frakce. Při interpretaci naměřených koncentrací je třeba také vzít v úvahu, že tato skupina pacientů může prokazovat zvýšenou farmakodynamickou senzitivitu k užívaným AE, a proto se terapeutické a toxické účinky mohou projevit při relativně nízkých koncentracích (1, 14).

Patologické stavy – absorpce, distribuce i eliminace AE mohou být značně ovlivněny změnami homeostázy, způsobenými řadou onemocnění, včetně hepatálního nebo renálního selhání, těžkých infekcí, popálenin, mozkové příhody, srdečního selhání a dalších stavů. Kromě změn způsobených samotným patologickým stavem, léčiva používaná k léčbě těchto potíží mohou způsobovat interakce, které také vedou k ovlivnění koncentrací AE.

Graf 2. Monitorování poklesu hladiny fenobarbitalu při intoxikaci



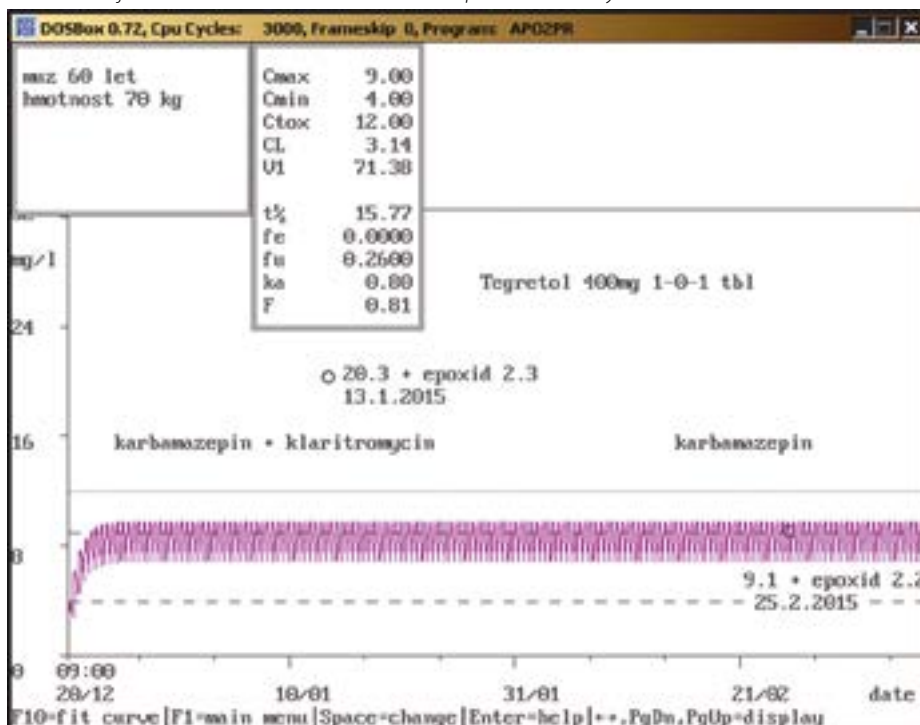
Monitorování sérových koncentrací AE napomáhá klinikům identifikovat tyto farmakokinetické změny a umožňuje provést odpovídající úpravu dávkování. V případě změny klinického stavu, která může vyústit v ovlivnění vazby vysoce vázaných AE na sérové proteiny (zejména fenytoin a kyselina valproová, z novějších mohou být vhodnými kandidáty stiripentol a tiagabin), je vhodné analyzovat volnou (nevázanou) frakci AE. Jedná se o stavy vedoucí k hypoalbuminémii (např. těhotenství, stáří, onemocnění jater, choroby ledvin atd.), stavy spojené s kumulací endogenních látek vytěsňujících AE z vazby na sérové proteiny (např. urémie) a souběžně užívání léčiv, která soutěží o stejné vazebné místo. Mnoho AE je metabolizováno v játrech a hepatální onemocnění může ovlivnit jak jejich vylučování z organismu, tak vazbu na sérové proteiny. Bohužel, neexistuje jasný endogenní marker k objektivizaci hepatálních funkcí s ohledem na eliminační kapacitu jednotlivých léčiv ani jednoduchý test k širokému klinickému užití, který by umožňoval úpravu dávkování u pacientů s hepatální dysfunkcí. V tomto případě je TDM nezastupitelným pomocníkem, stejně jako u skupiny AE vylučovaných částečně nebo primárně ledvinami, jejichž koncentrace závisí zejména na renální clearance a tedy funkci

ledvin. TDM může také pomoci při úpravě dávek AE, které je efektivně odstraňováno dialýzou (1, 15).

Dekompenzace záchvatů nebo suspekt-ní toxicita – TDM je užitečné také u pacientů, u kterých došlo ke znovuobjevení záchvatů po dlouhé době kompenzace. Pomáhá identifikovat potenciální příčinu selhání terapie, a diferencovat mezi špatnou compliance (typicky charakterizovanou výrazným kolísáním sérových koncentrací, které se zvyšují po kontrolovaném podání AE) a nízkou sérovou koncentrací léčiva způsobenou zhoršenou absorpcí, rychlou metabolizací nebo lékovou interakcí. V případě pacientů, u kterých je podezření na intoxikaci, stanovení sérové koncentrace AE může pomoci s potvrzením diagnózy intoxikace (graf 2), nicméně je třeba vzít na vědomí, že relativně nízké koncentrace nevyhnutelně tuto diagnózu nevyklučují. Monitorování sérových koncentrací AE může také pomoci k rozlišení, zda je zhoršená kontrola záchvatů způsobena nedostatečnou dávkou, či spíše svědčí o paradoxním zhoršení z důvodu nadměrného příjmu AE (1).

Změny v lékové formě nebo generická substituce AE – stanovení sérových koncentrací před a po změně lékové formy AE nebo při generické substituci může pomoci při identifikaci

Graf 3. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem v dávce 2 × 400 mg v kombinaci s klaritromycinem a pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla stanovena za týden užívání klaritromycinu hladina karbamazepinu a to vysoce nad horní hranici terapeutického rozmezí (kاربامازيپين 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc byla hladina karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici terapeutického rozmezí (kاربامازيپين 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l), pacient byl bez dříve uváděných potíží.

potenciálních změn koncentrací léčiva v ustáleném stavu vyplývajících z rozdílné biologické dostupnosti (1).

Farmakokinetické interakce – farmakokinetické interakce zahrnují změny v absorpci,

distribuci, metabolismu nebo eliminaci ovlivněných léčiv. Může se jednat jak o lékové interakce mezi současně užívanými antiepileptiky, tak mezi AE a léčivy užívanými k terapii souběžně probíhajících onemocnění. Také v tomto přípa-

dě je TDM nezastupitelným pomocníkem při vedení terapie (1, 3) (graf 3).

V grafech 1–3 prezentujeme případy z rutinní praxe Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice Ostrava, kde jsou fenobarbital a karbamazepin měřeny metodou kapalinové chromatografie a dávka je upravována pomocí farmakokinetického programu MW-Pharm, verze 3. 30.

Závěr

U „nových“ antiepileptik je ve srovnání s dříve užívanými AE předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků, více prediktabilní farmakokinetika a širší terapeutické rozmezí. Je zde však méně zdokumentována korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky. I přesto má však TDM v této skupině léčiv své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabilitě metabolismu a clearance), u ostatních léčiv napomáhá ke kontrole compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Umožňuje také (stejně jako u klasických antiepileptik) optimalizovat dávkování u specifických skupin pacientů, jako jsou děti, těhotné a kojící ženy, staří pacienti atd. Přestože nejsou u některých nových AE známa „referenční rozmezí“, může být ustanovena „individuální terapeutická koncentrace“, optimální pro daného pacienta.

LITERATURA

1. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239–1276.
2. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35(1): 4–29.
3. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical Guide, 2nd ed. London, PA: Springer-Verlag, 2013: 437.
4. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 224–236.
5. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T. Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 25–39.
6. www.sukl.cz.
7. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17(4): 208–213.
8. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a těhotenství. *Neurol pro praxi* 2008; 9(3): 182–188.
9. Kacířová I, Grundmann M. Antiepileptika a kojení. *Neurol pro praxi* 2008; 9(4): 252–257.
10. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
11. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 569–575.

12. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016; 122: 84–90.
13. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 118–129.
14. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41(2): 67–76.
15. Perucca E. Free level monitoring of antiepileptic drugs. Clinical usefulness and case studies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(Suppl. 1): 71–78.

Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava

²Department of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava

Aim: Little is known about the consumption of antiepileptic drugs in pregnancy in the Czech Republic, particularly for newer agents. In our previous paper, we discussed long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs during pregnancy in a group of 235 women between 1991–2006. Currently, we continue to investigate the long-term trends in antiepileptic drug use in pregnant women.

Method: A retrospective study analysed data from 208 pregnant women receiving antiepileptic drugs between January 2007 and May 2016. The request forms for routine therapeutic drug monitoring were used as the data source. Mono- versus polytherapy, the utilization of individual antiepileptic drugs, and the utilization of combinations were analyzed during two periods (2007–2011, 2012–2016) and the data were compared with our previous study.

Results: Monotherapy was used during the first period (2007–2011) in 83% of women and during the second period (2012–2016) in 68% of women, which was significantly lower. The most frequently prescribed antiepileptic drugs were lamotrigine, valproic acid, and carbamazepine during 2007–2011, and lamotrigine, levetiracetam, and carbamazepine during 2012–2016. Carbamazepine + valproic acid was found as the most widely administered combination during 2007–2011 and lamotrigine + levetiracetam during 2012–2016.

Conclusions: Our study demonstrates the long-term trends in the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. A significant shift from phenytoin, carbamazepine, and primidone to carbamazepine, lamotrigine, and valproic acid was found between 1991–2006, and from lamotrigine, valproic acid, and carbamazepine to lamotrigine, levetiracetam, and carbamazepine between 2007–2016. Prescription of valproic acid has declined during 2007–2016 with an increase in the use of newer antiepileptic drugs, which is concordant with the current recommendations.

Key words: antiepileptic drugs, pregnancy, monotherapy, polytherapy.

Analýza vývoje používání antiepileptik u těhotných žen s epilepsií v Moravskoslezském kraji

Cíl: Informace o používání antiepileptik během těhotenství v České republice jsou omezené, a to zejména v případech tzv. „nových“ antiepileptik. V naší předchozí práci jsme prezentovali dlouhodobé trendy při užívání antiepileptik během těhotenství v souboru 235 žen v rozmezí let 1991–2006. Nyní představujeme další rozbor vývoje podávání antiepileptik u těhotných žen.

Metoda: V této retrospektivní studii jsou analyzovány údaje 208 těhotných žen užívajících antiepileptika od ledna roku 2007 do května roku 2016 získané ze žádánek pro rutinní terapeutické monitorování. Ve dvou obdobích (2007–2011, 2012–2016) je sledován výskyt mono- versus polyterapie, používání jednotlivých antiepileptik a jejich kombinace. Získaná data jsou porovnána s výsledky našeho předchozího výzkumu.

Výsledky: Monoterapie byla použita během prvního období (2007–2011) u 83 % žen a během druhého období (2012–2016) u 68 % žen, kdy došlo k signifikantnímu poklesu. Nejčastěji užívanými antiepileptiky byly lamotrigin, kyselina valproová a karbamazepin v letech 2007–2011, a lamotrigin, levetiracetam a karbamazepin v období 2012–2016. Karbamazepin+kyselina valproová byla nejčastěji předepisovaná kombinace během 2007–2011 a lamotrigin+levetiracetam během 2012–2016.

Závěry: Tato studie demonstruje dlouhodobé trendy v užívání antiepileptik u těhotných epileptiček. V letech 1991–2006 došlo k významnému posunu od fenytoinu, karbamazepinu a primidonu ke karbamazepinu, lamotriginu a kyselině valproové a mezi roky 2007–2016 od lamotriginu, kyseliny valproové a karbamazepinu k lamotriginu, levetiracetamu a karbamazepinu. Předpis kyseliny valproové byl v období 2007–2016 snížen se současným nárůstem používání „nových“ antiepileptik, což je ve shodě se současnými doporučeními.

Klíčová slova: antiepileptika, těhotenství, monoterapie, polyterapie.

Introduction

Women with epilepsy are advised to continue antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy to reduce maternal and fetal trauma associated with seizures. On the other hand, the goal of treatment with AEDs during pregnancy is optimal seizure control with minimal *in utero* fetal exposure to AEDs in an effort to reduce the risk of structural and neurodevelopmental teratogenic effects (1). Data from pregnancy registries have consistently shown, that valproic acid (VPA) is associated with a greater risk of fetal major congenital malformations (MCM) than other AEDs in monotherapy as well as in polytherapy. The risk of teratogenic effects of AEDs appears to be dose dependent, which has been most clearly demonstrated also for VPA (2). On the other hand, in our previous study we found a significant inverse correlation between birth length and weight and maternal and umbilical cord VPA concentrations, but not dose (3). The knowledge of the teratogenic potential of newer generation AEDs other than lamotrigine (LTG) is limited. Data on levetiracetam (LEV) are accumulating, and so far suggest MCM rates similar to those seen with LTG or carbamazepine (CBZ), whereas signals indicate higher rates with topiramate (TMP) (2). Management of epilepsy during pregnancy continues to be challenging, although recent studies provide high quality information to guide clinical decision making. Conclusions from these studies reinforce the following. First, VPA use should be avoided in women of childbearing age whenever possible. If a woman's seizures can

only be controlled by VPA after all reasonable AED alternatives have failed, then VPA should be used at the lowest dosage possible to obtain reasonable seizure control. Attempts should be made to maintain VPA daily dosage < 700 mg per day. Second, the number and dose of AEDs during the first trimester should be minimized to reduce the risk of MCM for the developing fetus, while maintaining seizure control based on the individual's epilepsy characteristics and target concentration. Third, LTG and LEV, in monotherapy and polytherapy use, are comparatively less teratogenic and are therefore considered favorable drugs for the management of epilepsy during pregnancy. Lastly, therapeutic drug monitoring in some patients may help prevent seizure deterioration during pregnancy (1). Little is known about the consumption of AEDs in pregnancy in the Czech Republic, particularly for „newer“ AEDs. In our previous paper we discussed long-term trends in the utilization of AEDs during pregnancy in a group of 235 women within three 5-year periods between 1991–2006. Monotherapy was used in 61 % in 1991–1995, in 68 % in 1996–2000, and in 76 % in 2001–2006. During the 1st period, the most frequently prescribed AEDs were phenytoin (PHT), carbamazepine and primidone (PRM), during the 2nd period, carbamazepine, phenytoin, and valproic acid, and during the 3rd period, carbamazepine, lamotrigine, and valproic acid. The data demonstrated a significant shift from poly- to monotherapy and from the first- and second-generation to the second- and third-generation of AEDs

in pregnant women suffering from epilepsy (4). Currently, we continue in investigation of long-term trends in AEDs use in women with epilepsy during pregnancy between January 2007 and May 2016.

Method

The retrospective study analysed data from 208 pregnant women with epilepsy receiving AEDs at the time of delivery between January 2007 and May 2016. The request forms for routine therapeutic drug monitoring (TDM) in University Hospital Ostrava (Czech Republic) were used as the data source. AEDs mono- versus poly-therapy, the utilization of individual AEDs and the utilization of combinations of AEDs were analyzed during two study periods (2007–2011, 2012–2016) and data were compared with our previous study (4). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 5.00 for Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, USA; www.graphpad.com). The D'Agostino and Pearson omnibus normality test was applied for test if the values come from a Gaussian distribution. Thereafter, we used the unpaired *t*-test (when the values follow the Gaussian distribution) or the nonparametric Mann-Whitney test for the comparison of the distributions of two unmatched groups, and also Fisher's exact test. A value of *p* < 0.05 was considered statistically significant. Maternal age and weight are presented in Table 1. For the treatment characteristics, see Tables 2 and 3 (total daily dose and daily dose related to the body weight).

Tab. 1. Characteristics of cohort: maternal age (years) and weight (kg), comparison with our previous study (4); weight has not been recorded in all cases

	N	2007–2011 mean ± SD (median; range)	N	2012–2016 mean±SD (median; range)	N	2007–2016 mean ± SD (median; range)	N	1991–2006 (4) mean±SD (median; range)
age (years)	117	29±5 (29; 18–42)	91	28±5 (28; 18–41)	208	28±5 (28; 18–42)	235	26±5 (26; 16–41)*
weight (kg)	113	75±12 (74; 48–115)	85	80±13 (78; 56–125)**	198	77±13 (76; 48–125)	185	76±13 (75; 43–124)

**p* < 0.0001: 2007–2016 versus 1991–2006

***p* < 0.03: 2007–2011 versus 2012–2016

Tab. 2. Total daily dose (mg) of antiepileptic drugs and comparison with our previous study (4); values has not been recorded in all cases

AED	N	2007–2011 mean ± SD (range)	N	2012–2016 mean ± SD (range)	N	2007–2016 mean ± SD (range)	N	1991–2006 (4) mean ± SD (range)
lamotrigine	52	250 ± 108 (100; 500)	45	301 ± 134 ⁺ (25; 600)	97	274 ± 123 (25; 600)	27	208 ± 121 [*] (25; 500)
valproic acid	34	746 ± 369 (150; 1500)	12	854 ± 464 (250; 2000)	46	774 ± 393 (150; 2000)	33	767 ± 337 (225; 1500)
carbamazepine	21	564 ± 203 (150; 900)	14	654 ± 147 (450; 900)	35	600 ± 186 (150; 900)	94	513 ± 223 ^{**} (150; 1000)
levetiracetam	4	1313 ± 851 (250; 2000)	28	1545 ± 900 (500; 3500)	32	1516 ± 884 (250; 3500)	–	–
topiramate	6	171 ± 95 (25; 300)	7	214 ± 48 (150; 300)	13	194 ± 74 (25; 300)	3	233 ± 153 (100; 400)
clonazepam	8	1.5 ± 1.3 (0.3; 4.0)	4	0.9 ± 0.8 (0.2; 2.0)	12	1.3 ± 1.2 (0.2; 4.0)	8	1.2 ± 0.5 (0.5; 2.0)
phenytoin	2	100 ± 0 (100; 100)	–	–	2	100 ± 0 (100; 100)	53	286 ± 135 (40; 1000)
zonisamide	–	–	2	525 ± 35 (500; 550)	2	525 ± 35 (500; 550)	–	–
primidone	1	500	–	–	1	500	18	444 ± 220 (125; 750)
phenobarbital	–	–	–	–	–	–	8	123 ± 144 (9.25; 400)
ethosuximide	–	–	–	–	–	–	2	750 ± 354 (500; 1000)
diazepam	–	–	–	–	–	–	3	8.3 ± 2.9 (5.0; 10.0)

* $p < 0.02$; 2007–2016 versus 1991–2006** $p < 0.04$; 2007–2016 versus 1991–2006† $p < 0.04$; 2007–2011 versus 2012–2016**Tab. 3.** Daily dose of antiepileptic drugs related to the body weight (mg/kg) and comparison with our previous study (4); values has not been recorded in all cases

AED	N	2007–2011 mean±SD (range)	N	2012–2016 mean ± SD (range)	N	2007–2016 mean ± SD (range)	N	1991–2006 (4) mean±SD (range)
lamotrigine	51	3.3 ± 1.4 (1.1; 6.8)	43	3.7 ± 1.5 (0.4; 7.1)	94	3.5 ± 1.5 (0.4; 7.1)	27	2.7 ± 1.5 [*] (0.4; 6.2)
valproic acid	34	10.3 ± 5.4 (1.7; 23.1)	10	12.4 ± 6.5 (3.0; 25.6)	44	10.8 ± 5.7 (1.7; 25.6)	31	10.3 ± 4.7 (2.5; 21.3)
carbamazepine	21	7.5 ± 2.4 (2.2; 11.3)	14	8.8 ± 2.5 (5.7; 14.0)	35	8.0 ± 2.5 (2.2; 14.0)	90	7.0 ± 3.3 ^{**} (1.6; 15.1)
levetiracetam	3	17.8 ± 12.4 (3.7; 26.7)	26	19.6 ± 12.2 (6.0; 46.2)	29	19.4 ± 12.0 (3.7; 46.2)	–	–
topiramate	6	2.6 ± 1.4 (0.4; 4.2)	7	2.7 ± 0.7 (1.6; 3.9)	13	2.6 ± 1.0 (0.4; 4.2)	2	2.8 ± 2.4 (1.1; 4.4)
clonazepam	7	0.023 ± 0.024 (0.004; 0.070)	3	0.009 ± 0.010 (0.002; 0.020)	10	0.019 ± 0.021 (0.002; 0.070)	5	0.012 ± 0.005 (0.006; 0.017)
phenytoin	2	1.5 ± 0.2 (1.3; 1.6)	–	–	2	1.5 ± 0.2 (1.3; 1.6)	48	4.0 ± 1.8 (0.5; 11.8)
zonisamide	–	–	2	7.0 ± 0.4 (6.7; 7.2)	2	7.0 ± 0.4 (6.7; 7.2)	–	–
primidone	1	6.3	–	–	1	6.3	18	6.2 ± 3.1 (1.5; 12.3)
phenobarbital	–	–	–	–	–	–	8	1.6 ± 1.9 (0.1; 5.3)
ethosuximide	–	–	–	–	–	–	2	8.0 ± 2.9 (6.0; 10.1)
diazepam	–	–	–	–	–	–	3	0.11 ± 0.02 (0.08; 0.13)

* $p < 0.02$; 2007–2016 versus 1991–2006** $p = 0.0563$; 2007–2016 versus 1991–2006

Results

Monotherapy was used during the first period (2007–2011) in 83 % of women and during the second period (2012–2016) in 68 % of women, which was significantly lower ($p < 0.02$) (Fig. 1). The most frequently prescribed AEDs independently of mono- and polytherapy were LTG (40.4 %), VPA (26.2 %) and CBZ (16.3 %) during the first period, and LTG (39.2 %), LEV (25.6 %) and CBZ (13.6 %) during the second period. CBZ+VPA (25 %) was found as the most widely administered combination of AEDs in the first period and LTG+LEV (37 %) in the second period (Table 4). Significantly higher total daily doses of LTG were used during the second period in comparison with the first period ($p < 0.04$) as well as in the sum of both periods ($p < 0.02$) compared to our previous study in 1991–2006 (4). Likewise, significantly higher total daily doses of CBZ ($p < 0.04$) were

prescribed in the present study (table 2). Daily dose related to the body weight (mg/kg) was seen significantly higher in the sum of both periods ($p < 0.02$) compared to the previous study in LTG and higher (but not significantly; $p = 0.0563$) in CBZ (table 3). Any differences was not found in the dosage of VPA. The patients were at average older of about two years in the present study ($p < 0.0001$) and have had higher body weight ($p < 0.03$) in the second period compared to the first period (table 1). Trends in the utilization of AEDs during the whole 25-years period (1991–2016) are shown in fig. 2.

Discussion

Management of AEDS therapy during pregnancy continues to be challenging and conclusions from recent studies are known (1). The major result is that overall the increase in the risk with the frequently used antiepileptic drugs CBZ and LTG in

monotherapy is not as great as previously thought but is dependent on the doses. On the other hand, VPA is associated with the highest rates of fetal major congenital malformations than other AEDs in monotherapy as well as in part of polytherapy, followed by phenobarbital (PB) and TPM (5, 6). However, the prevalence of AEDs prescribing before, during and after pregnancy varies between different regions of Europe and also in the world. Databases in Denmark, Norway, the Netherlands, Italy (Emilia Romagna/Tuscany), Wales and the Clinical Practice Research Datalink, representing the rest of the United Kingdom (UK), were analysed between 2004 and 2010. In Denmark, Norway and the two UK databases LTG was the most commonly prescribed AED; whereas in the Netherlands and Italian regions, CBZ, VPA and surprisingly PB were most frequently used (7). 2,099 pregnant women were enrolled in FloridaMedicaid from 1999 to 2009 and exposed to AEDs during preg-

Tab. 4. A: utilization of individual antiepileptic drugs during two study periods and comparison with first 5 years of our previous study (4), B: utilization of combinations of antiepileptic drugs during two study periods and comparison with first 5 years of our previous study (4)

A:	2007–2011		2012–2016		1991–1995 (4)
AED	N (%)	AED	N (%)	AED	N (%)
LTG	57 (40.4 %)	LTG	49 (39.2 %)	PHT	34 (45.3 %)
VPA	37 (26.2 %)	LEV	32 (25.6 %)	CBZ	18 (24.0 %)
CBZ	23 (16.3 %)	CBZ	17 (13.6 %)	PRM	7 (9.3 %)
CLZ	10 (7.1 %)	VPA	13 (10.4 %)	PB	6 (8.0 %)
TPM	6 (4.3 %)	TPM	7 (5.6 %)	CLZ	4 (5.3 %)
LEV	5 (3.5 %)	CLZ	4 (3.2 %)	DIA	3 (4.0 %)
PHT	2 (1.4 %)	ZNS	2 (1.6 %)	ETS	2 (2.7 %)
PRM	1 (0.7 %)	DIA	1 (0.8 %)	VPA	1 (1.3 %)
B:					
CBZ+VPA	5 (25 %)	LTG + LEV	11 (37 %)	CBZ + PHT	7 (35 %)
CBZ+CLZ	2 (10 %)	CBZ + LEV	4 (13 %)	PHT + PB	3 (15 %)
VPA+LTG	2 (10 %)	CBZ + LTG	3 (10 %)	PHT + CLZ	2 (10 %)
LTG+LEV	2 (10 %)	VPA + LTG	2 (7 %)	PRM + ETS	1 (5 %)
CBZ+LTG	1 (5 %)	LEV + CLZ	2 (7 %)	CBZ + DIA	1 (5 %)
CBZ+TPM	1 (5 %)	LEV + ZNS	2 (7 %)	PHT + ETS	1 (5 %)
LTG+CLZ	1 (5 %)	CBZ + TPM	1 (3 %)	PHT + PRM	1 (5 %)
VPA+PHT	1 (5 %)	CBZ + VPA	1 (3 %)	CBZ + PHT + PRM	1 (5 %)
VPA+TPM	1 (5 %)	VPA + LEV	1 (3 %)	CBZ + PRM + DIA	1 (5 %)
VPA+LTG+LEV	1 (5 %)	VPA + DIA	1 (3 %)	PHT + CLZ + DIA	1 (5 %)
VPA+LTG+TPM	1 (5 %)	LEV + TPM	1 (3 %)	CBZ + PHT + VPA + PB	1 (5 %)
CBZ+PRM+LTG	1 (5 %)	VPA + LTG + LEV	1 (3 %)		
CBZ+VPA+CLZ	1 (5 %)				

nancy. The secular trends for AEDs use in poly- or monotherapy did not significantly vary over time (polytherapy was 62% in 2000 and 63% in 2009). The use of first-generation AEDs decreased, whereas the use of second-generation AEDs increased. CBZ, PHT and VPA were the three most frequently used AEDs in pregnant women from 2002 to 2004. In 2005, LTG replaced CBZ as the most frequently used AED. In 2007, LEV surpassed VPA and became the most frequently used AED next to LTG (8). The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry enrolled between February 1997 and April 2014 a total of 8,826 pregnant women who were taking AEDs. Of these participants, 5,637 (64 %) were taking an AED as monotherapy in the first trimester of pregnancy. LEV, LTG, TPM and CBZ were the most frequently used AEDs (9). A Central Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) accumulate data since 1999 and the present report is based on data available by May 20th, 2016. A total 12,256 prospective pregnancies are included in this report. Of the pregnancies, 9,828 (80.2 %) involved women on a single AED, 1,948 (15.9 %) were on two AEDs whereas 341 (2.8 %) took three AEDs or more. The most frequently prescribed AEDs were LTG, CBZ, VPA and LEV and the combinations LTG+VPA, LTG+LEV and CBZ+LEV (10). Pregnant women with epilepsy (N = 855) enrolled in the Australian Register of Antiepileptic Drugs

in Pregnancy during 1999–2005 were compared with the corresponding data for the 801 women enrolled from 2006–2012. AED were used in monotherapy more often in the 2006–2012 cohort, and there were statistically significant reductions in the rates at which „older” AEDs (CBZ, VPA, PHT and gabapentin) were prescribed for the pregnant women, though rates of prescribing LTG and clonazepam (CLZ) remained relatively unaltered. Compensating for the falling prescribing rates for many of the „older” AEDs, there were statistically

significant increases in prescribing rates for LEV and TPM. There were no statistically significant alterations in mean doses of any of the drugs used, except for VPA, for which the mean daily dose fell from 1061 ± 702 mg/day to 748 ± 399 mg/day (11). The country's differences in prescribing patterns may suggest different use, knowledge or interpretation of the scientific evidence base (7). In our present study the most frequently prescribed AEDs were LTG, VPA and CBZ between 2007–2011, and LTG, LEV and CBZ during 2012–2016, whereas

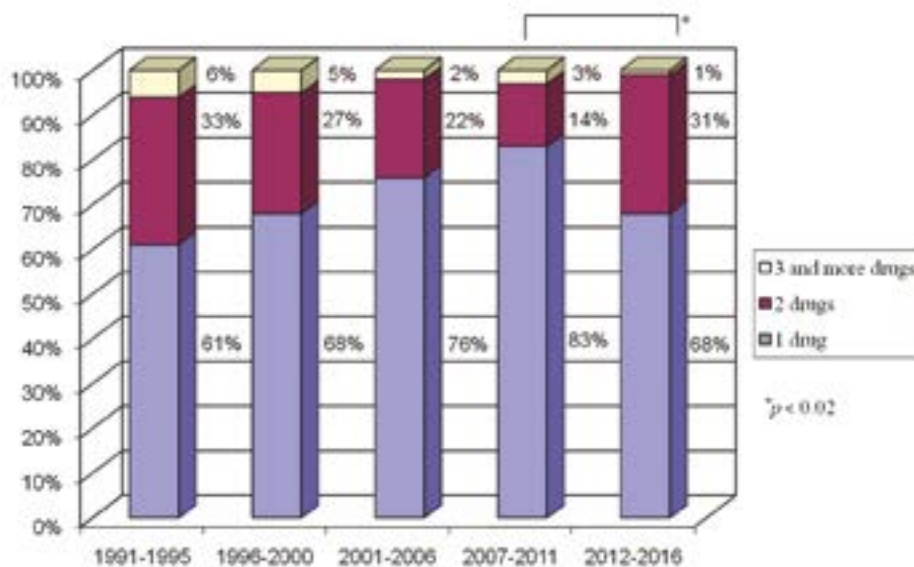
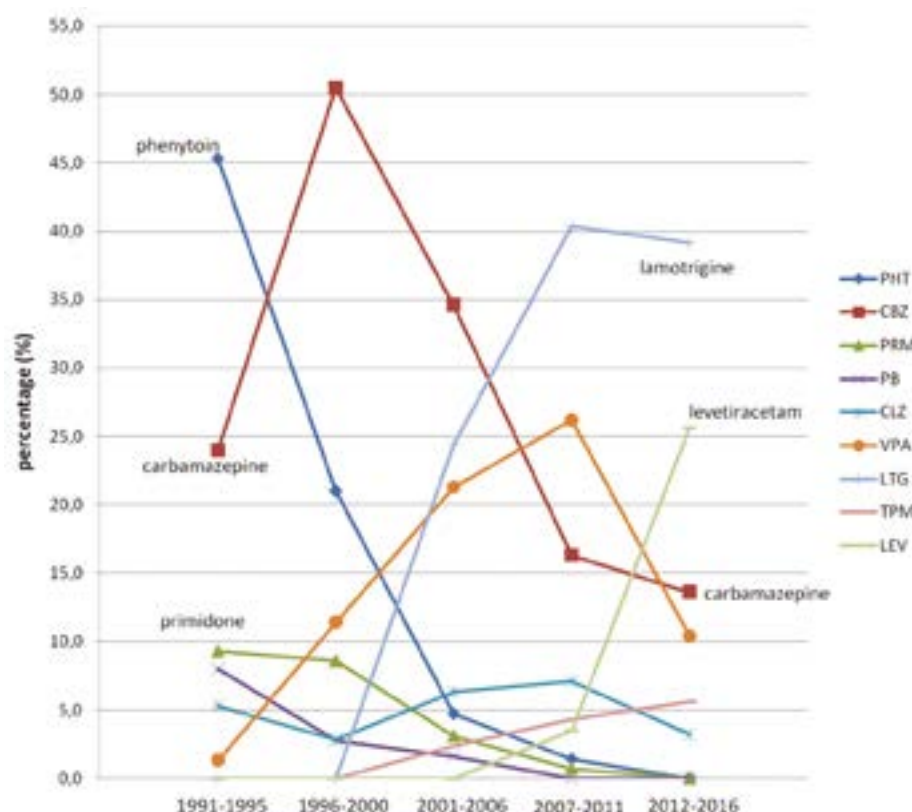
Figure 1. Mono- versus polytherapy of AEDs; comparison with our previous study (4)

Figure 2. Trends in the use of antiepileptic drugs between January 1991 and May 2016 (with exception of diazepam, ethosuximide and zonisamide, which utilization was under 5 %)



PHT, CBZ and PRM were the most frequently used AEDs (4) in the beginning of the whole 25-years study period (table 4, figure 2). The result is in good agreement with international recommendations (1). On the other hand, monotherapy was used during the second study period (2012–2016) only in 68 % of women, which was significantly lower in comparison with the first study period (2007–2011). Nevertheless, 90 % of all combinations prescribed during the second period contained LEV, LTG or both. Significantly higher doses of LTG and CBZ were used during the present study (2007–2016) in comparison with the previous study (1991–2006) (4). Any differences were not found in the dosage of VPA, the mean daily dose was 774 ± 393 mg/day during 2007–2016 versus 767 ± 337 mg/day during 1991–2006 (4), which is in agreement with the Australian Register (11) and slightly higher compared to international recommendations (1). Physiological changes during pregnancy al-

ter the pharmacokinetics of AEDs, which may result in lower levels and seizure deterioration (1). Pregnancy can affect the pharmacokinetics of AEDs at any level from absorption, distribution, metabolism, to elimination. The effects of pregnancy on serum concentrations vary depending on the type of AED and differ also individually and are thus difficult to predict. The most pronounced decline in serum concentrations is seen for AEDs that are eliminated by glucuronidation, in particular LTG where the effect may be profound. Serum concentrations of AEDs that are cleared mainly through the kidneys, for example, levetiracetam LEV, can also decline significantly (12–14). Polytherapy makes it even more difficult to predict the course of AED concentrations during pregnancy. Therapeutic monitoring of AEDs is effective in preventing seizure deterioration for women with epilepsy during pregnancy. In addition, monitoring of AEDs levels in the mother and the neonate at

birth (the umbilical cord) serves as a closer surrogate marker for fetal exposure (3, 15–17).

Conclusion

Our study demonstrates long-term trends in the utilization of AEDs in pregnant women with epilepsy. A significant shift from PHT, CBZ and PRM to CBZ, LTG and VPA was found between 1991–2006, and from LTG, VPA and CBZ to LTG, LEV and CBZ between 2007–2016. Prescription of the AED with the highest teratogenic risk (VPA) has declined during 2007–2016 with an increase in the use of „newer” AEDs (most notably LTG and LEV), which is concordant with current recommendations. On the other hand, monotherapy has decreased with an increase in the use of LEV. Therapeutic drug monitoring of AEDs during pregnancy and after delivery can be helpful to optimize the treatment in women suffering from epilepsy in this period of unstable kinetics. Especially, the top two most frequently used antiepileptic drugs LTG and LEV, which have increased clearance with changes in plasma levels during pregnancy, require close monitoring.

Abbreviations

AEDs – antiepileptic drugs
 CBZ – carbamazepine
 CLZ – clonazepam
 DIA – diazepam
 ETS – ethosuximide
 EURAP – International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry
 LEV – levetiracetam
 LTG – lamotrigine
 MCM – major congenital malformations
 N – number
 PB – phenobarbital
 PHT – phenytoin
 PRM – primidone
 TDM – therapeutic drug monitoring
 TPM – topiramate
 UK – United Kingdom
 VPA – valproic acid
 ZNS – zonisamide

REFERENCES

1. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(2): 118–129.
2. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 46–50.
3. Kaciřova I, Grundmann M, Brozmannova H. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 569–575.
4. Kaciřova I, Grundmann M, Koristkova B, Brozmannova H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 1996. *Ces slov Farm* 2010; 59(4): 172–178.
5. Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609–616.
6. Hernandez-Diaz S, Smith C, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 1692–1699.

7. Charlton R, Garne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24(11): 1144–1154.
8. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015; 84(9): 944–950.
9. <http://www.aedpregnancyregistry.org/>
10. http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_May_2016.pdf.
11. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The Australian Register of antiepileptic drugs in pregnancy: changes over time in the epileptic population. *J Clin Neurosci* 2014; 21(9): 1478–1482.
12. Leppik IE, Rask CA. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy. *Semin Neurol* 1988; 8(3): 240–246.
13. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EU-RAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1621–1627.
14. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54(3): 405–414.
15. Pennell PB, Hovinga CA. Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 227–240.
16. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
17. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016; 122: 84–90.

Vitamin D a roztroušená skleróza

Kateřina Langmaierová^{1,2}, Marta Vachová^{1,3}

¹Krajská zdravotní a. s., Nemocnice Teplice, Neurologické oddělení

²Lékárna U Anděla, Teplice

³MS Centrum, Teplice

Roztroušená skleróza bývá označována jako nemoc mírného pásma. Incidence stoupá s rostoucí vzdáleností od rovníku, proto je zkoumána souvislost výskytu tohoto onemocnění s aktuální hladinou vitaminu D v lidském organismu. Článek sumarizuje vývoj poznatků v této oblasti.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, vitamin D.

Vitamin D and multiple sclerosis

Multiple sclerosis is often referred to as a disease of the temperate zones. The incidence of multiple sclerosis in the population correlates with the distance from the equator. In this context, association of the occurrence of this disease is examined with the actual level of vitamin D in the human organism. The article explores the relationship between vitamin D deficiency and the relapses of multiple sclerosis. It summarises the development of findings in this area in the recent years.

Keywords: multiple sclerosis, vitamin D.

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V důsledku zvýšené aktivity imunitního systému dochází k tvorbě mnohočetných zánětlivých infiltrátů v CNS, ve kterých jsou přítomny T-lymfocyty, makrofágy a v menší míře B-lymfocyty. V důsledku činnosti imunitního systému dochází k poškození myelinu i neuronálních axonů. Ataky choroby mají v průběhu roku rozdílný výskyt. Maxima dosahují v dubnu, v průběhu roku počet atak postupně klesá, minimální aktivita RS bývá v říjnu (1). V současné době se právě proto pozornost zaměřuje na zkoumání vztahu vitaminu D a progresu onemocnění RS.

Genetické polymorfismy metabolismu vitaminu D a RS

Studie naznačují přítomnost několika genů ovlivňujících vnímavost k RS, z nichž nejvýznamnější jsou geny HLA komplexu. HLA komplex

je soustava až 150 genů, které se nacházejí na chromozomu 6. Tyto geny hrají důležitou roli v kódování molekul imunitního systému. Vliv na riziko vzniku choroby má haplotyp HLA-DRB1*1501, který moduluje prezentaci antigenu mezi T-lymfocyty a antigen prezentujícími buňkami a může způsobit chyby (2). Vzniklé změny v imunitním systému vedou ke zvýšenému riziku onemocnění. Geny, které kódují hydroxylázy podléhají se na vzniku aktivní formy vitaminu D, podléhají polymorfismu. Genetická mutace rs10741657 se vztahem k CYP2R1 je spojena s vyššími hladinami vitaminu D. Pokud je navíc přítomna u HLA DRB1*1501 negativních jedinců, předpokládá se snížené riziko rozvoje RS (3, 4).

Genovému polymorfismu podléhá i vazebné místo pro vitamin D (VDR), u polymorfismu rs1544410 VDR genu se předpokládá souvislost s RS. Dle Simon a kol. je protektivní efekt vitaminu D na rozvoj RS u tohoto typu polymorfismu nejvýraznější (5).

Endogenní syntéza vitaminu D, exogenní příjem a jeho rizika a jeho vztah k imunitnímu systému

Cholekalciferol vzniká v kůži fotolýzou pod vlivem UV záření o vlnové délce 290–320 nm z prekursoru 7-dihydrocholesterolu. Produkt fotolýzy je pak v játrech hydroxylován enzymem kódovaným genem CYP2R1 za vzniku 25-hydroxyvitaminu D₃ (25(OH)D) (3). Druhá fáze hydroxylace pak probíhá v ledvinách prostřednictvím 1 α -hydroxylázy, kódované genem CYP27B1, za vzniku biologicky aktivní formy 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ (1,25(OH)₂D). Vitamin D inhibuje proliferaci T-lymfocytů, snižuje expresi prozánětlivých cytokinů (zejména interleukinu 2 (IL-2), interleukinu 17 (IL-17) a interferonu γ (INF γ)) a aktivuje T-lymfocyty (3, 4). Na in vitro modelech se ukázalo, že nejvyšší přítomnost VDR mají z buněk imunitního systému CD8 lymfocyty (6). CD4

lymfocyty a monocyty mají exprimován VDR v menší míře (7).

Na celkové množství vitamínu v organismu má vliv jak sluneční záření, tak dietní příjem. Po přibližně patnáctiminutové celotělové expozici slunečnímu záření příslušné vlnové délky odpovídá vlastní produkce vitamínu D asi 10 000 IU. Jak uvádí ve své práci Holick a kol., příjem vitamínu D v běžné stravě je značně deficitní (11, 12). Stav zásob vitamínu D lépe než 1,25(OH)2D3 s krátkým poločasem (cca 4 hodiny) reflektuje 25(OH)D vzhledem ke svému dlouhému biologickému poločasu (20–60 dní).

Ve dvou velkých studiích – Health a Health Study II – byl hodnocen dietní příjem vitamínu D se vztahem k RS. Závěry těchto studií podporují protektivní efekt vitamínu D (8).

Podání vyšší dávky cholekalciferolu je pro nemocné výhodné, deficit vitamínu D již v těhotenství a následně v období dospívání je jedním ze základních rizikových faktorů pro rozvoj onemocnění roztroušenou sklerózou (9).

Z výše uvedeného vyplývá relevantní vztah aktivní formy vitamínu D a imunitní odpovědi, a tedy i k onemocnění RS. Do jaké míry může být tento vztah kauzální, je předmětem současného výzkumu.

Další problematikou je, vedle samotného efektu vitamínu D, stanovení jeho hladiny v organismu. Hladinu 25(OH)D je možné stanovit imunochemicky či za použití metody kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) (10). V současnosti je zlatým standardem LC-MS/MS (11). Optimální hladina 25(OH)D je mezi 60 a 200 nmol/l, závažný deficit pak představuje pokles pod 25 nmol/l (1).

Organismus běžně po expozici slunečnímu záření může vyprodukovat až 10 000 IU vitamínu D, jak bylo výše uvedeno. Právě od tohoto faktu se odvíjí testování vyšších terapeutických dávek. Aktivní forma vitamínu D zasahuje do kalcio-fosfátové homeostázy.

Výsledky provedených studií

Možný vztah vitamínu D a RS se sledoval nejdříve v experimentálním modelu. Nadějně se jeví výsledky u experimentální alergické encefalopatie. V experimentálním modelu pro RS se ukázal pozitivní vliv podávání vitamínu D (6, 13).

Na základě získaných poznatků se další výzkum zaměřil na asociaci aktivity choroby s deficitem vitamínu D v organismu. Sezónní kolísání gadolinium-pozitivních lézí potvrzených magnetickou rezonancí v souvislosti s vyšší sérovou hladinou 25(OH)D zmiňuje ve své práci Kimball a kol. (14, 15).

Studie BENEFIT se snažila zjistit, zda se nízká hladina 25(OH)D objevuje jako důsledek onemocnění, či zda je prediktivním faktorem směrem k aktivitě choroby. Výsledky tohoto prospektivního sledování ukazují, že hladina 25(OH)D v době klinicky izolovaného syndromu silně predikuje aktivitu choroby v následujících čtyřech letech. Pacienti se sérovou hladinou 25(OH)D ≥ 50 nmol/l měli čtyřikrát menší změny aktivity RS, resp. míru disability vyjádřenou ve škále Expanded Disability Status Scale (EDSS) než ti s hladinou pod 50 nmol/l (9).

Část výzkumných prací je věnována vitamínu D jako add-on terapii k základní léčbě interferonem β . V menší studii provedené Golanem a spolupracovníky byla kombinace interferonu β a vitamínu D zvolena právě proto, že aktivní forma vitamínu D zasahuje ve zvířecích modelech do tvorby interleukinů, které zodpovídají za flu-like syndrom, tedy jeden z nejčastějších nežádoucích účinků při základní léčbě interferonem β . Výsledky práce nepotvrzují jednoznačně hypotézu z modelů zvířecích. Změny hladin IL-17 byly hodnoceny po třech měsících komedikace vitaminem D. Produkce IL-17 byla ve skupině, které byla podávána vyšší dávka vitamínu D, velmi heterogenní (16).

Fitzgerald a kol. sledovali asociaci hladin vitamínu D, aktivity a progresu RS u pacientů na

terapii interferonem β 1b. Výsledky studie naznačují, že hladina 25(OH)D 50 nmol/l může být pro pacienty s relaps remitentní formou roztroušené sklerózy vzhledem k progresi onemocnění příliš nízká (17). Kimball a kol. ve své studii z roku 2007 využili eskalačních dávek v rozmezí od 700 μ g do 7 000 μ g týdně, tzn. 28 000 IU až 280 000 IU týdně při současném podávání 1 200 mg kalcia. Při podání vyšších dávek cholekalciferolu je možné počítat s postupným navyšováním hladiny 25(OH)D o 0,7 nmol/l při podání 1 μ g cholekalciferolu denně (14, 15). Bylo zjištěno, že do hladin zásobní formy 25(OH)D 440 nmol/l je možné považovat podávání vitamínu D za bezpečné, u pacientů nebyla pozorována hyperkalcémie ani hyperkalciurie.

Závěr

Studie ukázaly, že nedostatek vitamínu D v období těhotenství a dospívání představuje jeden ze základních rizikových faktorů spojených s rozvojem RS (8). Vzhledem k obecným dietním zvyklostem naší populace je v našich podmínkách obtížné dosáhnout optimálních hladin bez medikamentózní suplementace, z hlediska bezpečnosti je vhodné nejdříve stanovit hladinu zásobní formy vitamínu D. Optimální hladina 25(OH)D se pohybuje mezi 60–200 nmol/l, pro pacienty se jeví výhodněji suplementace na horní hranici normy. K substituci je používán cholekalciferol, jeho vliv na vzestup hladin zásobní formy 25(OH)D je rychlejší než při použití ergokalciferolu, vitamínu D2. Dávka 100 IU, tedy 2,5 μ g cholekalciferolu denně, může zvýšit hladinu zásobní formy o 2,5 nmol/l po dvou až třech měsících (18, 19). Ošetřující lékař by měl být pacientem informován nejen o všech léčivech, jež užívá, ale i o doplňcích stravy. Vzhledem k tomu, že v našich podmínkách je suplementace vitaminem D kontrolovaná a vzestup zásobních hladin je pozvolný, je případné navýšení kalcémie snadno odhalitelné, a tudíž i korigovatelné.

LITERATURA

1. Vachová M. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. Postgraduální medicína [online]. 2012; 2012(9): 36–42 [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/post-graduální-medicína/symptomatická-lečba-roztroušené-sklerózy-467515>.
2. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. Genome Research [online]. 2010; 20(10): 1352–1360 [cit. 2016-03-11]. DOI: 10.1101/gr.107920.110. ISSN 10889051. Dostupné z: <http://genome.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/gr.107920.110>.

3. Michalík J, Čierny D, Lehotský J, Kurča E. Vybrané biologické a biochemické markery sclerosis multiplex. Neurologie pro praxi. 2014; 15(2): 68–70.
4. Křížová L, Kollár B, Čarnická Z. Genetické a environmentální faktory zapojené do patogenézy sklerózy multiplex. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2013; 76(4): 430–437.
5. Simon KC, Munger KL, Yang X, Ascherio A. Polymorphisms in vitamin D metabolism related genes and risk of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis [online]. 2010; 16(2): 133–138 [cit. 2016-03-28]. DOI: 10.1177/1352458509355069.

- ISSN 13524585. Dostupné z: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458509355069>.
6. Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H. Therapeutic Potential of Vitamin D for Multiple Sclerosis. Current Medicinal Chemistry. 2008; 15(5): 499–505.
7. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nature Reviews Immunology [online]. 2008; 8(9): 685–698 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1038/nri2378. ISBN 10.1038/nri2378. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri2378>.

8. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D in take and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* [online]. 2004 Jan; 62(1): 60–65 [cit. 2016-03-11]. Dostupné z: [www. http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.328.9213&rep=rep1&type=pdf](http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.328.9213&rep=rep1&type=pdf).
9. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology* [online]. 2014; 71(3): 306–314 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. ISSN 21686157. Dostupné z: <http://nlk.summon.serialssolutions.com>.
10. Friedecký B, Vávrová J. Současný stav stanovení vitamínu D v séru in *Klin. Biochem. Metab.*, 20(41), 2012; No. 3, 174–117.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world wide problem with health. *Am J Clin Nutr* [online]. 2008; 87(suppl.), 1080S– 1086S [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/>.
12. Holick MF. Optimal Vitamin D Status for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Drugs Aging* [online]. 2007; 24(12): 1017–1029 [cit. 2016-03-10]. Dostupné z: www.medvik.cz.
13. Becklund BR, Severson KS, Vang SV, Deluca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2010; 107(14): 6418–6423 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1073/pnas.1001119107. ISSN 00278424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1001119107>.
14. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* [online]. 2007; 86(3): 645–651 [cit. 2016-02-26]. Dostupné z: <http://ajcn.nutrition.org/content/86/3/645.full.pdf+html>.
15. Vieth R, Kimball SM, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutrition Journal* [online]. 2004; 3(1): 8–18 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1186/1475-2891-3-8. ISSN 14752891. Dostupné z: <http://www.nutritionj.com/content/3/1/8>.
16. Golan D, Halhal B, Glass-Marmor L, et al. Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. *BMC Neurology* [online]. 2013; 13(1): 60- [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1186/1471-2377-13-60. ISSN 14712377. Dostupné z: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/60>.
17. Fitzgerald KC, Munger KL, Kochert K, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurology* [online]. 2015; 72(12): 1458–65 [cit. 2016-03-13]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2742. ISSN 21686157. Dostupné z: <http://nlk.summon.serialssolutions.com/>.
18. Munger KL, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2011; 17(12): 1405–1411 [cit. 2016-03-26]. DOI: 10.1177/1352458511425366. ISSN 13524585. Dostupné z: <http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1352458511425366>.
19. Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, Giovannucci E, Spiegelmann D, Ascherio A. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [online]. 2011; 258(3): 479–485 [cit. 2016-03-28]. DOI: 10.1007/s00415-010-5783-1. ISSN 03405354. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-010-5783-1>.

Symptomatická léčba dnavé artritidy

Hana Ciferská¹, Lenka Petrů¹, Jan Vachek²

¹Revmatologický ústav, Praha, a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

²Klinika nefrologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK Praha

Dnavá artritida náleží do skupiny krystaly indukovaných artropatií a patří k jednomu z nejčastějších zánětlivých kloubních onemocnění, které je často spojené s celou řadou metabolických onemocnění. Včasná diagnostika a zahájení adekvátní terapie zkracuje délku dnavé ataky. Mezi zlatý standard patří kloubní punkce, pokud je to technicky proveditelné, s analýzou kloubního punktátu s průkazem krystalů natrium urátu. Jestliže toto nelze provést, lze využít k diagnostice klasifikační kritéria dle ACR (Americká revmatologická společnost), která jsou kombinací klinických příznaků a paraklinických vyšetření. Terapie chronické dny je spojená jednak s prevencí akutních vzplanutí, jednak s ovlivněním hladin kyseliny močové a snahou o zabránění, či redukci tvorby tofů a rozvoji ledvinového postižení.

Klíčová slova: dna, hyperurikemie, kyselina močová, alopurinol, febuxostat, nesteroidní antirevmatika, kolchicin, biologická léčba.

Symptomatic treatment of gouty arthritis

Gouty arthritis belongs to the group of crystal-induced arthropathies and is among the most common inflammatory joint diseases that is often associated with a wide range of metabolic diseases. Timely diagnosis and initiation of adequate treatment reduces the duration of gouty attack. The gold standard is articular puncture, if technically feasible, with analysis of the articular aspirate with demonstration of sodium urate crystals. If this is not feasible, diagnosis can be made based on the ACR (American College of Rheumatology) classification criteria that are a combination of clinical symptoms and paraclinical examinations. The treatment of chronic gout is associated with both preventing acute exacerbations and affecting uric acid levels as well as an effort to prevent or reduce the formation of tophi and development of renal injury.

Key words: gout, hyperuricaemia, uric acid, allopurinol, febuxostat, non-steroid anti-inflammatory drugs, colchicine, biological therapy.

Úvod

Dnavá artritida patří do skupiny krystaly indukovaných artropatií a je spojená s vysokými hladinami kyseliny močové a ukládáním krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání. Jedná se o heterogenní revmatologický syndrom postihující nejen pohybový aparát, ale i další orgány v závislosti na depozici urátových krystalů. Dna je jedna z nejčastějších zánětlivých artropatií. Předpokládá se, že postihuje 1–2 % populace ve vyspělých státech. S rostoucím věkem její prevalence stoupá, u mužů nad 65 let na 7 % a u žen nad 85 na 3 %. Mezi rizikové faktory podílející se na rozvoji dny patří, krom mužského pohlaví, také genetická predispozice, věk, zvýšený příjem potravy bohaté na puriny, polymorbidita

spojená s metabolickým syndromem (obezita, hyperurikemie, diabetes mellitus, hypertenze), renální insuficience a užívání léků ovlivňujících eliminaci, či naopak způsobujících nadprodukcii kyseliny močové v organismu (diuretika, některá cytostatika a další) (4, 5).

Mezi klinické manifestace tohoto onemocnění patří opakované záchvaty akutní dnavé artritidy, které mohou přejít do podoby chronické dnavé artropatie s akumulací urátových krystalů ve formě tofózních depozit. Mezi závažné orgánové komplikace dny patří postižení ledvin spojené s ukládáním krystalů natrium urátu vedoucí k nefrolitíaze, dále u polymorbidních nemocných s chronickou dnou může dojít k rozvoji chronické dnavé nefropatie. Další

komplikace vysokých hladin kyseliny močové např. u tumor lysis syndromu v průběhu chemoterapie patří akutní renální selhání v důsledku urátové nefropatie.

Depozice a uvolňování krystalu natrium urátu vede k aktivaci silné zánětlivé odpovědi, která je typická pro ataku dnavé artritidy. Krystaly natrium urátu jsou fagocytovány neutrofily, které společně s makrofágy a lymfocyty infiltrují zbytečnou synoviální tkáň. Vznik akutního dnavého záchvatu je dán kombinací mnoha faktorů, jednak jsou to samotné krystaly natrium urátu, dále proteiny pokrývající krystaly a buněčně zprostředkované mechanismy zánětlivé odpovědi zahrnující aktivaci membránových receptorů spojených s uvolněním prozánětlivých cytoki-

nů. Vazba imunoglobulinu G (IgG) na krystaly natrium urátu vede k uvolnění lysozomálních enzymů z neutrofilů, které umožní přímou lýzu krystalů. Dnavé tofy jsou depozita krystalů natrium urátu obklopená granulomatózním zánětem, který vede důsledkem chronické zánětlivé odpovědi indukované krystaly k ovlivnění okolních tkání (synovie, chrupavky, kosti a výjimečně i parenchymatózních orgánů) (1, 2, 3).

Dna je jedna z nejčastějších zánětlivých artropatií. Předpokládá se, že postihuje 1–2% populace ve vyspělých státech. S rostoucím věkem její prevalence stoupá, u mužů nad 65 let na 7% a u žen nad 85 na 3%. Mezi rizikové faktory podílející se na rozvoji dny patří, krom mužského pohlaví, také genetická predispozice, věk, zvýšený příjem potravy bohaté na puriny, polymorbidita spojená s metabolickým syndromem (obezita, hyperurikemie, diabetes mellitus, hypertenze), renální insuficience a užívání léků ovlivňujících eliminaci, či naopak způsobujících nadprodukcí kyseliny močové v organismu (diuretika, některé cytostatika a další) (4, 5).

Primárním cílem terapie dnavého záchvatu je jeho rychlé ukončení, následně prevence recidivy spojená se snížením hladin kyseliny močové. Normální hladiny kyseliny močové dnavý záchvat nevyvolávají (6).

Hyperurikemie

Důležitým faktorem podílejícím se na patogenezi dnavé artritidy je kyselina močová. Kyselina močová je finálním produktem metabolické degradace purinů, které obecně v organismu pocházejí z několika zdrojů. Prvním zdrojem je rozpad tkáňových nukleoproteinů, druhým je vlastní biosyntéza kyseliny močové a konečně třetí zdroj představují puriny v potravě. Kyselina močová není jen odpadním produktem, ale má i silné antioxidační vlastnosti. Z organismu se vylučuje z 80% ledvinami, dále pak trávicím traktem. Za hyperurikemii se považuje zvýšení sérové hladiny kyseliny močové u mužů nad 420 μmol/l a u žen nad 360 μmol/l. Na vzniku hyperurikemie se podílí celá řada faktorů, jednak nadměrný příjem/tvorba kyseliny močové, ale také snížená schopnost jejího vylučování ledvinami. Hyperurikemie je predispozicí k tvorbě krystalů natrium urátu a jejich predilekčnímu ukládání ve vnějších vrstvách chrupavky, subchondrální kosti a fibrózní tkáni. Vznik dnavého záchvatu iniciuje uvolnění krystalu do kloubního

prostoru s následným vyvoláním zánětlivé odpovědi. Dnavý záchvat se může objevit kdykoliv v průběhu života a to až u třetiny nemocných s hyperurikemií. Proč dochází ke vzniku dnavého záchvatu pouze u části pacientů nebylo dosud spolehlivě vysvětleno. Ovlivnění hladin kyseliny močové je jedním z cílů terapie dnavé artritidy, a to jednak prostřednictvím dietních opatření, tak i farmakologicky (3, 6, 7).

Klinický obraz dny

Vznik dnavého záchvatu iniciuje uvolnění krystalu do kloubního prostoru s následným vyvoláním zánětlivé odpovědi a vznikem akutní dnavé artritidy. Projevy dnavé artritidy mohou být u malé části pacientů jednorázovou záležitostí v průběhu života, u většiny mají ataky rekurentní charakter, obzvláště pokud jsou nemocní vystaveni provokačním faktorům (dietní chyba, změny v medikaci, stres a další) (8). Období klidu mezi jednotlivými záchvaty dnavé artritidy se označuje jako interkritické období. U neléčené dny se toto období zkracuje a zhruba u 5–10% přechází do chronického stadia s tvorbou dnavých tofů a s ireverzibilními změnami v oblasti kloubů postižených opakovanými dnavými atakami.

U mladších nemocných, převážně mužského pohlaví, probíhá dnavý záchvat nejčastěji pod obrazem akutní monoartritidy postihující I. metatarzofalangeální kloub (podagra), ale mohou být postiženy i jiné klouby. Atypické lokalizace či oligoartikulární/polyartikulární manifestace je typická pro starší nemocné nad 70 let věku.

Klinicky se projevuje akutní záchvat výraznou bolestivostí a zarudnutím v oblasti postiženého kloubu. Obtíže dosáhnou svého maxima v průběhu 12 až 24 hodin. Záchvat, pokud není léčen, odezní v průběhu několika dnů až týdnů. Nejčastěji začíná dnavý záchvat v průběhu noci nebo nad ránem, méně často dochází k jeho manifestaci v průběhu dne.

Polyartikulární akutní dnavý záchvat je přítomen jako první příznak dny u méně než 20% nemocných s dnou. Je typický pro nemocné s již etablovaným chronickým onemocněním při vzplanutí. Při recidivách dnavého záchvatu mohou být přítomny migrující polyartritidy, často jsou postiženy skupiny sousedících kloubů a přilehlých kloubních struktur (šlachy, burzy). Polyartikulární manifestace akutní dny je častější u nemocných, u kterých došlo k elevaci hladin

kyseliny močové v důsledku sekundárních příčin např. při léčbě malignit nejčastěji hematologických, méně často při solidních tumorech, dále pak u pacientů po orgánové transplantaci na imunosupresivní terapii (4, 5, 9).

Intekritické období bývá většinou asymptomatické a to i po velmi bolestivé a těžce probíhající atace dnavé artritidy. Jak už bylo řečeno, dnavý záchvat může být jednorázovou manifestací kloubních obtíží, ale pokud dochází k recidivám, většinou se bezpříznaková perioda zkracuje, obzvláště pak u neléčených nemocných s přetrvávající hyperurikemií. V tomto období, může docházet u některých nemocných k depozicí krystalů natrium urátu s postupným formováním dnavých tofů, či k plíživému vzniku kostních erozí typických pro chronickou tofózní dnu.

Chronická tofózní dna je spojená s chronickou zánětlivou odpovědí na depozita krystalů natrium urátu vedoucí často k tkáňovému poškození. Typická je přítomnost tofu například na ušním boltci, či strukturách obklopujících kloub. Tofy většinou nejsou na pohmat bolestivé, výjimku tvoří ty, které dráždí kloubní struktury při pohybu. Není výjimkou, že kloubní manifestace může přesahovat postižený kloub a klinicky může připomínat daktylitidu (3, 10, 11).

Mezi nejčastější orgánové manifestace dny patří vznik urátové nefropatie, která byla zmíněna již v předchozím textu.

Diagnóza dny

Základem včasné diagnózy a adekvátní léčby dny je dobře odebraná anamnéza s přihlédnutím nejen na samotný průběh kloubního onemocnění, ale zároveň i na přítomnost komorbidit, např. metabolického syndromu. Nutné je rovněž přihlédnout k farmakologické anamnéze a pátrat po rizikových lécích spojených s ovlivněním hladin kyseliny močové. Pro fyzikální vyšetření spojené se zhodnocením pohybového aparátu je typický nálezní zarudlého, horkého a extrémně bolestivého kloubu.

Diagnóza je postavena na punkci kloubní tekutiny, popřípadě pokud je možnost dnavého tofu, s průkazem krystalů natrium urátu polarizačním mikroskopem. Pokud nelze punkci kloubu provést, je možno diagnózu stanovit pokud pacient splňuje diagnostická kritéria dle ACR (American College of Rheumatology) (tab. 1) (3, 12, 16).

Tab. 1. Klasifikační kritéria akutní dnave artritidy dle ACR z roku 2015 (16)

Klasifikační kritéria akutní dnave artritidy dle ACR z roku 2015			
KLINICKÁ KRITÉRIA			
1. Vstupní kritéria (platí pouze pro níže uvedená kritéria, která splňují podmínky vstupních kritérií)		Alespoň 1 epizoda otoku, bolestivosti nebo citlivosti periferního kloubu nebo burzy	
2. Dostačující kritéria (pokud jsou splněna, je diagnóza dny definitivní, bez nutnosti splnění níže uvedených kritérií)		Prokázána přítomnost krystalů natrium urátu v postiženém kloubu nebo burze (v synoviální tekutině nebo tofu)	
Klinická kritéria			
			Skóre
Lokalizace postižení kloubu (mono/oligoartitida) nebo burzy)	Kotník nebo nárt		1
	I. MTP		2
Charakteristika symptomatické epizody	Erytém nad postiženým kloubem		1
	Nelze snést dotyk nebo tlak na kloub		1
	Velké obtíže při chůzi nebo pohybu v postiženém kloubu		1
Časový průběh epizody – přítomnost ≥ 2 příznaků, (nehladě na protizánětlivou léčbu)	Čas do maxima bolesti < 24h	0 epizod	0
	Vymizení symptomů do ≤ 14 dnů	1 epizoda	1
	Úplné vymizení obtíží mezi epizodami	≥ 1 epizoda	2
Klinický obraz tofu	Křídovitý nebo secernující uzlík pod průhlednou kůží v typické lokalizaci		4
LABORATORNÍ A ZOBRAZOVACÍ KRITÉRIA			
Hladiny kyseliny močové v séru (ideálně měřená bez hypourikemické léčby v interkritické periodě >4 týdny od vzniku epizody	< 240 μmol/l		-4
	240 – < 360 μmol/l		0
	360 – < 480 μmol/l		2
	480 – < 600 μmol/l		3
	≥ 600 μmol/l		4
Analýza synoviální tekutiny symptomatického kloubu nebo burzy	Neprovedeno		0
	Negativní		-2
Průkaz depozice urátu pomocí zobrazovací metody	US známky příznaku dvojité kontury	Negativní / neprovedeno	0
	Pozitivní DECT (výpočetní tomografie s duální energií záření X)	Alespoň jedna metoda +	+4
Zobrazovací známky poškození kloubu dnou	Typická RTG dnavá eroze		4
Maximální počet bodů – 23, diagnóza dny ≥ 8 bodů			

Diferenciální diagnóza

Diagnostika dny většinou nepředstavuje větší problém při své klasické manifestaci a pokud je získán kloubní výpotek k mikroskopické analýze. Diferenciálně diagnosticky je třeba myslet na onemocnění s klinickými projevy obdobnými pro akutní dnavu artritidu, či chronickou tofózní dnu. V první době je nutné vyloučení infekční artritidy a chronické osteomyelitidy, které představují potenciálně život ohrožující stav. Další krystaly indukované artropatie tvoří další skupinu kloubních a metabolických onemocnění, která se mohou manifestovat obdobně jako dna (tab. 2) (1, 8).

Terapie akutní dny

Cílem terapie akutního dnaveho záchvatu je co nejrychlejší úleva od bolesti a zkrácení doby trvání ataky. Neléčený záchvat odezní spontánně v průběhu několika dnů až týdnů, včasná léčba toto období výrazně zkrátí. Mezi základní terapeutické prostředky patří nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin a glukokortikoidy, jak systémové tak lokálně podávané. Terapie se zahajuje co možná nejdříve od vypuknutí symp-

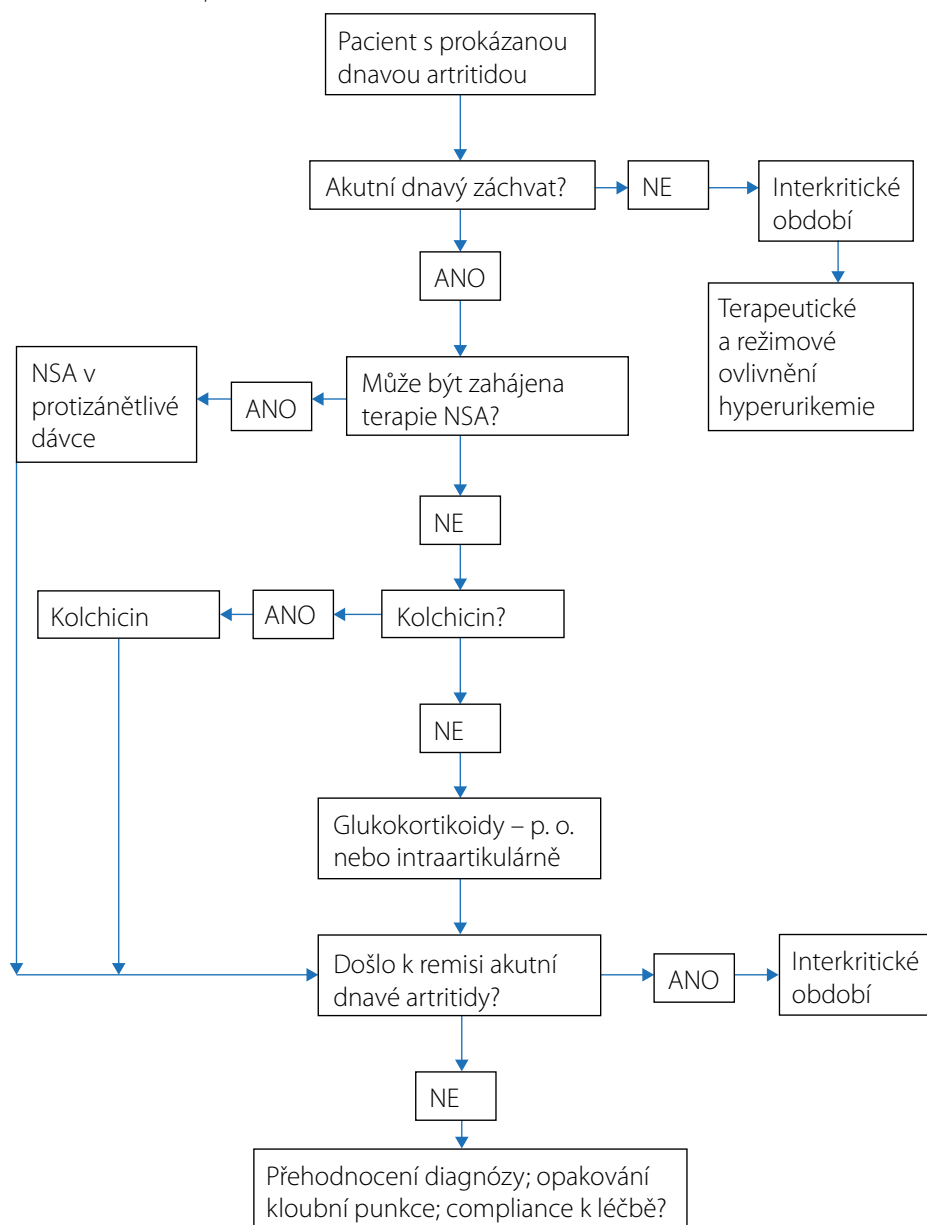
Tab. 2. Diferenciální diagnostika akutní dnave artritidy a chronické tofózní dny

Diferenciální diagnostika akutní dnave artritidy a chronické tofózní dny		
Akutní dnava artritida	Chronická tofózní dna	
Septická artritida	Chronické stadium dalších krystalů indukujících artropatií	
Další krystaly indukované artropatie:	Revmatoidní artritida	
■ Chondrokalcinóza		
■ Pyrofosfátová dna		
■ Artritida indukovaná calcium oxalátovými krystaly		
■ Artritida indukovaná bazickým kalcium fosfátem (např. Milwaukee shoulder)		
■ Další krystaly indukované artropatie (cholesterol, xantin, cystin, kryoglobuliny, Charcot-Leydenovy krystaly (hypereosinofilie))		
Trauma	Daktylitida – psoriatická artritida	
	Sarkoidóza	
	Osteomyelitida	

tomů, které jsou provázeny výraznou bolestivostí a typickým lokálním nálezem. Mezi režimová opatření patří lokální kryoterapie, často i fixace postiženého kloubu, abstinence alkoholu a dostatečný příjem tekutin. Nemocní s dnou mívají často i další komorbidity, na které je třeba brát zřetel při volbě adekvátní terapie (obr. 1). Pokud pacient užívá léky na snižování hladiny kyseliny močové, neměla by být tato léčba přerušována, jinak se doporučuje vyčkat s jejím zahájením, alespoň 3–5 týdnů po odeznění akutního dnaveho záchvatu (2, 3).

NSA – patří mezi léky první linie v terapii akutního dnaveho záchvatu. Iniciálně se podávájí v plné protizánětlivé dávce a s ústupem obtíží je možno úvodní dávku redukovat. V literatuře se udává, že při zahájení léčby NSA do 12 hodin od objevení se prvních symptomů, trvá délka terapie 5–7 dní a obvykle nedochází k rozvoji nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže a u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí může dojít k jejich zhoršení. U pacientů s rizikem gastrointestinálních komplikací se preventivně

Obr. 1. Schéma terapie akutního dnaveho záchvatu



Tab. 3. Nesteroidní antirevmatika využívaná v terapii akutní dnave artritidy (15)

Nesteroidní antirevmatika využívaná v terapii akutní dnave artritidy			
	Iniciální dávka 1–2 dny	Po částečné úlevě 2–4 dny	Po odeznění bolesti 5 dní do odeznění
Indometacin	4 × 50 mg	3 × 50 mg	1–3 × 25 mg
Diklofenak	3 × 50–75 mg	3 × 25 mg	1–2 × 25 mg
Ibuprofen	3 × 800 mg	3 × 600 mg	1–3 × 400 mg
Naproxen	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
Celecoxib	1 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100–200 mg

doporučuje podávat blokátory protonové pumpy, eventuálně místo neselektivních NSA volit koxiby, avšak s přihlédnutím na jejich nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém.

Mezi nejčastěji užívané NSA v terapii akutního dnaveho záchvatu patří neselektivní NSA: indometacin, ibuprofen, naproxen a další (tab. 3). Délka doby podávání je závislá na době trvání obtíží. Účinnost NSA v terapii akutního dnaveho

záchvatu byla prokázána celou řadou klinických sledování. Dosud však chybí studie srovnávající efekt NSA s kolchicinem (13, 14).

Terapii NSA se nedoporučuje zahajovat u nemocných se závažným renálním selháváním, pokud je přítomná aktivní vředová choroba gastroduodena nebo závažné srdeční selhávání či nekontrolovaná hypertenzní nemoc. Mezi kontraindikace patří i alergie na konkrétní NSA.

I konkomitantní antikoagulační léčba představuje zvýšené riziko slizničního a GIT krvácení (2, 3, 15).

Kolchicin představuje alternativu tam, kde není možno zahájit terapii NSA v případě jejich kontraindikace či intolerance. Kolchicin je možno podat i z diferenciálně diagnostických důvodů. Kolchicin je alkaloid vyskytující se v rostlině *Colchicum autumnale* (Ocún jeseň). Tato rostlina byla využívána pro terapii dny již od starověku pro své protizánětlivé účinky (inhibuje migraci leukocytů, fagocytózu a tvorbu některých prozánětlivých cytokinů). Kolchicin byl i zneužíván pro své poměrně výrazné toxické účinky. Jedná se o silný mitotický jed. Úspěšnost a nástup efektu terapie dnaveho záchvatu spočívá v jeho co nejvčasnějším podání. Kolchicin se vyskytuje v perorální a v intravenózní formě. Preferuje se tabletová forma pro výrazně méně nežádoucích účinků a menší toxicitu, navíc intravenózní kolchicin není v České republice dostupný. Existuje celá řada schémat podávání kolchicinu s různou mírou rizika toxicity, projevující se ve většině případů gastrointestinálními nežádoucími účinky v podobě úporných průjmů, bolestí břicha, nauzey a zvracení. Původní, pro pacienta poměrně náročné, dávkovací schéma doporučovalo zahájení terapie 1 mg kolchicinu následované podáním 0,5 mg každé 2 hodiny do maximální denní dávky 5–6 mg nebo do objevení se nežádoucích účinků (3, 6). Alternativní možností je podat 1 mg kolchicinu a dalších 0,5 mg za hodinu, při přetrvávání záchvatu lze toto zopakovat po 12 hodinách. Pokud je nutné v terapii pokračovat, podává se dávka 0,5 mg třikrát denně. Kolchicin je podáván i profylakticky při zahajování hypourikemické léčby v dávce 0,5 mg jednou nebo dvakrát denně (3).

Pokud je plánovaná dlouhodobá terapie kolchicinem, je třeba brát v úvahu jeho další možné nežádoucí účinky (cytopenie, myopatie, rabdomyolýza, periferní neuropatie, jaterní selhání, kožní léze) a také jeho ovlivnění cytochromu CYP3A4. Jsou popsány lékové interakce se statiny, cyklosporinem, amiodaronem, klaritromycinem a dalšími léky (3, 9, 15).

Glukokortikoidy jsou další skupinou léků využívaných v terapii akutního dnaveho záchvatu, pokud nelze podat NSA nebo kolchicin anebo tato léčba selhala. Glukokortikoidy lze podat jak systémově, tak intraartikulárně, samostatně, nebo v kombinaci s NSA a kolchi-

cinem. Intraartikulární aplikace glukokortikoidů je podmíněna potvrzenou diagnózou dny. Při pochybách o etiologii akutní artritidy a pokud není vyloučená možnost infekční artritidy jsou kontraindikovány. Při postižení jednoho či dvou kloubů navodí punkce následovaná lokální aplikací glukokortikoidů postupně úlevu od obtíží tam, kde nelze zahájit obvyklou terapii NSA či kolchicinem. Pokud je přítomno polyartikulární postižení, je možno podávat glukokortikoidy celkově, doporučuje se úvodní dávka prednisonu 0,5 mg/kg podávaná po dobu 5–10 dní s následným přerušením, alternativně lze podávat plnou dávku po dobu 2–5 dnů s postupným snižováním a vysazením v průběhu 7–10 dnů (3, 6). Méně často se volí intramuskulární aplikace či podání ve formě pulzů. Efekt podávání glukokortikoidů je srovnatelný s NSA (9, 16).

Biologická léčba akutního dnávého záchvatu je zatím v České republice nedostupná, nicméně EMA schválila v této indikaci canakinumab. Canakinumab (ILARIS) je plně humánní monoklonální protilátka, blokátor interleukinu 1 (IL-1). Podává se v dávce 150 mg v průběhu 5 prvních dnů dnávého záchvatu. Cílovou skupinou jsou pacienti s těžkou formou dny refrakterní na jinou léčbu, nemocní s častými atakami i přes adekvátní terapii. V České republice dosud nebyla pro canakinumab schválena úhrada (3, 10, 15).

Terapie chronické dny

Cílem terapie nemocných s chronickou dnou je prevence vzplanutí akutního dnávého záchvatu a vzniku tofů, či jejich redukci, pokud jsou již přítomny. Akutní manifestace chronické dnávé artritidy bývají ve většině případů polyartikulární a krom NSA a kolchicinu se při jejich zvládnutí využívají u zvláště torpidních záchvatů glukokortikoidy. U nemocných s chronickou dnou je nutná dlouhodobá hypourikemická terapie spojená s režimovými a dietními opatřeními k prevenci vzniku akutního dnávého záchvatu. Prolongovaná terapie NSA a kolchicinem sice snižuje riziko vzniku akutních dnávéch záchvatů, nezabraňuje ale vzniku dnávéch tofů či kostních erozí. Naopak léky snižující hladinu kyseliny močové redukují tvorbu dnávéch tofů (7, 15). Režimová a dietní opatření by měla být součástí životního stylu pacientů s hyperurikémií a dnou (tab. 4). Tato doporučení jsou podpořena pouze observací a dlouhodobou klinickou zkušeností, ale nejsou podpořena daty z klinických studií (17, 18).

Tabul. 4. Potraviny s vysokým obsahem purinů rozdělných do skupin dle (17)

Potraviny s vysokým obsahem purinů rozdělných do skupin	
Skupina potravin	Zdroj urátů
Maso, vnitřnosti	Játra, srdce, ledviny, jiné vnitřnosti, masové extrakty
Ryby a mořské produkty	Ančovičky, krabi, sledi, makrely, sardinky, krevety
Jiné zdroje	Kvasnice, pivo, chřest, houby, luštěniny, špenát

Terapie hyperurikémie

Snížení hladiny kyseliny močové patří k dlouhodobé strategii léčby dny a prevence vzplanutí akutního dnávého záchvatu společně s redukcí tvorby dnávéch tofů a prevencí rozvoje urátové nefropatie. Mezi základní režimová opatření, jak bylo uvedeno, patří úprava diety s omezením příjmu purinů, alkoholu a při prevenci/přítomnosti nefrolitiázy je vhodné alkalizovat moč. Hyperurikémie většinou nebývá jediným problémem nemocného a pro její ovlivnění je třeba zvládnout i ostatní komorbidity často spojené s metabolickým syndromem, eventuálně zahájit profylaktická opatření.

Terapie pacientů s asymptomatickou hyperurikémií, by měla být pečlivě zvážena stran rizika rozvoje dnávé artrópatie eventuálně ledvinového postižení. Hyperurikémie často provází řadu chorobných stavů, které je třeba vyloučit (psoriáza, metabolický syndrom, syndrom nádorového rozpadu, renální insuficience, otravy např. olovem a další) (7, 15, 16).

U pacientů s prokázanou dnovou artrópatí je dle doporučení EULARu (Evropská liga proti revmatizmu) cílová hladina kyseliny močové 360 μmol/l a méně, u které se předpokládá, že nedochází k ukládání krystalů natrium urátu do kloubů a měkkých tkání, naopak dochází k jejich postupnému rozpouštění. Farmakologická terapie hyperurikémie je indikovaná u nemocných s dnou v anamnéze, nebo u těch s prokázanou urátovou nefropatií (6, 15, 16).

Urostatika – inhibitory xantinoxidázy, mezi které patří u nás dostupný allopurinol a febuxostat. Mechanismem účinku těchto léků je inhibice přeměny hypoxantinu na xantin a xantinu na kyselinu močovou, čímž vedou k potlačení endogenní tvorby kyseliny močové. Z mechanismu účinku je zřejmé, že nedokážou ovlivnit exogenní formu kyseliny močové.

Allopurinol je kompetitivní inhibitor xantinoxidázy, který je využíván jako lék první volby v terapii hyperurikémie, pokud nejsou přítomny kontraindikace. Při zahájení terapie se obvykle začíná nízkou dávkou, která se postupně titruje dle tolerance a efektu léčby. Vstupně se zahajuje

dávkou 100 mg/den s postupným navýšením až na 900 mg/den dle stavu.

Febuxostat je nepurinový inhibitor xantinoxidázy, který prokázal dobrou účinnost a toleranci v terapii hyperurikémie. Srovnávací studie porovnávající febuxostat v dávce 80 a 120 mg proti allopurinolu v dávce 300 mg/den prokázala vyšší účinnost febuxostatu v dosažení a udržení cílových hladin kyseliny močové.

Úvodní dávka febuxostatu je 80 mg/den s postupným navýšením až na 120 mg/den. Febuxostat patří k lékům druhé linie a je určen pro pacienty s chronickou dnovou artróidou, u kterých selhala předchozí terapie allopurinolem, nebo byla kontraindikována či intolerance (7, 14, 15, 19).

Urikosurika jsou léky mající cílovou strukturu účinku proximální tubuly ledvin, kde vedou k inhibici zpětného vstřebávání kyseliny močové a naopak podporují její vylučování. U nemocných dostávajících urikosurika je třeba dbát na zvýšený příjem tekutin k redukcí rizika vzniku urátové nefrolitiázy. V současné době není v České republice dostupný žádný ze zástupců patřících do této skupiny (benzbromaron, probenecid) (3, 20).

Peglotikáza je pegylovaná urikáza se schopností konvertovat kyselinu močovou na solubilní allantoin. Urikáza je fylogeneticky starý enzym, který se nachází u bakterií a zvířat, ale není přítomen u vyšších primátů a lidí. Léčba peglotikázou je vyhrazena pro pacienty s refrakterní hyperurikémií spojenou s rekurentními atakami dnávé artritidy v terénu chronické tofózní dny. Silné hypourikemické účinky spojené s redukcí tofu jsou limitovány poměrně vysokou imunogenicitou. Peglotikáza se podává intravenózně v průběhu hospitalizace nemocného vzhledem k riziku alergické reakce (6, 15, 16).

Závěr

Dna patří mezi onemocnění, jehož výskyt byl popsán již ve starověku. Jedná se o jednu z nejčastějších a v období akutního záchvatu i nejbolestivějších forem zánětlivé artritidy. Včasná diagnostika a rychlé zahájení léčby (NSA,

kolchicin) vede ke zkrácení akutní dnavé ataky. Zlatým diagnostickým standardem je průkaz krystalů natrium urátu v kloubním punktátu. Přítomnost hyperurikémie je rizikovým faktorem rozvoje dny a často doprovází celou řadu závažných interních či onkologických onemocnění. V případě asymptomatické hyperurikémie je nutno postupovat individuálně, dle přítomnosti rizikových faktorů rozvoje kloubního či ledvinového onemocnění. Hypourikemická léčba je

indikovaná u nemocných s dnou a je cílena na snížení přísunu exogenní kyseliny močové (dietní opatření) a usnadnění vylučování endogenní formy (farmakologická terapie – allopurinol, febuxostat). Biologická terapie či substituce urikázy jsou léčebné postupy vyhrazené jen pro obzvláště závažné formy chronické tofózní dny spojené s obtížně korigovatelnými hladinami kyseliny močové. Cílem terapie je zabránění kloubního a ledvinového onemocnění.

Počet dostupných terapeutických prostředků ke zvládnutí jak akutní, tak chronické dny je stále neuspokojivě malý. Nicméně v současnosti probíhá celá řada klinických sledování s novými terapeutickými prostředky jak v léčbě akutního dnavého záchvatu, tak ke snížení sérových hladin kyseliny močové.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

LITERATURA

- Schlesinger N. Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. *Am J Manag Care*. 2005; 11(15 Suppl): S443-50; quiz S465-8.
- Punzi L, Scanu A, Ramonda R, et al. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1): 66–71.
- Pavelka K. Diagnostika a terapie dny Vnitř Lék 2015; 61(6): 517–526.
- Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1470.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10): 1431–1446.
- Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(2): 328–335.
- Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170(13): 1120.
- Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(1): 19–29.
- Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al. The efficacy and safety of treatments for acute gout: results from a series of systematic literature reviews including Cochrane reviews on intraarticular glucocorticoids, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and interleukin-1 inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92: 15–25.
- Sunkureddi P. Gouty arthritis: understanding the disease state and management options in primary care. *Adv Ther*. 2011; 28(9): 748–760.
- Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10): 1789–1798.
- van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD010120.
- Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout- a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(11): 1422.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dnavé artritidy. *Čes. Revmatol*. 2012; 20(2): p. 82–92.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312.
- Svačina Š, et al. Klinická dietologie. Grada Publishing a.s., 2008; 190–191.
- Moi JH, Sriranganathan MK, Falzon L, et al. Lifestyle Interventions for the Treatment of Gout: A Summary of 2 Cochrane Systematic Reviews. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92: 26–32.
- Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med* 2014; 161: 617.
- Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280(2): 839–845.

Hypolipidemiká a ich vplyv na funkciu endotelu: prehľad výsledkov klinických štúdií

Lukáš Dobiaš, Monika Laššánová, Viera Kristová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Endotelová dysfunkcia spojená s funkčnou poruchou dilatácie ciev je jedno z prvých štádií aterosklerózy detekovateľných ešte pred vývinom morfológických cievnych zmien a predstavuje závažnú komplikáciu u pacientov s dyslipidémiou. Význam jej diagnostiky spočíva najmä v tom, že je dobrým prediktorom kardiovaskulárnych udalostí nezávisle na prítomnosti klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov napriek tomu, že do klinickej praxe nebola doteraz zavedená. Endotelová dysfunkcia je prítomná u pacientov s rôznymi druhmi dyslipidémií, pričom existujú viaceré dôkazy o možnosti jej ovplyvnenia prostredníctvom farmakoterapie. Mnohé hypolipidemiká majú endotelovo-protektívne vlastnosti, ktoré pravdepodobne nie sú len výsledkom ich hypolipidemického účinku, ale zároveň perspektívnymi prostriedkami pre zníženie kardiovaskulárneho rizika u dyslipidemických pacientov. Predkladaný článok sa venuje endotelovej dysfunkcii a možnostiam jej farmakologického ovplyvnenia. Cieľom je vytvoriť stručný prehľad hypolipidemík s potenciálom zmierniť alebo zvrátiť endotelovú dysfunkciu a diskutovať potenciálne mechanizmy ich endotelovo-protektívneho účinku na základe výsledkov doteraz publikovaných experimentálnych a klinických štúdií.

Kľúčové slová: endotelová dysfunkcia, hypolipidemiká, meranie vazodilatácie závislej od prietoku (FMD), statíny, ezetimib, fibráty.

Hypolipidemic drugs and their effect on endothelial function: a review of results of clinical trials

Endothelial dysfunction, the term commonly describing the impairment in its vasodilatory capacity, is the first stage of atherosclerosis which can be detected before the first morphological changes of vessels occur. It is a good predictor of cardiovascular events, independent of the presence of traditional cardiovascular risk factors. Despite this, its use has not reached widespread clinical acceptance. Endothelial dysfunction is present in patients with various types of dyslipidemia and there is a growing body of evidence that it can be reversed by various pharmacological approaches. Many hypolipidemics have been described to exert endothelium-protective effects independent of their lipid-lowering properties, which is indicative of the lowering of cardiovascular risk in dyslipidemic patients. This review article aims to discuss endothelial dysfunction, its pathophysiology, as well as hypolipidemics with a potential to reverse endothelial dysfunction and potential mechanisms of their endothelium-protective effects.

Key words: endothelial dysfunction, hypolipidemics, flow-mediated dilation (FMD), statins, ezetimibe, fibrates.

Úvod

Ateroskleróza a jej klinické dôsledky patria medzi vedúce príčiny morbiditu a mortality v západných krajinách. Takmer 38 % úmrtí v roku 2012 v členských štátoch Európskej únie bolo následkom ochorenia kardiovaskulárneho systému (1). Funkčné cievne poruchy, ako je endotelová dysfunkcia, sú považované za kritické kroky v ini-

ciácii, progresii a vzniku komplikácií aterosklerózy a ischemickej choroby srdca (2).

Endotelová dysfunkcia

Cievny endotel zohráva kľúčovú úlohu v regulácii cievneho tonusu, hemostázy a proliferácie buniek hladkého svalstva ciev (3). Na rôzne chemické a fyzikálne stimuly rea-

guje endotel vylučovaním takzvaných endotelom-produkovaných relaxačných faktorov (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs) a endotelom-produkovaných kontrakčných faktorov (endothelium-derived contracting factors, EDCFs), ktoré fungujú ako akútne funkčné antagonisty a vykazujú protikladné účinky na bunky hladkého svalstva ciev a kontrolu ich

tonusu. Hlavným relaxačným faktorom je oxid dusnatý (NO), ktorý je fyziologicky vylučovaný endotelovými bunkami predovšetkým ako ich odpoveď na akútne alebo chronické zvýšenie šmykového napätia v cieve (shear stress) (4). Tento okamžitý následok zvýšeného shear stressu je zároveň základným princípom metodiky hodnotenia funkčného stavu endotelu, ktorá je vysvetlená v ďalšej kapitole.

Pri porušenej schopnosti endotelu vylučovať relaxačné a zvýšenom sklone k tvorbe kontrakčných faktorov nastáva ich nerovnováha, výsledkom ktorej je endotelová dysfunkcia (5, 6), prvý krok v slede udalostí vedúci k rozvoju aterosklerózy (7). Spolu s endotelovou dysfunkciou je pozorovateľná zvýšená agregácia trombocytov, expresia adhézných molekúl a hypertrofia hladkého svalstva ciev (8). Väčšina štúdií týkajúcich sa endotelovej dysfunkcie je zameraná predovšetkým na zníženú biodostupnosť NO. Príčinou môže byť znížená produkcia NO, znížená aktivácia guanylyl-cyklázy, a/alebo zvýšená degradácia NO. Znížená produkcia NO môže byť následkom deficiencie substrátu a kofaktorov NO-S, ako je L-arginín alebo tetrahydrobiopterín (BH4) (9, 10), zníženej exprese a/alebo aktivácie endotelovej NO-syntázy (eNOS) (11), alebo zvýšenej prítomnosti endogénnych inhibítorov eNOS, najmä asymetrického dimetylgarginínu (ADMA) (12).

Stupeň endotelovej dysfunkcie je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity. Porušená funkcia endotelu je prítomná pri rôznych ochoreniach a rizikových faktoroch, medzi inými pri zvýšenom oxidačnom strese (13), starnutí (14), fajčení (15), obezite (16) a hypercholesterolémii (17). Hyperlipidémia je jedným z hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Zvýšené hladiny lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL) a triacylglycerolov (TAG), ako aj znížené hladiny lipoproteínov s vysokou denzitou (HDL) sú spojené s dysfunkciou endotelu (18–21). Mnoho intervencií, vrátane farmakologickej liečby (inhibítory renín angiotenzín aldosterónového systému (22), statíny (23), tiazolidindióny (24)), suplementačná liečba (suplementácia estrogénov (25), kofaktorov BH4 (10)), ako aj modifikácia rizikových faktorov životného štýlu pacienta (zanechanie fajčenia (26), aeróbne cvičenie (27), redukcia telesnej hmotnosti (28) a obmedzenie príjmu sodíka (29)), preukázateľne zlepšujú funkciu endotelu. Tieto zistenia naznačujú, že endotelová dysfunkcia

u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami je reverzibilný stav.

Význam hodnotenia endotelovej dysfunkcie a jej diagnostika

Z klinického hľadiska je veľmi dôležité potvrdiť, či je endotelová dysfunkcia spojená so zvýšeným rizikom výskytu kardiovaskulárnych udalostí. Existuje viacero dôkazov, že hodnotenie funkcie endotelu pomocou pletyzmografie používajúcej intraarteriálnu infúziu vazodilátantných látok, merania vazodilatácie závislej od prietoku (flow mediated dilation, FMD) a merania reaktívnej hyperémie periférnou arteriálnou tonometriou (reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry, RH-PAT), je nezávislým prediktorom kardiovaskulárnych udalostí, určujúcim mieru kardiovaskulárneho rizika (30).

Najčastejšie používanou metodikou je práve FMD, ktorá bola použitá prvýkrát už v roku 1992 (31). FMD je dnes považovaná za spoľahlivú, neinvazívne meranie funkcie endotelu, ktorého výsledky veľmi dobre korelujú s výsledkami invazívneho merania funkcie endotelu (32). Táto metóda spočíva v ultrasonografickom meraní priemeru brachiálnej artérie za pokojových podmienok a počas odpovedi cievy na reaktívnu hyperémiu, pre posúdenie od endotelu závislej vazodilatácie. Reaktívna hyperémia je vyvolaná rýchlym uvoľnením manžety po jej počiatočnom nafúknutí na suprasystolickú hodnotu počas piatich minút. Zväčšenie arteriálneho priemeru ako odpovede na reaktívnu hyperémiu je porovnané s priemerom artérie za pokojových podmienok a vyjadrené ako percento z priemeru artérie za pokojových podmienok (% FMD) (33). Tento parameter môže byť porovnaný s vazodilátantnou schopnosťou artérie meranou po aplikácii glyceroltrinitrátu, čo je zvyčajne označované ako vazodilácia nezávislá od endotelu (34). Pomocou FMD je možné hodnotiť funkciu endotelu rezistentných artérií, na rozdiel od RH-PAT, ktorá sa používa na stanovenie funkcie endotelu v mikrocirkulácii. Výsledky meraní oboch metodík dokázateľne korelujú s funkciou endotelu v koronárnom riečisku (35, 36). Zaujímavé však je, že vzťah medzi FMD a RH-PAT nie je štatisticky významný. V štúdií porovnávajúcej vzťah medzi funkciou endotelu hodnotenou pomocou FMD a RH-PAT, výskyt abnormálneho FMD koreloval so zvyšujúcim sa vekom a tlakom krvi, pričom

abnormálne RH-PAT korelovalo so znižujúcim sa tlakom krvi, zvyšujúcou sa prevalenciou diabetu, diabetom a fajčením (37).

Aterosklerotické lézie náchylné k trombotickým komplikáciami z dôvodu ruptúry plaku sú známe aj ako „zraniteľné plaky“. Nedávne klinické štúdie demonštrovali, že prítomnosť endotelovej dysfunkcie v koronárnom riečisku súvisí so zraniteľnými plakmi. Segmenty koronárnych artérií s porušenou funkciou endotelu sú spojené nielen s väčším nekrotickým ložiskom plaku (38, 39) a vyššou prevalenciou fibroaterómov (39), ale aj s progresiou koronárnych plakov (40, 41). Zdá sa teda, že u pacientov s prítomnou endotelovou dysfunkciou je riziko vzniku a progresie zraniteľných plakov vyššie, čo naznačuje dôležitú úlohu endotelovej dysfunkcie v progresii ischemickej choroby srdca.

Klinický význam endotelovej dysfunkcie spočíva v jej vzťahu ku zvýšenému riziku vzniku a vývoja kardiovaskulárnych udalostí (42–44). Napriek tomu doteraz žiadne liečivo nebolo schválené pre liečbu endotelovej dysfunkcie a to najmä preto, že metodika stanovovania FMD nebola rozšírená do klinickej praxe (45). Donedávna tiež chýbalo viac priamych dôkazov, že zlepšenie funkcie endotelu znižuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu (46). Výsledky nedávnej metaanalýzy naznačujú, že FMD brachiálnej artérie je negatívne spojené s rizikom kardiovaskulárnych udalostí, pričom už 1% zvýšenie FMD viedlo k redukcii kardiovaskulárneho rizika o 9% (47). Existuje viacero dôkazov, ktoré podporujú zavedenie hodnotenia endotelovej dysfunkcie a možnosti jej priamej liečby do praxe, čo by mohlo u pacientov bez iného manifestovaného kardiovaskulárneho ochorenia znížiť morbiditu a/alebo mortalitu.

Potenciálne využitie hypolipidemík v liečbe endotelovej dysfunkcie

Inhibítory HMG CoA-reduktázy

Statíny sú organické molekuly prvotne izolované z húb. Svoj účinok zabezpečujú blokádou enzýmu 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A (HMG CoA) reduktázy, kompetitívnou inhibíciou naviazania substrátu na aktívne miesto enzýmu, pre ich štruktúrnú podobnosť s HMG CoA (48). HMG CoA reduktáza je rýchlosť určujúcim enzýmom v kaskáde syntézy

mevalonátu, prekursoru cholesterolu. Keďže signifikantné množstvo cholesterolu je v ľudskom tele produkované endogénne, inhibícia HMG CoA reduktázy statínmi vedie k následnej redukcii biosyntézy cholesterolu, najmä jeho LDL frakcie (49). Antiaterogénny potenciál statínov a ich schopnosť znížiť riziko vzniku veľkej kardiovaskulárnej udalosti, potreby revaskularizácie a celkovú úmrtnosť pacientov, boli preukázané v mnohých veľkých randomizovaných klinických skúšaních (50). Výsledkom je ich implementácia ako integrálnej súčasti liečebných postupov u pacientov v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení s aterosklerotickým pozadím (51).

Prvé dôkazy, že statíny môžu znižovať kardiovaskulárne riziko nezávisle na ich účinku na plazmatické koncentrácie lipidov, boli uverejnené už v roku 1998 v štúdiu WOCOPS (52). Mechanizmus predpokladaného endotelovo-protektívneho účinku statínov je odvtedy predmetom intenzívneho výskumu. V rámci endogénnej syntézy cholesterolu *de novo* je okrem mevalonátu produkovaný aj izopentenyl pyrofosfát (52). Tvorba derivátov izoprénu, najmä geranylgeranyl pyrofosfátu (GGPP), je dôležitá pre aktivitu Rho guanozín trifosfátu (GTPáza) a procesy post-translačnej modifikácie. Aktivácia Rho kinázovej (Rho-associated protein kinase, ROCK) kaskády inaktívuje fosfatázu ľahkých reťazcov myozínu (53), destabilizuje transkripciu eNOS a inhibuje jej aktiváciu (54). Inhibícia Rho kinázy statínmi bola v experimentálnych modeloch dokázaná ako jeden z mechanizmov ich endotelovo-protektívneho účinku (55). Obdobným mechanizmom môžu statíny účinkovať aj v klinických podmienkach.

Účinky statínov na funkciu endotelu boli hodnotené v mnohých klinických štúdiách u zdravých ľudí, ako aj u pacientov s hypercholesterolemiou (56–60), hypertriglycerolemou (61, 62), kombinovanou hyperlipidémiou (63), manifestovanou aterosklerózou (64–67), ischemickou chorobou srdca (68–70), diabetom prvého (71) aj druhého typu (72, 73) a ochorením periférnych artérií (74). Vo väčšine týchto štúdií preukázali statíny zlepšenie FMD, ako hlavného parametra funkcie endotelu. Vo väčšine štúdií, ktoré porovnávali nízke a vysoké dávky statínov, bol tento účinok zreteľne závislý na dávke (65, 75, 76). Na druhej strane boli publikované aj štúdie, kde vzťah medzi dávkou statínu a zme-

nou FMD nebol štatisticky významný (60). Štúdie vplyvu statínov na aktivitu ROCK zisťovali nielen samotné ovplyvnenie ROCK, ale aj vzťah medzi aktivitou ROCK a FMD. Zaujímavé je, že viacero štúdií poukázalo na pozitívnu koreláciu medzi znížením aktivity ROCK a prírastkom FMD, pričom zníženie LDL s prírastkom FMD neko-relovalo (65). Rovnaká korelácia bola zistená aj v ďalšej štúdiu, v ktorej bol porovnávaný hydrofilný rosuvastatín s lipofilným atorvastatínom, kde významne viac dokázal inhibovať ROCK rosuvastatín (67). Hypotézu, že statíny vykazujú endotelovo-protektívne účinky cez inhibíciu syntézy mevalonátu a následnú supresiu aktivity ROCK dokázala prospektívna randomizovaná zaslepená štúdia, ktorá porovnávala liečbu simvastatínom s ekvipotentnou kombináciou simvastatínu s ezetimibom (77).

Monoterapia simvastatínom mala u dyslipidemických pacientov za následok významné zníženie hladín LDL, aktivity ROCK, C-reaktívneho proteínu (CRP) a významné zlepšenie FMD. Redukcia aktivity ROCK korelovala so zlepšením FMD v ramene so simvastatínom v monoterapii, zatiaľ čo kombinácia simvastatínu s ezetimibom nespôsobila redukcii aktivity ROCK, napriek tomu, že po tejto terapii nastalo podobné zníženie plazmatickej koncentrácie LDL a CRP. Tieto zistenia podporujú hypotézu, že statíny vykazujú endotelovo-protektívne účinky nad rámec ich schopnosti znižovať koncentrácie cholesterolu. Okrem zlepšenia hodnôt FMD statínmi u pacientov s rôznymi indikáciami bol zisťovaný aj ich vplyv na FMD u zdravých jedincov. Fluvastatín dokázal u zdanlivo zdravých ľudí s porušenou funkciou endotelu zlepšiť hodnoty FMD už v subterapeutických dávkach, a tento účinok bol detekovateľný aj po skončení liečby (78). Po 6 týždňov trvajúcej liečbe atorvastatínom u pacientov s kombinovanou hyperlipidémiou bolo pozorované významné zníženie LDL a nárast FMD, pričom už 36 hodín po vysadení liečby sa FMD vrátilo na úroveň pred začiatkom štúdie, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie LDL zostali nezmenené (63). V štúdiu s normocholesterolemickými jedincami, kde sa ako intervencia použil simvastatín, došlo po liečbe obdobne k významnému zlepšeniu FMD, po jej ukončení sa však tento parameter zhoršil v porovnaní so stavom pri vstupe subjektov do štúdie (79). Rizikovým faktorom negatívne ovplyvňujúcim FMD je nízka plazmatická koncentrácia HDL.

V štúdiu s 29 pacientmi s izolovanou nízkou plazmatickou koncentráciou HDL bolo zistené, že všetci vykazujú nižšie FMD v porovnaní s pacientmi s normálnou koncentráciou HDL, pričom po 4 týždne trvajúcej intervencii pravastatínom a zvýšení koncentrácie HDL sa FMD významne zvýšilo (80).

Výsledky doterajších klinických štúdií preukazujú, že terapia statínmi znižuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nielen u hypercholesterolemických pacientov. Statíny znižujú mortalitu u pacientov s rôznymi indikáciami a rôznymi hladinami cholesterolu, pričom sa predpokladá, že ich pleiotropné účinky nie sú iba následkom ich cholesterol-znižujúceho účinku. Niektoré potenciálne prospešné pleiotropné účinky statínov môžu byť výsledkom ich endotelovo-protektívneho účinku, ovplyvnenia zápalových procesov a spomalenia vývoja aterosklerotických plakov. Mechanizmus, akým sa tak deje by mohol byť podkladom pre farmakologický model vývoja nových terapeutických stratégií, cieľných na zníženie kardiovaskulárnej mortality u rizikových skupín pacientov bez prítomnej dyslipidémie.

Deriváty kyseliny fibrovej

Fibráty zlepšujú mnohé aspekty aterogénnej dyslipidémie predovšetkým u diabetických pacientov. Ich hlavný mechanizmus účinku je aktivácia receptora typu alfa aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR α), ktorý je preferenčne exprimovaný v tkanivách pečene, svalov, obličiek a srdca, kde sú voľné mastné kyseliny oxidované. Jeho aktivácia zvyšuje expresiu génov potrebných pre oxidáciu mastných kyselín a lipoproteínov, ako aj expresiu lipoproteínovej lipázy v pečeni a znižuje koncentrácie apolipoproteínu C (apoC)–III. Koncentrácie TAG sú ďalej znižované aktiváciou PPAR α a zvyšovaním intravaskulárneho metabolizmu lipidov. Výsledkom je zníženie koncentrácie TAG a lipoproteínov s veľmi nízkou denzitou (VLDL), čo vedie ku zvýšenej koncentrácii HDL (81). Pri niektorých fibrátoch, napríklad u nás často používanom fenofibráte, pozorujeme duálny mechanizmus účinku, ktorý zahŕňa taktiež aktiváciu PPAR γ . Duálny PPAR agonizmus má pri úprave diabetickej dyslipidémie potenciálnu výhodu prevyšujúcu selektívnu aktiváciu PPAR z dôvodu efektívnejšieho znižovania koncentrácie voľných mastných kyselín

(81). Výsledky štúdie DAIS naznačovali, že liečba fenofibrátom v porovnaní s placebom znižuje u diabetických pacientov koncentrácie LDL a TAG, zvyšuje koncentrácie HDL a spomaľuje progresiu aterosklerózy (82). Vo veľkej randomizovanej klinickej štúdii FIELD publikovanej neskôr však nemal fenofibrát na celkovú úmrtnosť vplyv, napriek tomu že dokázal v porovnaní s placebom významne znížiť koncentráciu LDL a TAG, zvýšiť koncentráciu HDL a znížiť množstvo nefatálnych kardiovaskulárnych udalostí (127). Navyše výsledky štúdie ACCORD, v ktorej bolo randomizovaných viac ako 5 tisíc pacientov s diabetom druhého typu nepotvrdili hypotézu, že liečba pacientov kombináciou simvastatínu s fenofibrátom zníži výskyt kardiovaskulárnych udalostí v porovnaní s monoterapiou simvastatínom (128). U diabetických pacientov je často prítomná charakteristická aterogénna dyslipidémia s typicky zníženými koncentraciami HDL a zvýšenými koncentraciami TAG a LDL, čo zvyšuje kardiovaskulárne riziko u týchto pacientov. HDL je všeobecne považovaný za kardioprotektívny lipoproteín, ktorého dôležitosť bola potvrdená epidemiologickými štúdiami demonštrujúcimi negatívnu koreláciu medzi plazmatickou koncentraciou HDL a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (83–85). Výsledky metaanalýzy navyše naznačujú, že účasť zvýšenej koncentrácie TAG na miere kardiovaskulárneho rizika nie je závislá od koncentrácie HDL (86).

Narozdiel od statínov, ktorých účinky na funkciu endotelu sú detailne študované, informácie o účinkoch fibrátov na endotelovú dysfunkciu sú značne obmedzené a vzťahujú sa najmä na hypertriacylglycerolémiu, kombinovanú hyperlipidémiu a diabetes mellitus. Fenofibrát je účinný v znižovaní koncentrácie LDL a je schopný modifikovať transport cholesterolu k jeho distribúcii cez väčšie a menej aterogénne častice (87). U zdravých jedincov s nízkou koncentraciou HDL a vysokou koncentraciou TAG bola už v minulosti popísaná endotelová dysfunkcia (88), napriek tomu niektoré štúdie tento vzťah nepotvrdili (89, 90). Zlepšenie funkcie endotelu po aplikácii fibrátov bolo popísané u pacientov s diabetom druhého typu (91–93), hypertriacylglycerolémiou (94, 95), a kombinovanou hyperlipidémiou (87, 96). Štúdia Ghaniho a kolektívu zistila významné zlepšenie FMD po liečbe fenofibrátom u pacientov s diabetom druhého typu, u ktorých bola prítomná typická,

resp. zmiešaná hyperlipidémia v porovnaní so stavom pred liečbou (93). Zaujímavé však bolo zistenie, že u pacientov s typickou hyperlipidémiou bolo pozorované zvýšenie priemeru brachiálnej artérie za pokojových podmienok, zatiaľ čo u pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou takáto zmena nenastala. Podľa autorov štúdie, by toto zlepšenie mohlo byť vysvetlené úpravou inzulínovej rezistencie prostredníctvom zlepšenia metabolizmu sacharidov. Vzhľadom na fakt, že nízke koncentrácie HDL korelujú u pacientov s porušenou funkciou endotelu (20), možným vysvetlením endotelovo-protektívneho účinku fibrátov by mohlo byť ovplyvnenie plazmatickej koncentrácie HDL. Zlepšenie FMD však so zmenou plazmatických koncentrácií lipidov, vrátane HDL a TAG, v doteraz publikovaných štúdiách nekorelovalo (93, 97–98). Viaceré štúdie tiež zistili významné zníženie koncentrácie zápalových markerov ako sú adhézne molekuly (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), či CRP po liečbe fibrátmi (93, 95, 96). Vzťah medzi zmenou hladín týchto markerov a mierou funkcie endotelu po liečbe fibrátmi však nie je jasný.

Z výsledkov doterajších štúdií sa zdá, že fibráty môžu mať pozitívny vplyv na endotelovú dysfunkciu, či už v monoterapii, alebo v kombinácii so statínmi. Tieto zistenia však bude potrebné doplniť ďalšími klinickými štúdiami s väčším súborom sledovaných pacientov, a tiež objasniť konkrétny mechanizmus tohto účinku. Dôležité je tiež zistiť, či benefit súčasnej terapie statínom a fibrátom v podobe zlepšenej funkcie endotelu prevyšuje možné riziká tejto liečby.

Inhibítory absorpcie cholesterolu

Ezetimib je hypolipidikum, ktoré účinkuje prostredníctvom selektívnej inhibície intestinálnej resorpcie cholesterolu a fytosterolov (99). Zníženie objemu cholesterolu transportovaného chylomikrónmi do pečene (100), vyústi do kompenzačnej up-regulácie pečeneých LDL-receptorov a zníženia plazmatickej koncentrácie LDL (101). Okrem toho ezetimib priaznivo ovplyvňuje koncentrácie TAG, HDL, apolipoproteínu B (ApoB) a CRP (102). Komerčne je dostupný v monoterapii, alebo v kombinácii so statínmi. Aj keď ezetimib samotný znižuje koncentráciu cholesterolu o 15–20%, v kombinácii so statínmi zvyšuje ich potenciál o ďalších 20% (103). Zlepšenie funkcie endotelu statínmi je spájané s ich zásahom do metabolizmu mevalonátu,

no ezetimib je hypolipidikum, ktoré do tohto metabolizmu nezasahuje (104). Ezetimib pri súčasnom použití s nízkou dávkou statínu ponúka podobné možnosti zníženia koncentrácie LDL ako vysoká dávka statínu (105). Okrem toho ezetimib významne znižuje preprandiálnu aj postprandiálnu hyperlipidémiu prostredníctvom supresie produkcie syntézy intestinálnych chylomikrónov (106). Postprandiálna hyperlipidémia je fyziologický fenomén opakujúci sa počas dňa vždy po príjme potravy obsahujúcej viac tukov, ako sú aktuálne požiadavky organizmu. Bolo dokázané, že v tomto prípade lipoproteíny bohaté na TAG indukujú prechodnú endotelovú dysfunkciu (107), čo prispieva ku vzniku a vývoju aterosklerózy. 4 týždne trvajúca liečba ezetimibom u pacientov s prítomnou postprandiálnou endotelovou dysfunkciou významne potlačila postprandiálne zvýšenie plazmatickej koncentrácie triacylglycerolov, apoB-48 a potlačila vznik prechodnej endotelovej dysfunkcie. Vplyv ezetimibu na endotelovú dysfunkciu bol hodnotený v niekoľkých klinických štúdiách s kontroverznými výsledkami (58, 64, 108–110). Kombinácia ezetimibu so statínmi u pacientov s ischemickou chorobou srdca a zároveň prítomnou hypertriacylglycerolémiou, významne zlepšila FMD, zatiaľ čo u pacientov na monoterapii statínom sa FMD nezmenilo (62). Zlepšenie FMD v tejto štúdii pozitívne korelovalo so znížením plazmatickej koncentrácie TAG. Viaceré štúdie porovnávali účinok ezetimibu so statínmi. Ekvipotentné dávky ezetimibu a pravastatínu u pacientov s hypercholesterolémiou zlepšovali FMD štatisticky rovnako významne, z čoho autori štúdie usúdili, že zlepšenie funkcie endotelu môže byť vysvetlené redukciiu plazmatickej koncentrácie cholesterolu (58). V štúdii Kurobeho a kolektívu však bolo zistené, že zlepšenie funkcie endotelu po terapii ezetimibom nekoreluje so zmenou plazmatickej koncentrácie LDL. V tejto štúdii tiež ezetimib významne zvyšoval koncentráciu HDL a adiponektínu (110). Adiponektín je proteín, ktorý vykazuje antiaterogénne účinky najmä prostredníctvom zvyšovania biodostupnosti NO a jeho vyššie koncentrácie sú spájané s lepšou funkciou endotelu (111). V mnohých štúdiách zaoberajúcich sa statínmi bolo rameno s ezetimibom použité na porovnanie za účelom overenia ich pleiotropných účinkov. V prospektívnej randomizovanej zaslepanej štúdii Liu a kolektívu, znížila vysoká dávka simvastatínu

u dyslipidemických pacientov aktivitu ROCK a zlepšila FMD štatisticky významne viac, ako ekvipotentná dávka simvastatínu s ezetimibom (81). V štúdiu u pacientov s metabolickým syndrómom kombinácia atorvastatínu s ezetimibom zlepšila FMD významne viac ako monoterapia strednou dávkou atorvastatínu, pričom kombinovaná terapia mala za následok významne väčšie zníženie plazmatickej koncentrácie celkového cholesterolu a TAG. Metaanalýza randomizovane kontrolovaných štúdií porovnávajúcich účinkov

vysokej dávky statínu s kombináciou nízkej dávky statínu s ezetimibom zistila, že oba terapeutické režimy majú rovnaký vplyv na endotelovú dysfunkciu (112).

Přehľad klinických štúdií zaoberajúcich sa účinkom hypolipidemík na endotelovú dysfunkciu dokumentuje tabuľka číslo 1.

Záver

Najdôležitejšia pre zníženie morbidity a mortality u pacientov s hyperlipidémiou je modi-

fikácia a liečba tradičných rizikových faktorov. Miera endotelovej dysfunkcie je však z hľadiska prognózy vývoja kardiovaskulárnych udalostí riziková nezávisle na ich prítomnosti. V prospech zavedenia hodnotenia funkcie endotelu do klinickej praxe hovoria pribúdajúce dôkazy o korelácii endotelovej dysfunkcie a rizika vývoja kardiovaskulárnych udalostí. Mnohé hypolipidemiká preukázateľne zlepšujú funkciu endotelu nielen pri rôznych patologických stavoch a prítomnosti kardiovaskulárnych rizikových faktorov,

Tabuľka 1. Klinické štúdie účinkov hypolipidemík na endotelovú dysfunkciu

Indikácia	Liečivo	Marker funkcie endotelu	Referencie
Ateroskleróza	atorvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓	66, 67
	pitavastatín	FMD↑, IMT↓	64
	rosuvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓, ADMA↓	65–67, 113
Hypercholesterolémia	atorvastatín	FMD↑, hsCRP↓, ROCK↓, ADMA↓, BH4/BH2↑, vWF↓, PGF2α↑, VCAM-1↓, ICAM↑	56, 59, 61*, 114, 115
	ezetimib	FMD↑, MDA-LDL↓, adiponectin↑	58, 110
	fluvastatín	FMD↑, hsCRP↓, IL-18↓, MMP-9↓	117
	pitavastatín	FMD↑, gp91 ^{phox}	60
	pravastatín	FMD↑	58
	rosuvastatín	FMD↑	118
	simvastatín	ADMA↑	119
Hypertriglyceridémia	ezetimib	FMD↑	62
	fenofibrát	FMD↑, apoB↓, hsCRP↓, adiponectin↑	94, 95
Fajčenie	atorvastatín	FMD↑	120, 121
Kardiomyopatia	atorvastatín	FMD↑, LVEF↑, ICAM-1↓, CRP, vWF↓	122
Kombinovaná hyperlipidémia	fenofibrát	FMD↑/↓**, CRP↓, IL-1↓	96, 87**
Metabolický syndróm	fenofibrát	FMD↑	123
Nízka koncentrácia HDL	pravastatín	FMD↑	80
Normocholesterolémia	ezetimib	FMD↑	124
	fluvastatín	FMD↑	78
	pravastatín	FMD↓	124
	simvastatín	FMD↑	79
Obezita	ezetimib	FMD↓	108
	simvastatín	FMD↓	108
Ochorenie koronárnych artérií	atorvastatín	FMD↓, IMT↓	74
	ezetimib	FMD↑, EPC↓	68, 70
	simvastatín	EPC↓	70
Srdcové zlyhávanie	atorvastatín	FMD↑, EPC↑, MMP-9↓	75, 125
	ezetimib	FMD↓	126
	rosuvastatín	FMD↑	126
STEMI	rosuvastatín	FMD↑	76
T1DM	atorvastatín	FMD↑, PAI-1↓, hs-CRP↓, vWF↑	71
T2DM	atorvastatín	RH-PAT↓	72
	ezetimib	RH-PAT↑, FMD↑	72, 73
	ciprofibrát	FMD↑	92
	fenofibrát	FMD↑, apoB-100↓, hs-CRP↑	91, 93

↑ zlepšuje (marker), ↓ znižuje (marker), = ↑ nemení (marker)

ADMA – asymetrický dimethylarginin; apoB – apolipoproteín B, apoB-100 – apolipoproteín B-100, BH4/BH2 – tetrahydrobiopterin/7,8-dihydrobiopterin ratio, CRP – C-reaktívny proteín, EPC – endotelové progenitorové bunky (endothelial progenitor cells), FMD – merania vazodilatácie závislej od prietoku (flow mediated dilation), gp91^{phox} – membránovo viazaná podjednotka NADPH oxidázy (membrane-bound NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidase subunit), hsCRP – vysoko senzitivný C-reaktívny proteín (high-sensitive C-reactive protein), ICAM-1 – intracelulárna adhezívna molekula-1 (intercellular adhesion molecule-1), IL-18 – interleukín-18, IMT – hrúbka intíma-média (intima-media thickness), LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction), MDA-LDL – malondialdehydom modifikovaný LDL-lipoproteín (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein), MMP-9 – matrix metalloproteináza-9, PAI-1 – aktivátor plazminogénového inhibítora-1 (plasminogen activator inhibitor-1), PGF2α – prostaglandín F2α, ROCK – rho-asociovaná proteínkináza (rho-associated protein kinase), STEMI – infarkt myokardu s eleváciou segmentov ST (ST Elevation myocardial infarction), T1DM – diabetes mellitus typu 1, T2DM – diabetes mellitus typu 2, VCAM-1 – vaskulárna celulárna adhezívna molekula (vascular cell adhesion molecule-1), vWF – von Willebrandov faktor; *Štúdia (61) sledovala účinok liečby u pacientov s ochorením koronárnych artérií a zároveň prítomnou hypercholesterolémiou; **Štúdia (87) zistila nesignifikantné zvýšenie parametra FMD

ale aj u zdravých jedincov. Zlepšenie funkcie endotelu takto pozitívne vplýva na morbiditu a mortalitu pacientov. Spomedzi hypolipidemík účinkom na endotelovú dysfunkciu vynikajú statíny. Ich vplyv na morbiditu a mortalitu dokázateľne koreluje s ovplyvnením endotelovej dysfunkcie a zdá sa, že existuje dostatok dôkazov pre potvrdenie ich predpokladaného mechanizmu endotelovo-protektívneho účinku, ktorý by mohol byť podkladom pre vývoj nových tera-

peutických stratégií. Fibráty sú podľa výsledkov doteraz publikovaných štúdií prospešné najmä u pacientov s diabetom a u vysokorizikových pacientov. Pre potvrdenie tohto účinku sú potrebné ďalšie klinické štúdie, najmä z dôvodu nedostatočne veľkého súboru doteraz sledovaných pacientov. U ezetimibu je zaujímavý jeho prospešný účinok na postprandiálnu lipidémiu. Kombinácia ezetimibu s nízkou dávkou statínov má v porovnaní s monoterapiou vysokou

dávkou statínu podobný účinok na dysfunkciu endotelu, čo môže byť zaujímavé u rizikových pacientov, ktorí netolerujú vysoké dávky statínov. Potenciálny benefit použitia farmakoterapie s endotelovo-protektívnymi účinkami u niektorých skupín pacientov je zrejmý. Pre jej zavedenie do praxe je potrebné rozšírenie a šandardizácia diagnostiky funkcie endotelu do klinickej praxe a definovanie terapeutických postupov v prípade zistenej dysfunkcie endotelu.

LITERATÚRA

1. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics.
2. Iantorno M, Weiss RG. Using advanced noninvasive imaging techniques to probe the links between regional coronary artery endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24(4): 149–156.
3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(2): 168–175.
4. Yan C, Huang A, Kaley G, Sun D. Chronic high blood flow potentiates shear stress-induced release of NO in arteries of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3105–H3110.
5. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708–1714.
6. Lee R, Channon KM, Antoniadou CH. Therapeutic Strategies Targeting Endothelial Function in Humans: Clinical Implications. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 77–93.
7. Félétou M, Vanhoutte P.M. EDHF: The Complete Story, 2006; 1–298. CRC Taylor and Francis, Boca Raton.
8. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196: 193–222.
9. Zhou MS, Kosaka H, Tian RX, Abe Y, Chen QH, Yoneyama H, Yamamoto A, Zhang L. L-Arginine improves endothelial function in renal artery of hypertensive Dahl rats. *J Hypertens*. 2001; 19: 421–429.
10. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals. *Am J Hypertens* 2002; 15: 326–332.
11. Sessa WC. Regulation of endothelial derived nitric oxide in health and disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100: 15–18.
12. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2032–2037.
13. Conti V, Corbi G, Simeon V, Russomanno G, Manzo V, Ferrara N, Filippelli A. Aging-related changes in oxidative stress response of human endothelial cells. *Aging Clin Exp Res*; 2015; 27(4): 547–553.
14. Puzserova A, Ilovskaya V, Balis P, Slezak P, Bernatova I. Age-related alterations in endothelial function of femoral artery in young SHR and WKY rats. *Biomed Res Int*. 2014; 658479.
15. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(3): 509–515.
16. van Guilder GP, Hoetzer GL, Dengel DR, Stauffer BL, DeSouza CA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in normotensive and normoglycemic obese adult humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 310–313.
17. Aubin MC, Lajoie C, Clément R, Gosselin H, Calderone A, Perrault LP. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: the therapeutic potential of resveratrol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325(3): 961–968.
18. Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1413–1426.
19. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1430–1432.
20. Kuvin JT, Paterl AR, Sidhu M. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function. *Am J Cardiol* 2003; 92: 275–279.
21. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Kolovou GD, Mikhailidis DP. Triglycerides and vascular risk: insights from epidemiological data and interventional studies. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 320–327.
22. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501–506.
23. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1143–1160.
24. Martens FM, Rabelink TJ, op't Roodt J, de Koning EJ, Visseren FL. TNF-alpha induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR-gamma agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006; 27: 1605–1609.
25. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Relationship between the angiotensin-converting enzyme genotype and forearm vasodilator response to estrogen replacement therapy in postmenopausal. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1529–1535.
26. Kato T, Umeda A, Miyagawa K, et al. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function. *Hypertens Res* 2014; 37: 655–658.
27. Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108: 530–535.
28. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, et al. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 302–309.
29. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444–448.
30. Garcia MMO, Lima PRP, Correia LCL. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 99(3): 857–865.
31. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
32. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(5): 1235–1241.
33. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation: A tutorial. *Hypertension* 2010; 55(5): 1075–1085.
34. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Lipid Lowering Agents and the Endothelium: An Update after 4 Years. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 33–41.
35. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 2137–2141.
36. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Matsui T, et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ J* 2006; 70: 49–56.
37. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS et al. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011; 57: 390–396.
38. Lavi S, Bae JH, Rihal CS, Prasad A, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques. *Heart*. 2009; 95: 1525–1530.
39. Sawada T, Emoto T, Motoji Y, Hashimoto M, Kageyama H, Terashita D, et al. Possible association between non-invasive parameter of flow-mediated dilatation in brachial artery and whole coronary plaque vulnerability in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013; 166: 613–620.
40. Gössel M, Yoon MH, Choi BJ, Rihal C, Tilford JM, Reriani M, et al. Accelerated coronary plaque progression and endothelial dysfunction: Serial volumetric evaluation by IVUS. *JACC-Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 103–104.
41. Yoon MH, Reriani M, Mario G, Rihal C, Gulati R, Lennon R, et al. Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1316–1321.
42. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(7): 1149–1160.
43. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003; 108(17): 2049–2053.
44. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111(3): 363–368.
45. Drobná V, Jankyová S, Tisoňová J, Dukát A, Kristová V, Mačugová A, et al. Perorálne antidiabetiká a ich vplyv na endotelovú dysfunkciu. *Klin Farmakol Farm*. 2011; 25(1): 35–40.
46. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(4): 323–330.
47. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(1): 344–351.
48. Istvan ES and Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292: 1160–1164.
49. Margaritis M, Channon KM, Antoniadou C. Statins and vein graft failure in coronary bypass surgery. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 172–180.

50. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Smith GD et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1): CD004816.
51. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CNB, Eckel RH, Goldberg AC, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25): 2889–2934.
52. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998; 97(15): 1440–1445.
53. Somlyo AV. New roads leading to Ca²⁺ sensitization. *Circ Res*. 2002; 91(2): 83–84.
54. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998; 273: 24266–24271.
55. Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Takeda R, Omata M, Fujita T, et al. Endothelial dysfunction and hypercontractility of vascular myocytes are ameliorated by fluvastatin in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H1770–H1776.
56. Lario FC, Miname MH, Tsutsui JM, Santos RD, Kowatsch I, Sbrano JC, et al. Atorvastatin treatment improves myocardial and peripheral blood flow in familial hypercholesterolemia subjects without evidence of coronary atherosclerosis. *Echocardiography*. 2013; 30(1): 64–71.
57. Tulmac M, Simsek V, Tireli E, Sahin O, Yildirim N, Doğru MT, et al. Single high dose atorvastatin does not ameliorate endothelial function and large arterial stiffness in dyslipidemic patients without atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012; 16(6): 824–828.
58. Grigore L, Raselli S, Garlaschelli K, Redaelli L, Norata GD, Piriello A, Catapano AL. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(3): 341–346.
59. Vladimirova-Kitovaa LG, Deneva-Koychevab TI. The effect of simvastatin on asymmetric dimethylarginine and flow-mediated vasodilation after optimizing the LDL level – A randomized, placebo-controlled study. *Vascular Pharmacology*. 2012; 56(3–4): 122–130.
60. Yan HM, Zhao J, Ma DZ, Wang H, Wang J, Wang ZH, et al. The effect of pitavastatin calcium on endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(10): 1463–1471.
61. Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart Vessels*. 2011; 26(4): 428–434.
62. Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, Enko K, Kubo M, Murakami M. Impact of hypertriglyceridemia on endothelial dysfunction during statin ± ezetimibe therapy in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2011; 108(3): 333–339.
63. Taneva E, Borucki K, Wiens L, Makarova R, Schmidt-Lucke C, Luley C, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol*. 2006; 97(7): 1002–1006.
64. Zhao J, Yan HM, Li Y, Wang J, Han L, Wang ZH, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015; 16(5): 380–387.
65. Liu B, Zhang JY, Cao HM, Wang Q, Wang HB. Effect of rosuvastatin on ROCK activity, endothelial function, and inflammation in Asian patients with atherosclerosis. *Intern Med*. 2012; 51(10): 1177–1182.
66. Liu B, Cao HM, Li GY, Liu M, Feng J, Li J, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity and endothelial function in patients with atherosclerosis. *J Int Med Res*. 2011; 39(6): 2314–2322.
67. Rawlings R, Nohria A, Liu PY, Donnelly J, Creager MA, Ganz P, et al. Comparison of effects of rosuvastatin (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) on rho kinase activity in caucasian men with a previous atherosclerotic event. *Am J Cardiol*. 2009; 103(4): 437–441.
68. Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy. *J Cardiol*. 2012; 60(1): 12–17.
69. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Böger R, Wenzel P, et al. Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis*. 2009; 205(1): 227–232.
70. Pesaro ADP, Serrano CV, Katz M, Marti L, Fernandes JL, Parra PRG, et al. Increasing Doses of Simvastatin Versus Combined Ezetimibe/Simvastatin Effect on Circulating Endothelial Progenitor Cells. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013; 18(5): 447–452.
71. Konduracka E, Galicka-Latala D, Cieslik G, Rostoff P, Fedak D, Sieradzki J, et al. Effect of atorvastatin on endothelial function and inflammation in long-duration type 1 diabetic patients without coronary heart disease and arterial hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(9): 719–725.
72. Sugiyama S, Jinnouchi H, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, Miyamoto F, et al. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 37.
73. Kurozumi A, Okada Y, Mori H, Kobayashi T, Masuda D, Yamashita S, et al. Detrimental effects of high-fat diet loading on vascular endothelial function and therapeutic efficacy of ezetimibe and statins in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2016. [Epub ahead of print].
74. Spring S, Simon R, van der Loo B, Kovacevic T, Broekes C, Rousson V, et al. High-dose atorvastatin in peripheral arterial disease (PAD): effect on endothelial function, intima-media-thickness and local progression of PAD. An open randomized controlled pilot trial. *Thromb Haemost*. 2008; 99(1): 182–189.
75. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Chrysoshoou C, Zoromitidou M, Kioufiss S, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis*. 2013; 227(2): 367–372.
76. Egede R, Jensen LO, Hansen HS, Antonsen L, Hansen KN, Junker A, et al. Effect of intensive lipid-lowering treatment compared to moderate lipid-lowering treatment with rosuvastatin on endothelial function in high risk patients. *Int J Cardiol*. 2012; 158(3): 376–379.
77. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for Statin Pleiotropy in Humans: Differential Effects of Statins and Ezetimibe on Rho-Associated Coiled-Coil Containing Protein Kinase Activity, Endothelial Function, and Inflammation. *Circulation*. 2009; 119(1): 131–138.
78. Lunder M, Janič M, Habjan S, Sabovič M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males—a pilot study. *Atherosclerosis*. 2011; 215(2): 446–451.
79. Chen H, Ren JY, Liu X, Wu B, Qiao ZG, Zhang FF. The effects of simvastatin withdrawal on brachial artery endothelial function in healthy normocholesterolemic men. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008; 47(2): 117–120.
80. Higashi Y, Matsuoka H, Umei H, Sugano R, Fujii Y, Soga J, et al. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298(2): E202–209.
81. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005; 150(5): 859–870.
82. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001; 357: 905–910.
83. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis*. 1988; 8: 207–211.
84. Turner RC, Millns H, Neil HA. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316: 823–828.
85. Rubins HB, Robins SJ, Collins D. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 410–418.
86. Abdel-Maksoud, Madiha F, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2003; 2: 325–334.
87. Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial—FAT). *Cardiovasc Res*. 2001; 52(2): 290–298.
88. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation*. 1997; 96: 3266–3268.
89. Chowienicz P, Watts GF, Wierzbicki AS, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 964–968.
90. Gaenger H, Sturm W, Neumayr G, Kirchmair R, Ebenbichler C, Ritsch A, Foger B, Weiss G, Patsch JR. Pronounced postprandial lipemia impairs endothelium-dependent dilation of the brachial artery in men. *Cardiovasc Res*. 2001; 52: 509–516.
91. Hamilton SJ, Chew GT, Davis TM, Watts GF. Fenofibrate improves endothelial function in the brachial artery and forearm resistance arterioles of statin-treated Type 2 diabetic patients. *Clin Sci (Lond)*. 2010; 118(10): 607–615.
92. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000; 101(15): 1773–1779.
93. Ghani RA, Bin Yaakob I, Wahab NA, Zainudin S, Mustafa N, Sukor N, Wan Mohamud WN, Kadir KA, Kamaruddin NA. The influence of fenofibrate on lipid profile, endothelial dysfunction, and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with typical and mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013; 7(5): 446–453.
94. Capell WH, DeSouza CHA, Poirier P, Bell ML, Stauffer BL, Weil KM, et al. Short-Term Triglyceride Lowering With Fenofibrate Improves Vasodilator Function in Subjects With Hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 307–313.
95. Koh KK, Han SH, Quon MJ, Ahn JY, Shin EK. Beneficial Effects of Fenofibrate to Improve Endothelial Dysfunction and Raise Adiponectin Levels in Patients With Primary Hypertriglyceridemia. *Diabetes Care*. 2005; 28(6): 1419–1424.
96. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis*. 2003; 170(2): 315–323.
97. Playford DA, Watts GF, Best JD, Burke V. Effect of fenofibrate on brachial artery flow mediated dilation in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1254–1257.
98. Belfort R, Berria R, Cornell J, Cusi K. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 829–836.
99. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6: 447–470.
100. van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced

- hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol*. 2001; 415(1): 79–84.
- 101.** Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(11): 1901–1938.
- 102.** Smith SC, Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006; 113(19): 2363–2372.
- 103.** Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105(21): 2469–2475.
- 104.** Gupta EK, Ito MK. Ezetimibe: the first in a novel class of selective cholesterol-absorption inhibitors. *Heart Dis*. 2002; 4(6): 399–409.
- 105.** Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003; 107(19): 2409–2415.
- 106.** Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39: 689–698.
- 107.** Norata GD, Grigore L, Raselli S. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis*. 2007; 193: 321–327.
- 108.** Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, Spiering W, Basart DC, Coll B, et al. High-dose statin monotherapy versus low-dose statin/ezetimibe combination on fasting and postprandial lipids and endothelial function in obese patients with the metabolic syndrome: The PANACEA study. *Atherosclerosis*. 2013; 227(1): 118–124.
- 109.** Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Spiecker M. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome—effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology*. 2005; 104(4): 176–180.
- 110.** Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoaka Y, et al. Ezetimibe Monotherapy Ameliorates Vascular Function in Patients with Hypercholesterolemia Through Decreasing Oxidative Stress. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18(12): 1080–1089.
- 111.** Yoo JK, Hwang MH, Luttrell MJ, Kim HK, Meade TH, English M, et al. Higher levels of adiponectin in vascular endothelial cells are associated with greater brachial artery flow-mediated dilation in older adults. *Exp Gerontol*. 2015; 63: 1–7.
- 112.** Ye Y, Zhao X, Zhai G, Guo L, Tian Z, Zhang S. Effect of high-dose statin versus low-dose statin plus ezetimibe on endothelial function: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012; 17(4): 357–365.
- 113.** Kurtoglu E, Balta S, Sincer I, Altas Y, Atas H, Yilmaz M, et al. Comparison of effects of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hyperlipidemia having coronary artery disease. *Angiology*. 2014; 65(9): 788–793.
- 114.** Kurtoglu E, Balta S, Sincer I, Altas Y, Atas H, Yilmaz M, et al. Comparison of effects of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hyperlipidemia having coronary artery disease. *Angiology*. 2014; 65(9): 788–793.
- 115.** Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, et al. Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction. *Circ J*. 2009; 73(5): 955–962.
- 116.** Brown SL, Raal FJ, Panz VR, Stevens BA, Veller MG. High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients. *Cardiovasc J S Afr*. 2004; 15(2): 70–75.
- 117.** Leu HB, Chen JW, Wu TC, Ding YA, Lin SJ, Charng MJ. Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol*. 2005; 28(9): 423–428.
- 118.** Takase B, Hattori H, Tanaka Y, Nagata M, Ishihara M. Anti-sympathetic action enhances statin's pleiotropic effects: the combined effect of rosuvastatin and atenolol on endothelial function. *Int Angiol*. 2014; 33(1): 27–34.
- 119.** Päivä H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajärvi M, Ruokonen I, Laaksonen R. Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 41(2): 219–222.
- 120.** Cao XZ, Luo ZR, Zhang HM, Cai JQ. Effect of atorvastatin on vascular endothelial function in moderately nicotine-dependent smokers. *Genet Mol Res*. 2014; 13(2): 2698–2702.
- 121.** Agewall S, Hernberg A. Atorvastatin normalizes endothelial function in healthy smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 111(1): 87–91.
- 122.** Liu M, Wang F, Wang Y, Jin R. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009; 23(5): 369–376.
- 123.** Kilicarslan A, Yavuz B, Guven GS, Atalar E, Sahiner L, Beyazit Y, et al. Fenofibrate improves endothelial function and decreases thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor concentration in metabolic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008; 19(4): 310–314.
- 124.** Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqigige do E, Fukumoto Y, Shiba N, et al. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J*. 2012; 76(8): 2023–2030.
- 125.** Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, Hatzis G, Mourouzis K, Chrysoshoou C, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*. 2015; 238(2): 159–164.
- 126.** Gounari P, Tousoulis D, Antoniadou C, Kampoli AM, Stougiannos P, Papageorgiou N, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *International Journal of Cardiology*. 2010; 142(1): 87–91.
- 127.** The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–1861.
- 128.** The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563–1574.

Změna barvy kůže jako nežádoucí účinek při léčbě sunitinibem u dětské pacientky s osteosarkomem

Lenka Součková^{1, 2, 4, 5}, Pavel Mazánek^{2, 3}, Peter Múdry^{2, 3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

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

⁴Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, ICRC

⁵Masarykův onkologický ústav, Brno

Sunitinib jako multikinázový inhibitor je indikován k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) tam, kde došlo k selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance. Další indikací je léčba pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (mRCC) anebo léčba neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění u dospělých pacientů. Existují klinické zkušenosti s použitím sunitinibu také u dětských onkologických pacientů, např. s refrakterními solidními nádory, GIST. V článku je popsán průběh léčby osteosarkomu u dětské pacientky, během níž byl na základě genetických vyšetření a výsledků proteomiky podáván sunitinib. V souvislosti s užíváním sunitinibu se vyskytl reverzibilní nežádoucí účinek – změna barvy kůže. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je poprvé zmíněn v českém písemnictví u dětského pacienta.

Klíčová slova: dětská onkologie, osteosarkom, sunitinib, nežádoucí účinek.

Skin discoloration as an adverse effect of treatment with sunitinib in a pediatric patient with osteosarcoma

Sunitinib as a multikinase inhibitor is indicated for the treatment of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST) in adults after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance. Another indication is the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (MRCC) or treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression in adults. There is also clinical experience with the use of sunitinib in pediatric oncology patients, e.g. with refractory solid tumors, GIST. The article describes the course of treatment of osteosarcoma in a pediatric patient in whom sunitinib was administered based on the results of genetic testing and proteomics. Skin discoloration, a reversible adverse effect, occurred in connection with the use of sunitinib. This adverse effect of sunitinib is mentioned for the first time in the Czech literature in a pediatric patient.

Key words: pediatric oncology, osteosarcoma, sunitinib, adverse effect.

Úvod

Sunitinib je perorální inhibitor mnoha receptorových tyrosinkináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi karcinomu. Sunitinib se vyskytuje ve formě soli, sunitinib-maleát, a patří do skupiny

antineoplastik (ATC kód L01XE04) s obchodním názvem Sutent® (1).

Mechanismus účinku a farmakodynamika

Sunitinib působí jako inhibitor jak receptorových, tak nerekceptorových kináz, zejména je

schopen inhibovat receptory pro růstový faktor z destiček (PDGFRα a PDGFRβ), receptory pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptory faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrosinkinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3 = FLT3), receptory ko-

lonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptory pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor = RET) (2).

Sunitinib oproti imatinibu, který má také ATP receptorovou afinitu vůči PDGF a KIT, inhibuje další VEGFR kinázy, které nejsou místem zásahu pro imatinib. Tento rozdíl v zásahu cílových struktur je dán odlišností v chemické struktuře obou přípravků (3). Sunitinib je tak možno využít k léčbě neresekovatelného a/nebo metastatického maligního gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST) tam, kde došlo k selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance. Další indikací je léčba pokročilého a/nebo metastatického renálního karcinomu (mRCC) anebo léčba neresekovatelných nebo metastatických dobře diferencovaných pankreatických neuroendokrinních nádorů (pNET) s progresí onemocnění u dospělých pacientů (2, 4).

Farmakokinetika

Absorpce

Po perorálním podání sunitinibu jsou maximální koncentrace (C_{max}) pozorovány obecně mezi 6–12 hodinami (T_{max}) po podání. Jídlo nemá žádný vliv na biologickou dostupnost sunitinibu.

Distribuce

Během studií in vitro vazba látky sunitinib a jeho primárního aktivního metabolitu na lidské plazmatické proteiny byla v in vitro vzorcích 95 %, resp. 90 % bez zjevné závislosti na koncentraci. Distribuční objem (V_d) sunitinibu byl velký – 2230 l, což ukazuje na distribuci do tkání.

Metabolické interakce

In vitro počítané hodnoty inhibičních konstant (K_i) pro všechny zkoušené izoformy cytochromu CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 a CYP4A9/11) prokázaly, že sunitinib a jeho primární aktivní metabolit pravděpodobně neindukují klinicky významnou mírou metabolismus jiných aktivních látek, které mohou být metabolizovány těmito enzymy.

Biotransformace

Sunitinib je primárně metabolizován izofarmou cytochromu P450, CYP3A4, který vytváří

jeho primární aktivní metabolit desethyl-sunitinib, který je dále metabolizován stejným izoenzymem.

Eliminace

Exkrece je primárně stolicí (61 %) s renální eliminací nezměněné aktivní látky a metabolitů představující 16 % podané dávky. V metabolickém profilu představoval sunitinib a jeho primární aktivní metabolit 91,5 %, 86,4 % a 73,8 % radioaktivity v plazmě, moči a ve stolici. Nevýznamné metabolity byly identifikovány v moči a stolici, ale obecně nebyly nalezeny v plazmě. Celková perorální clearance (CL/F) byla 34–62 l/hod. Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl eliminační poločas sunitinibu a jeho primárního aktivního desethyl-metabolitu přibližně 40–60 hodin a 80–110 hodin.

Nežádoucí účinky

Kontraindikací je přecitlivělost na sunitinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které provázejí léčbu sunitinibem, jsou celkové symptomy (únava/astenie), gastrointestinální symptomy (průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, zvracení, anorexie), dermatologické nežádoucí účinky (dermatitida, kožní diskolorace, vlasová depigmentace) a myelosuprese (neutropenie, trombocytopenie). Jako závažné nežádoucí účinky, které se projeví v souvislosti s podáváním sunitinibu, byly popsány: plicní embolie, krvácení do tumoru, hypertenze, hepatitida a jaterní selhání, prodloužení QT intervalu, pokles ejekční frakce levé komory.

Lékové interakce

Vzhledem k tomu, že sunitinib je metabolizován cytochromem P450, CYP3A4, je vhodné se vyhnout současnému podání se silnými CYP3A4 induktory (daxamethazon, fenytoin, karbamazepin, třezalka tečkovaná) či inhibitory (azolová antimykotika, klarithromycin, grapefruitová šťáva), neboť plazmatické hladiny sunitinibu mohou být alterovány.

Zkušenosti s použitím sunitinibu u pediatrických pacientů

V rámci Pediatric Indication Pipeline (PIP) probíhají klinická hodnocení sunitinibu v různých onkologických indikacích u dětských pacientů (5, 6). V roce v roce 2011 bylo dokončeno

klinické hodnocení fáze I u dětských pacientů s refrakterními solidními nádory, kde byla maximální tolerovaná dávka stanovena na 15 mg/m²/den po dobu 28 dnů následovanou 14denní pauzou, která zakončuje celý 6týdenní cyklus (7). Předpokládá se schválení použití sunitinibu v pediatrii u GIST ve stejném algoritmu jako u dospělých pacientů, tedy po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance (8).

Existují kazuistická data o efektu sunitinibu v léčbě osteosarkomů u dětí (9).

Možnosti léčby osteosarkomu u dětských pacientů

Osteosarkom (OS) je nejčastější maligní nádor u dětí a dospívajících ve věku mezi 10.–20. rokem, často je spojován s růstovou akcelerací (četnost: 5,6 na 1 milion dětí do 15 roků věku/1 rok) (10). Jedná se o vysoce maligní nádor skeletu vycházející z mezenchymální tkáně, který je lokalizován nejčastěji v oblasti metafýzy nejrychleji rostoucích dlouhých kostí (femur, tibie, humerus) (11), výskyt v epifýze a diafýze kostí je však také možný. Onemocnění postihuje častěji chlapce než dívky. Zvýšené riziko výskytu OS je u pacientů s hereditárním retinoblastomem a syndromem Li-Fraumeni.

Prvním klinickým příznakem osteosarkomu je bolest lokalizovaná v místě postižení. Někdy se projevuje jako kloubní bolest s následným otokem a omezením hybnosti. Přibližně u 15 % pacientů je diagnostikován osteosarkom s primárně metastatickým postižením, nejčastěji plic, případně v jiných částech skeletu či v lymfatických uzlinách (11). Základním diagnostickým vyšetřením při podezření na osteosarkom je rentgenový snímek. Další zobrazovací metodou je CT nebo magnetická rezonance postižené oblasti, k vyloučení metastatické choroby se provádí scintigrafie skeletu a CT plic (12). Současná multimodální léčba sestává z předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie, druhou etapou je resekční nebo amputační zákrok, následovaný pooperační (adjuvantní) částí chemoterapie. Mezi nejčastěji používaná cytostatika, která dlouhodobě prokázala protinádorový účinek v léčbě osteosarkomu, patří cisplatin, doxorubicin, ifosfamid a vysokodávkovaný metotrexát (13, 14).

Pětiletého přežití dosahuje průměrně 60–70 % dětí, u pacientů diagnostikovaných s metastatickým onemocněním dosahuje 5letá

Obr. 1. Změna barvy kůže po léčbě sunitinibem



míra přežití jen 10–30 % (14). Jeden z důležitých prognostických znaků, který výrazně ovlivňuje přežití, je rozsah nekrotických změn v nádoru po ukončení neoadjuvantní chemoterapie. Za dobrou odpověď na neoadjuvantní léčbu se považuje více jak 90 % nekrotických nádorových buněk, naopak jako slabá odpověď na léčbu je hodnoceno, pokud je v resekovaném tumoru méně než 90 % nekrotických nádorových buněk (15).

Osteosarkom je málo citlivý k radioterapii. Proto se radioterapie používá paliativně u inoperabilních nádorů a to zejména pro analgetický účinek např. při osteosarkomu páneve s mnohoučetnou diseminací (16).

Účinnost imunoterapie se v léčbě osteosarkomu potvrdila při používání preparátu MEPACT® (mifamurtid neboli muramyl tripeptid fosfatidyl ethanolamin (MTP-PE). Přidání mifamurtidu k chemoterapii vede ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití u nově zjištěných lokalizovaných onemocnění ve věkové skupině dětí až mladých dospělých (17).

I další imunoterapie v léčbě osteosarkomů mají velmi slibný potenciál ovlivnit přežití a kva-

litu života pacientů s osteosarkomem. Tumor infiltrující lymfocyty a vybrané tumorové antigeny byly identifikovány jako klíčové prvky v patofyziologii osteosarkomu, a léčebné postupy, které je dovedou ovlivnit, mohou způsobit významný průlom v léčbě osteosarkomu (18).

U pacientů, u kterých je onemocnění rezistentní na současnou dostupnou léčbu, je třeba hledat nové léčebné přístupy za využití imunoterapie a cílené léčby („targeted therapy“). To se jeví jako potenciálně slibný terapeutický přístup, který by mohl zvýšit přežívání a zlepšit kvalitu života těchto pacientů (19).

Při využití přístupů personalizované medicíny je možnost v reálném čase stanovit molekulární profil nádoru pacienta a získaných poznatků využít při volbě cílené terapie osteosarkomu (20). Příkladem může být cílená léčba osteosarkomů inhibitory tyrozinkináz, kde volba inhibitoru vychází z molekulárně biologických profilů aktivity (fosforylace) kináz v nádoru pacienta: např. při průkazu aktivity (fosforylace) receptorů VEGF a PDGF ve tkáni nádoru je možné pomocí multikinázového inhibitoru sunitinibu inhibovat aktivační signální cesty VEGF a PDGF a ovlivnit tím nejen samotné přežívání buněk osteosarkomu, ale i inhibovat angiogenezi, která je nezbytná pro lokální progresi a další šíření nádoru (21).

Kazuistika

Sedmiletá dívka si v zimě roku 2012 stěžovala po dobu 3 týdnů na bolestivost stehna pravé nohy nad kolenem. Rodina vše dávala do souvislosti s pády při bruslení. Bolesti se však stupňovaly, byly i v noci. Postupně se objevil i otok distální třetiny stehna, dívka šetřila končetinu při běžných denních aktivitách a byla vyšetřena na spádové ortopedii. Na prostém rentgenovém snímku a posléze i na MRI distální třetiny stehna a kolene pravé nohy byl patrný rozsáhlý nádorový proces, který vedl k akutní biopsii a potvrzení histologické diagnózy high-grade osteosarkomu pravého distálního femuru s intraepifyzeální extenzí přes růstovou ploténku s měkkotkáňovou složkou. Staging onemocnění byl uzavřen jako lokálně pokročilé onemocnění, Enneking IIB. Na CT plic zjištěné mikronoduly s velikostí do 5 mm nesplňovaly diagnostická kritéria pro metastatickou chorobu.

Pacientka v **květnu 2012** zahájila neoadjuvantní indukční léčbu doxorubicinem, cispla-

tinou a vysokodávkovaným metotrexátem dle protokolu AOST0331 (22), následovanou operací v srpnu 2012, kdy byla provedena radikální resekce distálního femuru s náhradou kosti kompozitním homoštěpem z tibie. Histologické vyšetření potvrdilo dobrou odpověď na neoadjuvantní chemoterapii. V bioptickém vzorku bylo popsáno 95 % nekróz a radiální okraje byly min. 5 mm široké. Pacientka dále pokračovala v adjuvantní udržovací chemoterapii dle protokolu AOST0331. V **říjnu 2012** byl k léčbě přidán mifamurtid, jehož podávání bylo ukončeno v **dubnu 2013**.

V **dubnu 2014**, 2 roky a 1 měsíc od původní diagnózy, byl zjištěn metastatický relaps v oblasti proximální části levé tibie. Pacientka podstoupila biopsii. Histologie potvrdila metastázu osteosarkomu, zřetelně byly přítomny i známky angioinvasze. Na CT plic byly u pacientky popsány bilaterálně inoperabilní vícečetné metastázy.

V červnu 2014 byla zahájena 2. linie chemoterapie. Byl podáván ifosfamid a etoposid v kombinaci s kyselinou zolendronovou. Kontrolní CT plic prokázalo efekt parciální remise v plicích. V srpnu 2014 byla léčba na žádost rodičů přerušena a byla zahájena alternativní léčba mimo kliniku přípravkem Ukrain (23). V **září 2014** bylo provedeno kontrolní CT plic, které bohužel dokumentovalo masivní progresi plicních metastáz. Následovalo podání dalších dvou bloků konvenční chemoterapie ifosfamidu s etoposidem a kyselinou zolendronovou, díky kterým bylo možné dokumentovat parciální regresi plicních metastáz.

V **lednu 2015** zahájila pacientka 3. linii léčby. Vzhledem ke špatné orgánové toleranci (nephrotoxicitě) bloků ifosfamid/etoposid byla zahájena metronomická léčba celecoxibem, etoposidem, temozolomidem, fenofibátem, ergokalciferolem a pazopanibem dle protokolu COMBAT III. V **květnu 2015** bylo provedeno CT plic, scintigrafie skeletu a PET, na všech zobrazovacích vyšetřeních byla popsána pokračující parciální odpověď. Při dalším přezkoumání v **září 2015** byla bohužel na CT plic zjištěna progresse velikosti plicních metastáz a byla ukončena i léčba dle metronomického schématu COMBAT III.

V **říjnu 2015** pacientka zahájila 4. linii chemoterapie – 2 bloky vysokodávkového metotrexátu, při kterých však bylo možné dokumentovat jen minimální odpověď na léčbu jak v oblasti plic, tak i tumoru tibie levé nohy. Vzhledem k takto klinicky vyjádřené rezistenci ke kon-

Obr. 2. Navrácení původní barvy kůže

venční chemoterapii bylo provedeno vyšetření nádorové tkáně z doby relapsu onemocnění ke zjištění aktivace/fosforylace tyrozinkinázových receptorů a dle výsledků, kdy nejvyšší aktivita fosforylace byla pozorována u receptorů EGFR, VEGFR 1. 2. 3., PDGFR α , PDGFR β a M-CSFR, byla navržena léčba multikinázovým inhibitorem sunitinibem.

Pacientka zahájila léčbu sunitinibem **na konci roku 2015** v dávce 12,5 mg/den. S ohledem na dobrou toleranci byla pacientce po týdnů užívání dávka sunitibu navýšena na 25 mg/den. Při kontrole **na začátku roku 2016**, po 14 dnech užívání sunitinibu, pacientka udává, že od 3. dne po navýšení dávky se snížila bolestivost bérce levé nohy v oblasti progredujícího nádoru, ale rodiče poukázali na

změnu barvy kůže celého těla – (ze)žloutnutí – obličeje, trupu, zad i končetin (obr. 1). Z ostatní medikace měla dívka zavedenou léčbu cyklofosamid 25 mg denně, Vigantol 2 kapky denně, Kalium chloratum 3 x 1 tbl, tramadol 37,5 mg po 6 hodinách a paracetamol 500 mg 1–2x denně nebo ibuprofen 400 mg 1–2x denně. Podezření na ikterus bylo vyvráceno jednak podrobným klinickým vyšetřením (chybějícím zežloutnutím sklér, nepřítomným kraniokaudální gradient zežloutnutí), ale také biochemickým vyšetřením jaterních funkcí, kdy hodnoty ALT 0,31, AST 0,83, ALP 11,58 (vše μ kat/L), bilirubin 14,8 μ mol/L byly v mezích normy. Dále bylo provedeno ultrazvukové vyšetření, které potvrdilo normální velikost jater bez zvětšení, otoku či změn v echostruktuře jater. Bylo doporučeno pokračovat v léčbě sunitinibem ve stejné dávce 25 mg/den do další kontroly, pokud se nebude stav zhoršovat (zežloutnutí sklér, tmavá moč, svědění kůže, bolest břicha). Při dalších 4 kontrolách **v průběhu ledna 2016** trvá žlutý kolorit kůže, ale skléry jsou stále anikterické. V průběhu kontrol je provedeno fyzikální vyšetření orgánů – srdce, plíce bez patologických změn. Pacientka je bez lymfadenopatie, objektivně v dobrém stavu s excelentním PS (performance status) Lansky 80. Stěžuje si jen na vyšší únavnost. Z biochemických vyšetření

jsou hodnoty jaterních a ledvinných parametrů stále v mezích normy: bilirubin 11,2, ASL 0,34, AST 0,86, kreatinin 55, urea 2,6. Při kontrolní návštěvě na začátku února 2016 je již méně nápadný žlutý kolorit kůže, skléry jsou stále anikterické bez změn barvy (obr. 2).

Závěr

V SPC přípravku Sutent je v části Zvláštní upozornění a opatření při použití uvedeno, že změna barvy kůže, asi v důsledku žluté barvy sunitinibu maleátu, je velmi častým nežádoucím účinkem, který se vyskytuje přibližně u 30 % pacientů. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je poprvé zmíněn v českém písemnictví u dětského pacienta. Závěrem lze doporučit provádění diferenciální diagnostiky zežloutnutí kůže u pacientů léčených sunitinibem k rozlišení zežloutnutí v důsledku hepatálního poškození, které může být způsobené také tímto lékem.

Poděkování: Autorka PharmDr. Lenka Součková, Ph.D., byla při vzniku této práce podpořena jako mladý výzkumník z finančních zdrojů Lékařské fakulty Masarykovy Univerzity.

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal.

LITERATURA

1. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027192&tab=info> – staženo 16. 2. 2016.
2. SPC Sutent.
3. Brančíková D, Adámková Krákorová D. Lékové profily: Sunitinib. Remedica. 2008; 18(3): 187–193.
4. Petruželka L. Sunitinib v léčbě karcinomu ledviny. Remedica. 2007; 17(2): 211–215.
5. Rossig C, Juergens H, Berdel WE. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. Pediatric Hematology and Oncology. 2011; 28: 539–555.
6. Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, Morton CL, Kolb EA, Lock R, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. Pediatr. Blood Cancer. 2008; 51: 42–48. 10.1002/pbc.21535.
7. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. Clin Cancer Res. 2011; 17(15): 5113–5122.
8. Janeway KA, Albritton KH, Van De Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 767–771.
9. Mathilde Penel-Page Email author, Isabelle Ray-Coquard, Julie Larcade. Off-label use of targeted therapies in osteosarcomas: data from the French registry OUTC'S (Observatoire de l'Utilisation des Thérapies Ciblées dans les Sarcomes. BMC Cancer. 2015; 15: 854, DOI: 10.1186/s12885-015-1894-5.

10. Vander Griend RA. Osteosarcoma and its variants. Orthop. Clin. North Am. 1996; 27: 575–581.
11. Mottl H, Kruseova J, Schovance J. Osteosarkom: Současné možnosti diagnostiky a léčby. Onkologie. 2011; 5(2): 96–98.
12. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. Pediatr Blood Cancer. 2008; 51: 163–170.
13. Jaffe N, Patel SR, Benjamin RS. Chemotherapy in osteosarcoma. Basis for application and antagonism to implementation; early controversies surrounding its implementation. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1995; 9: 825–840.
14. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2007; 19: 41–34610.1097/CCO.0b013e328122d73f.
15. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Cancer. 1985; 56: 1515–1521.
16. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma study Group (COSS). J Clin Oncol. 2003; 21: 334–341.

17. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2008; 26: 633–638.
18. Mori K, Rédin F, Gouin F, Cherrier B, et al. Osteosarcoma: Current status of immunotherapy and future trends (Review). Oncology reports, 2006; 15(3): 693–700.
19. Wan J, Zhang X, Liu T, et al. Strategies and developments of immunotherapies in osteosarcoma (Review). Oncology Letters. 2016; 11(1): 511–520.
20. Subbiah V, Wagner MJ, McGuire MF, et al. Personalized comprehensive molecular profiling of high risk osteosarcoma: Implications and limitations for precision medicine. Oncotarget. 2015; 6(38): 40642–40654.
21. Sampson VB, Gorlick R, Kamara D. A Review of Targeted Therapies Evaluated by the Pediatric Preclinical Testing Program for Osteosarcoma. Front Oncol. 2013; 3: 132.
22. <file:///D:/Users/270934/Downloads/AOST0331-Phase%20III%20Randomized%20Study%20of%20Neoadjuvant%20Induction%20Therapy%20Comprising%20Doxorubicin,%20Cisplatin,%20and%20High-Dose%20Methotrexate.pdf> – staženo 22. 2. 2016.
23. <http://www.ukrain.ua/> – staženo 25. 2. 2016.

