

Klinická farmakologie a farmacie

2016

4

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

HLAVNÍ TÉMA

Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

Vyhodnocení účinnosti léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Lékové interakce antiepileptik.

Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky

Současný pohled na roli inhibitorů TNF α v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

KAZUISTIKY

Karcinom prsu chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Michal Prokeš, Petr Průša, Josef Suchopár, Ondřej Suchopár
Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

HLAVNÍ TÉMA

- 11** Rostislav Večeřa
Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu
- 14** Jaromír Bystroň, Beata Hutýrová
Vyhodnocení účinnosti léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 19** Blanka Kořístková, Milan Grundmann
Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky
- 24** Břetislav Lipový, Jakub Holoubek
Současný pohled na roli inhibitorů TNFα v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

KAZUISTIKY

- 28** Markéta Pospíšková, Milan Kohoutek
Karcinom prsu chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 30, 2016, číslo 4, 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 Květa, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, 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 Kořístková, 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 Štrnadová, 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 Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 77900 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 77900 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,
Charlese de Gaulla 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 rukopisu
není právní nárok.**

Vyhodnocení dotazů na lékové interakce v internetové poradně „Znám své léky“

Michal Prokeš¹, Petr Průša², Josef Suchopár¹, Ondřej Suchopár¹

¹DrugAgency, a. s., dříve Infopharm, a. s.

²Externí pracovník AIFP

Lékové interakce patří k hlavním rizikům farmakoterapie ve všech vyspělých zemích. Pacienti užívající větší počet léků mají někdy obavy, zda jimi užívané kombinace léků jsou bezpečné. Webová poradna provozovaná AIFP podává pacientům základní informace, zda příslušné kombinace léků jsou v zásadě bezpečné, nebo zda přináší určité riziko. Seznamy užívaných léků, které pacienti do poradny zaslali, byly zhodnoceny experty za pomoci elektronické Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s. Pacientům byly zaslány odpovědi a nalezené lékové interakce a duplicity léků byly uloženy do anonymní databáze dotazů. Z celkem 29 263 dotazů v 10 223 případech byla identifikována alespoň jedna klinicky významná léková interakce. Nejčastějšími interagujícími léky byly antiagregancia a antikoagulancia, léky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, NSA, kardiovaskulární léky a antidepresiva. Celkem bylo identifikováno 2 850 lékových duplicit. Informace z tohoto průzkumu mohou lékařům pomoci identifikovat nejčastější lékové interakce, aby si osvěžili znalosti, jak příslušné situace v každodenní praxi zvládat správným způsobem.

Klíčová slova: lékové interakce, léková poradna, lékové duplicity.

Evaluation of inquiries on drug-drug interactions in internet advisory center „I know my medicaments“

Drug interactions are one of the main risks of pharmacotherapy in all developed countries of the world. Patients using multiple medications are sometimes concerned with the safety of drug-drug combinations they use. Advisory web center „I know my medicaments“ was established by AIFP to give patients basic information, whether drug-drug combinations they use are fundamentally safe or whether some risk is present. The drug lists issued by patients to advisory center were evaluated by experts with the aid of electronic DrugAgency a. s. database of drug-drug interactions. Answers were sent back to patients, and the drug-drug interactions, as well as drug-drug duplicities, were put to anonymous query database. From 29 263 inquiries in 10 223 cases was at least one clinically relevant drug-drug interaction identified. The most common drug-drug interacting drugs were antiagregants and anticoagulants, agents acting on the renin-angiotensin system, NSAID, cardiovascular drugs and antidepressants. The number of duplicities was 2 825. Information from this survey may help physicians to identify common drug-drug interactions in our population to refresh their knowledge information how to handle these situations appropriately in everyday praxis.

Key words: drug-drug Interactions, internet advisory center, drug duplicities.

Zkratky:

AIFP – asociace inovativního farmaceutického průmyslu

ASA – kyselina acetylsalicylová

HCHT – hydrochlorothiazid

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc

PLI – potenciální léková interakce (souběžné podávání dvou nebo více léčivých přípravků, které spolu mohou způsobit lékovou interakci)

NSA – nesteroidní antirevmatika-antiflogistika

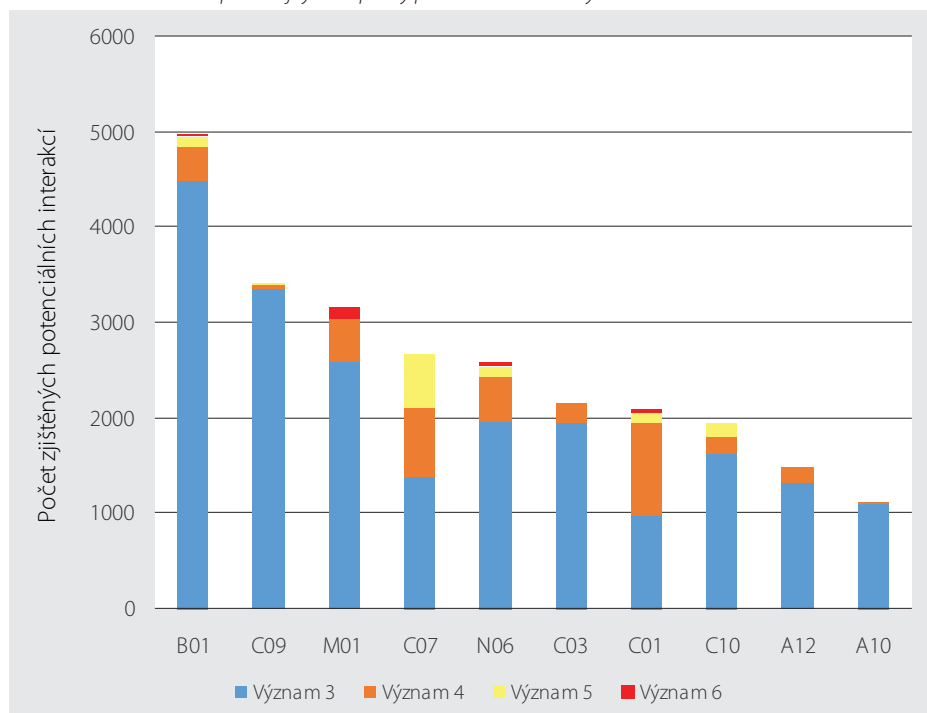
RAAS – renin-angiotenzinový systém

Úvod

Lékaři i farmaceuti, kteří se starají nejen o účinnost, ale též bezpečnost farmakoterapie svých pacientů, jsou dnes v nezáviděníhodné situaci. Počty předepisovaných léků a tedy i lékových kombinací narůstají, čímž roste i riziko

lékových interakce. Dokládá to práce Guthrie et al, 2015 (1), kteří u více než 300 000 dospělých obyvatel oblasti Tayside ve Skotsku zjišťovali počty léků, které občané této oblasti užívali v roce 1995 a v roce 2010. Zatímco podíl obyvatel užívajících alespoň jeden lék v uvedeném období vzrostl z 50,9 % pouze na 58,9 %, podíl obyvatel s 10 až 14 léky stoupl z 1,5 % na 4,7 % a podíl obyvatel s více než 15 léky z 0,2 % na 1,1 %. Počet pacientů

Graf 1. Deset ATC skupin s nejvyššími počty potenciálních lékových interakcí



s klinicky závažnou potenciální lékovou interakcí (PLI) v letech 1995 až 2010 vzrostl z 5,8% na 13,1 %, což znamená, že v roce 2010 bylo v Tayside vystaveno riziku alespoň jediné klinicky závažné interakce celkem 40 689 pacientů. Lze předpokládat, že podobný trend existuje ve všech vyspělých zemích včetně ČR. Problém bezpečnosti terapie začínají vnímat i pacienti a jejich pečovatelé, SÚKL na svých webových stránkách pro pacienty v roce 2013 zveřejnil základní informaci o lékových interakcích pro laiky (2). Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) začala v roce 2014 na svých webových stránkách (3) provozovat on-line poradnu Znáám své léky. Každý člověk se může bezplatně prostřednictvím webové stránky dotázat, zda léky, které užívá, spolu neinteragují nebo jestli neužívá dva či více léků se stejnou účinnou látkou (duplicity, multiplicity). Odpověď vypracovávají vybraní odborníci za pomoci elektronické publikace Kontrolní modul lékových interakcí DrugAgency, a.s., dříve Infopharm (4). Toto sdělení přináší informace, kolik jakých interakcí a duplicit bylo nalezeno v dotazech odeslaných do poradny Znáám své léky od vzniku poradny od července 2014 až do 31. ledna 2016. Tyto údaje mohou lékařům i farmaceutům napovědět, s jakým PLI se ve své praxi mohou nejčastěji setkat, aby je včas rozeznali a připravili se takové situace řešit. Pokud byly v rámci určitého dotazu zjištěny lékové interakce významu 3 nebo 4, bylo tazatelům kromě jiného sděleno, že přínosy takové kombinace jsou

pro ně zřejmě silnější než případná rizika a vždy bylo doporučeno, aby pacienti sami jednotlivé interagující léky nevysazovali, ale aby se vždy poradili se svým ošetřujícím lékařem.

Metodika

Výběr lékových interakcí

Pro vyhodnocení byla použita databáze lékových interakcí INFOPHARM, a.s., třídění bylo převzato z uvedeného programu a je následující:

Číslo	Celkové hodnocení významu lékové interakce
0	k lékové interakci nedochází
1	změny velmi malého rozsahu, klinicky nevýznamné
2	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nutno upravit čas podávání
3	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
4	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
5	velmi závažné změny, je třeba individuálně zvážit přínos/riziko, zpravidla je výhodnější jeden z léků nepodávat
6	výrobce považuje kombinaci za kontraindikovanou

Sledovány byly pouze ty interakce, které jsou potenciálně klinicky významné, tedy

s významem 3 a více. Interakcí se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou interagujících léků v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel.

Sběr a vyhodnocení dat

Pracovníci poradny jednotlivé dotazy průběžně evidují v jednoduché tabulce. O tazateli neexistují žádné informace kromě e-mailu, na který se odpověď na dotaz zasílá. Tazatelé uvádí názvy léčivých přípravků, pracovník poradny k těmto přiřadí kód ATC skupiny s plným rozlišením na 7 pozic. V rámci konkrétního dotazu se zaznamenávají interakce jednotlivých léků s významem 3 a více a duplicity. Duplicitou se v tomto materiálu rozumí výskyt dvou léků, které obsahují tutéž léčivou látku nebo příbuznou léčivou látku, v seznamu léků, na které se dotázal jeden tazatel. Naše práce vychází z údajů uvedených v této evidenci. Pro vytváření statistik a grafů byl použit program Excel (Microsoft Office 2016).

Výsledky

Souhrnné statistické vyhodnocení

Od 1. července 2014 do 31. ledna 2016 bylo zodpovězeno 29 263 dotazů, přičemž u 10 223 dotazů byla zjištěna alespoň jedna klinicky významná PLI, což činí 34,9% na jeden dotaz. Dále bylo nalezeno 2 825 duplicit, což činí 9,7% na jeden dotaz. Tabulka 1 uvádí počty interakcí podle jejich celkového významu a počty jednotlivých duplicit. V rámci jednoho dotazu byla nezářídka zjištěna více než jedna PLI a/nebo duplicita.

Tab. 1. Počty interakcí podle celkového významu a duplicit

význam 3	13 509
význam 4	2 242
význam 5	384
význam 6	210
počty duplicit	3 296

V dalším šetření bylo zjišťováno, jakých lékových skupin se zaznamenané PLI týkají, což je důležité pro předepisující lékaře, na které lékové skupiny je třeba se zaměřit.

Lékové interakce

Graf 1 ukazuje, že nejčastěji interagující léčiva patří do následujících skupin: antikoagulan-

Tab. 2. Deset nejčastějších lékových interakcí

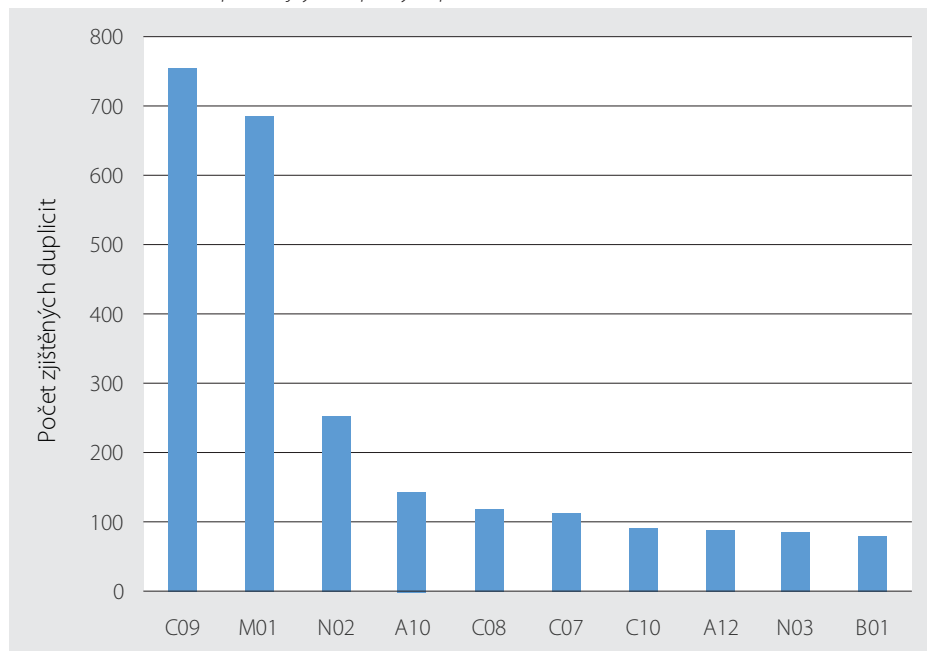
Počet	ATC	Interakce	Význam	Důsledek
334	M01AE01-B01AC06	ibuprofen-ASA	3	zvýšení rizika krvácení zejména z GIT
308	C02AC06-C07AB02	rilmidenin-metoprolol	5	možnost zhoršení srdečního selhání (ale pokud pacient nemá srdeční selhání, není třeba přijímat žádná opatření)
293	B01AC04-B01AC06	klopidogrel-ASA	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-A10BA02	warfarin-metformin	3	možnost zvýšení rizika krvácení
286	B01AA03-H03AA01	warfarin-levothyroxin	3	možnost určitého zvýšení rizika krvácení (ale nejde zpravidla o věc zásadního významu)
240	B01AA03-C01BC03	warfarin-propafenon	3	zvýšení rizika krvácení
228	B01AA03-C01BD01	warfarin-amiodaron	4	zvýšení rizika krvácení
202	C01BC03-C07AB02	propafenon-metoprolol	4	zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu
201	C08CA01-C10AA01	amlodipin-simvastatin	4	zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu
200	B01AC06-N06AB06	ASA-sertralin	3	potenciace antiagregačního účinku – zvýšení rizika krvácení

Tab. 3. Deset léčiv s nejčastější kontraindikovanou lékovou interakcí

Počet	ATC	Látka	Interagující léky a důsledek interakce
92	M01AX17	nimesulid	potenciace hepatotoxického účinku: diklofenak, methotrexát, amiodaron, leflunomid, a další
42	M01AB05	diklofenak	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
40	C01BD01	amiodaron	prodloužení QT: citalopram, escitalopram, sotalol, domperidon (n = 31); potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid (n = 9)
34	L01BA01 nebo L04AX03	methotrexát	potenciace hepatotoxického účinku: nimesulid
26	N06AB04	citalopram	prodloužení QT: amiodaron, sotalol, amisulprid, escitalopram, levomepromazin (n = 24), serotoninový syndrom: moklobemid (n = 2)
11	N06AB10	escitalopram	potenciace hepatotoxického účinku: amiodaron (n = 7), prodloužení QT: citalopram, serotoninový syndrom: moklobemid
8	B01AE07	dabigatran	snížení účinku D: karbamazepin (n = 3), fenytoin (2), zvýšení konc. D: dronedaron (n = 3)
6	C10AA01	simvastatin	zvýšení účinku S: klarithromycin, cyklosporin, itrakonazol
6	J01FA09	klarithromycin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 5), domperidon – prodloužení QT (n = 1)
6	L04AD01	cyklosporin	zvýšení PK* simvastatinu (n = 2), rosuvastatinu (n = 2) a lerkandipinu (n = 2)

Vysvětlivky: PK* – plazmatické koncentrace

Graf. 2. Deset ATC skupin s nejvyššími počty duplicit



cia nebo antitrombotika (B01), léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, tedy RAAS (C09), protizánětlivá a protirevmatická léčiva (M01), beta-blokátory (C07), psychoanaleptika (N06), diuretika (C03), kardiaka (C01), hypolipidemika (C10), minerální doplňky (A12) a antidiabetika (A10). Při

interpretaci těchto a dále zmiňovaných zjištění je třeba pamatovat na to, že jedna PLI bývá ve statistikách zmíněna dvakrát: Například interakce diuretika s léky ovlivňujícími RAAS s diuretiky je jednou započtena do interakcí RAAS a podruhé do interakcí diuretik.

V tabulce 2 uvádíme deset lékových interakcí, které byly nejčastěji zjišťovány, a v tabulce 3 je uvedeno deset nejčastějších kontraindikovaných interakcí.

Duplicity

Graf 2 (viz níže) ukazuje, že nejčastěji podávané duplicity náleží do skupiny léčiv ovlivňujících RAAS (C09), dále do protizánětlivých a protirevmatických léčiv neboli NSA (M01), analgetik (N02), antidiabetik (A10), blokátorů kalciových kanálů (C08), beta-blokátorů (C07), hypolipidemik (C10), minerálních doplňků (A12), antiepileptik (N03) a antikoagulantů nebo antitrombotik (B01). Tabulka 4 ukazuje deset nejčastějších duplicit na 4. úrovni ATC kódů.

Rozbor lékových interakcí jednotlivých lékových skupin

Do tohoto rozboru bylo zařazeno osm lékových skupin s nejvyšší četností lékových interakcí (viz graf 1), přičemž v každé skupině uvádíme podrobnosti léčivých látek s nejvyšší četností PLI. Tímto způsobem byly identifikovány nečastější problémy, které se v klinické praxi vyskytují.

Tab. 4. Deset nejčastějších duplicit

Pořadí	ATC	Popis	Počet
1	C09CA, C09DA	antagonisté angiotenzinu II samotní a v kombinaci	353
2	C09AA, C09BA	ACE-inhibitory samotné a v kombinaci	178
3	M01AE, M01AX	NSA – deriváty kys. propionové a jiná NSA	164
4	M01AB, M01AE	NSA – deriváty kys. octové a propionové	160
5	M01AE	NSA – deriváty kys. propionové	107
6	N02BE	analgetika – anilidy, nejčastěji paracetamol	90
7	H03AA	hormony štítné žlázy	74
8	N02AX	tramadol	72
9	A02BC	inhibitory protonové pumpy	68
10	C10AA	statiny	68

B01 Antikoagulancia a antitrombotika

Kyselina acetylsalicylová (ASA):

2 152 interakcí

Nejčastější PLI byly kombinace s NSA (ibuprofen a klopido-grel), s antidepresivy typu SSRI, ojediněle s warfarinem. Při podávání uvedených kombinací dochází ke zvýšení rizika krvácivé příhody. V určitých indikacích je podávání ASA s klopido-grelem nebo s warfarinem pro pacienty přínosné.

Warfarin: 2 093 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s levothyroxinem, metforminem, propafenonem, amiodaronem, rosuvastatinem a simvastatinem, vždy se jedná o zvýšení rizika krvácivé příhody. V řadě případů je přínos kombinace léčiv vyšší než riziko, jako např. kombinace warfarinu s amiodaronem. Při započítání podávání amiodaronu pacientovi, který užívá warfarin, je třeba dávku warfarinu znovu pečlivě vytitrovat. Nejméně nebezpečná je interakce s levothyroxinem. Další interakce zvyšující riziko krvácivé příhody byly zaznamenány např. při kombinaci warfarinu s NSA.

Klopido-grel: 588 interakcí

Nejčastější PLI byly zjištěny s ASA (viz výše) a s antidepresivy SSRI, což zvyšuje riziko krvácivé příhody. Bylo zjištěno 94 interakcí s omeprazolem, 6 s rabeprazolem a 4 s lansoprazolem. Zejména pro omeprazol a lansoprazol platí, že snižují účinek klopido-grelu prostřednictvím inhibice CYP2C19, což zabraňuje tvorbě aktivního metabolitu klopido-grelu. Proto se doporučuje raději podávat pantoprazol, pokud je současné podávání PPI indikováno.

Dabigatran: 92 interakcí

Nejčastější PLI byla zjištěna s amiodaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabi-

gatronu průměrně o 60 %. U rizikových pacientů výrobce doporučuje snížit dávku dabigatronu. Podobně riziko krvácivosti zvyšuje ASA (10 případů), verapamil (6 případů) a sertralin (4 případy). Z kontraindikovaných interakcí bylo zaznamenáno pět případů podávání dabigatronu s karbamazepinem a fenytoinem, které snižují účinek dabigatronu, a tři případy podávání dabigatronu s dronedaronem, který zvyšuje plazmatické koncentrace dabigatronu a tedy i riziko vzniku krvácivé příhody.

C09 léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (RAAS)

Podávání těchto léčiv s sebou nese riziko vzniku hyperkalémie, které bývá zvýšeno při současném podávání jiných léčiv, která zvyšují kalémii.

Nejvyšší počty interakcí byly zaznamenány u ramiprilu, perindoprilu a losartanu, a to celkem 1 364. Z toho u 472 interakcí se jednalo o současné podávání uvedených léků RAAS s přípravkem obsahujícím fixní kombinaci dvou diuretik obsahujících HCHT nebo chlortalidon a kalium šetřícího diuretika. Je třeba upozornit, že současné podávání hydrochlorothiazidu nebo jiných saluretik, která působí ztráty kalia močí, vznik hyperkalémie nevylučují, proto se i v takovém případě doporučuje sledovat kalémii a případně i plazmatické koncentrace kreatininu. Další 426 interakcí spočívalo v současném podávání s antagonisty aldosteronu, tedy se spironolaktonem nebo eplerenonem. Tak jako u výše zmíněné interakce bývá současné podávání obou léků pro pacienty přínosné, ovšem za podmínek, že je kalémie pečlivě sledována. Dále bylo zaznamenáno 230 případů současného podávání KCl spolu s uvedenými třemi léky RAAS, což mohlo být odůvodněno tím, že pacient měl přes podávání léků RAAS hypokalémii. V opačném případě by se jednalo o velmi rizikovou kombinaci.

Perindopril a amlodipin (fixní kombinace): 263 lékových interakcí

Nejčastěji byla tato interakce předepsána s fixní kombinací HCHT a kalium šetřících diuretik (54 případů), nebo se spironolaktonem nebo eplerenonem (41 případů), nebo s KCl (34 případů). Kombinace se simvastatinem byla zjištěna ve 41 případech: Amlodipin zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu, dávka simvastatinu nesmí překročit 20 mg denně.

Trandolapril a verapamil (fixní kombinace): 193 lékových interakcí

Podávání s fixní kombinací HCHT nebo chlortalidonem a kalium šetřících diuretik: 30 případů, kombinace s KCl 6 případů. Čtyřikrát bylo zaznamenáno současné podávání s metoprololem, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu a k potenciaci bradykardie a hypotenze. Proto je třeba takové pacienty pečlivě sledovat a poučit. U všech výše zmíněných léků RAAS byly zaznamenány kombinace s NSA nebo ASA (viz níže).

M01 protizánětlivá a protirevmatická léčiva (NSA)

Ve sledovaných lékových interakcích NSA byl nejčastěji zastoupen ibuprofen (1 254 případů), diklofenak (698 případů), nimesulid (518 případů), meloxicam (406 případů) a indomethacin (70 případů). Nejčastější interakcí bylo současné podávání s kyselinou acetylsalicylovou v anti-gregačních dávkách (752 případů), kdy dochází ke zvýšenému riziku krvácení. NSA snižují účinnost antihypertenziv a diuretik, současné podávání bylo zjištěno v 544 případech. U některých pacientů může být snížení účinnosti antihypertenziv klinicky významné. Podávání NSA s léky RAAS zvyšuje riziko akutního renálního selhání, v tomto vybraném vzorku lékových interakcí k takové kombinaci došlo u 150 případů. Riziko krvácení z GIT, které mohou NSA způsobit, je výrazně potencionováno současným podáváním antidepresiv typu SSRI, u pěti výše uvedených NSA bylo zjištěno 396 takových případů. Za velmi významné je třeba považovat současné podávání NSA s potenciálně hepatotoxickým účinkem s nimesulidem, který nesmí být podáván s jinými, potenciálně hepatotoxickými léky. V tomto případě se jedná zároveň o duplicitní podání léku s podobným mechanismem účinku, před kterým varuje každý výrobce NSA.

Současné podávání nimesulidu s diklofenakem bylo zaznamenáno 42krát a s indomethacinem 1krát, takové kombinace jsou kontraindikované.

C07 beta-blokátory

Ve sledovaných lékových interakcích beta-blokátorů (BB) byl nejčastěji zastoupen metoprolol (1 446 případů), bisoprolol (667 případů), nebivolol (140 případů), karvedilol (101 případů) a betaxolol (92 případů). Všechny tyto BB jsou substráty CYP2D6 a proto inhibitory CYP2D6, jako jsou například antiarytmika dronedaron, amiodaron a propafenon, antidepresiva paroxetin, fluoxetin a fluvoxamin, zvyšují plazmatické koncentrace těchto BB. Při kombinaci BB s antiarytmiky navíc může dojít k potenciaci bradykardizujících účinků obou léků a zřejmě i ke snížení stažlivosti myokardu. Takových interakcí bylo v takto získaném vzorku nalezeno 774 případů. V některých případech činí nárůst plazmatických koncentrací betablokátoru pouze na dvojnásobek (metoprolol-escitalopram, 131 případů, metoprolol-amiodaron, 171 případů), v jiných případech až trojnásobek (metoprolol-propafenon, 182 případů, metoprolol-paroxetin, 14 případů). I když se jedná o interakce klinicky závažné a výrobci zpravidla takové kombinace nedoporučují, u vybraných, pečlivě sledovaných pacientů může převážet prospěch nad rizikem. Podobně zvyšuje plazmatické koncentrace zmíněných BB mirabegron (blokátor beta-3 adrenergických receptorů, 14 případů). Podobně dochází k potenciaci nežádoucích účinků BB verapamilem (12 případů) nebo rilmenidinem (553 případů), aniž by tyto léky měnily plazmatické koncentrace BB.

Určité riziko mohou přinést BB pacientům s astmatem nebo CHOPN, kteří užívají beta-2 mimetika. U karvedilolu (neselektivní BB) by bylo riziko významné, avšak takové kombinace zaznamenány nebyly. U pacientů s CHOPN lze předpokládat toleranci selektivních BB, pokud není reverzibilní složka obstrukce dýchacích cest zřetelně vyjádřena. Zaznamenali jsme kombinaci metoprololu s formoterolem (43 případů), kde formoterol je dlouhodobě působící beta-2 mimetikum, a nebivololu se salbutamolem (5 případů), který je krátkodobě působícím beta-2 mimetikem a jehož podávání by mohlo signalizovat záchvaty dušnosti, kdy by bylo vhodné indikaci BB přezkoumat. Podobnou signální hodnotu může mít podávání teofylinu s bisoprololem (86 případů).

Ve zkoumaném vzorku jsme zaznamenali 334 kombinací BB s inzulinem. Dříve užívané neselektivní BB klinicky významně prohlubovaly hypoglykémii a prodlužovaly její trvání. Výrobci BB upozorňují, že tyto léky mohou do jisté míry maskovat hypoglykémii, takže pacient nemůže včas provést potřebná opatření k odvrácení těžší hypoglykémie. Klinický význam interakcí inzulinu se selektivními BB není jasný. Pokud je BB indikován (např. u chronické ICHS), přináší pacientovi jeho kombinace s inzulinem zřetelný prospěch.

N06 psychoanaleptika

Ve sledovaných lékových interakcích psychoanaleptik byly nejčastěji zastoupeny PLI nejčastěji podávaných antidepresiv ze skupiny SSRI, a to sertralin (752 případů), citalopram (657 případů), escitalopram (584 případů), paroxetin (163 případů) a fluoxetin (94 případů). Fluoxetin a paroxetin jsou silnými inhibitory CYP2D6, sertralin je středně silný inhibitor CYP2D6. Inhibicí CYP2D6 tato SSRI zvyšují plazmatické koncentrace substrátů CYP2D6, jako jsou například metoprolol, bisoprolol, nebivolol, karvedilol a betaxolol (viz výše). Celkem bylo zjištěno 176 takových interakcí. Escitalopram je slabým inhibitorem CYP2D6 a zvyšuje plazmatické koncentrace metoprololu o 41 % (131 případů). Všechna antidepresiva SSRI zvyšují četnost krvácení z GIT způsobených NSA (378 případů souběžného podávání takových léčiv) a krvácivých příhod při současném podávání antiagregancií ASA nebo klopidoogrelu (676 případů). Souběžné podávání SSRI a zolpidemu může u některých pacientů vyvolat halucinace (91 případů souběžného podávání). Souběžné podávání SSRI a tramadolu vede ke zvýšení plazmatických koncentrací tramadolu a dále může dojít ke vzniku serotoninového syndromu (58 případů souběžného podávání), dále bylo zaznamenáno 58 dalších případů podávání SSRI s jinými serotoninergními léčivy (např. moklobemid, selegilin, venlafaxin).

Bylo zjištěno 42 případů souběžného podávání léků, které prodlužují interval QT a mohou způsobit potenciálně fatální komorovou arytmiu torsade de pointes. Jednalo se o kombinaci citalopramu s amiodaronem (n = 16), se sotalolem (n = 4), sulpiridem (n = 5), s amisulpridem (n = 5), quetiapinem (n = 3) nebo o kombinaci escitalopramu s amiodaronem (n = 9). Bylo by zajímavé zjistit, u kolika z těchto případů by-

la provedena kontrola mineralogramu a EKG před a po nasazení takové kombinace, jak je doporučeno.

C03 diuretika

Ve sledovaných lékových interakcích diuretik byly nejčastěji zastoupeny PLI spironolaktonu (997 případů), fixní kombinace HCHT a kalium šetřících diuretik (675 případů), furosemidu (276 případů), fixní kombinace chlortalidonu a kalium šetřících diuretik (138 případů) a eplerenonu (33 případů), viz výše. Amiodaron zvyšuje plazmatické koncentrace eplerenonu o 100–200 % (7 zjištěných případů), výrobce doporučuje nepřekročit dávku eplerenonu 25 mg denně, i v těchto případech je třeba pečlivě sledovat kalémii. Bylo zjištěno 7 takových případů současného podávání obou léčiv.

Furosemid podávaný spolu s NSA může u citlivých jedinců přispět ke vzniku renálního selhání, bylo zjištěno 218 případů souběžného podávání obou léčiv.

C01 kardiaka

Ve sledovaných lékových interakcích kardiak (ATC skupina C01) byly nejčastěji zastoupeny PLI amiodaronu (1 212 případů), propafenonu (667 případů), digoxinu (211 případů), glycerol trinitratu (98 případů) a dronedaronu (10 případů).

Amiodaron

Amiodaron je inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4, proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů: warfarinu (234 případů), simvastatinu (45 případů) a poněkud menší měrou i atorvastatinu (184 případů), metoprololu (177 případů), bisoprololu (95 případů), dabigatranu (32 případů), teofylinu (32 případů), eplerenonu (7 případů), a myorelaxancia tizanidinu (2 případy). Amiodaron inhibicí glykoproteinu P zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (33 případů), doporučuje se snížit dávky digoxinu o jednu třetinu až polovinu a pacienta pečlivě monitorovat. Amiodaron je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek verapamilu (11 případů) a výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu a bisoprololu. Amiodaron je antiarytmikum III. třídy a prodlužuje QT interval, jeho podávání s dalšími léky prodlužujícími QT interval zvyšuje riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes. Z tohoto důvodu je kontraindiková-

né jeho podávání s citalopramem (16 případů), escitalopramem (9 případů) a sotalolu (1 případ). Podobně je riziková kombinace amiodaronu s trazodonem (9 případů). Z důvodů zvýšení arytmogenity je riziková i kombinace amiodaronu s propafenonem (4 případy), jeden z výrobců propafenonu takové podávání považuje za kontraindikované. Amiodaron je potenciálně hepatotoxický, proto je kontraindikované jeho podávání s nimesulidem, který je též potenciálně hepatotoxický (9 případů). Při kombinaci s rosuvastatinem zřejmě u některých pacientů může též dojít k elevaci jaterních transamináz (62 případů). Amiodaron může přispět k rozvoji hypotyreózy jednak obsahem jódu v molekule amiodaronu, a zřejmě i jiným, specifickým působením. Výrobce amiodaronu považuje jeho podávání u poruch štítné žlázy za kontraindikované, avšak u řady pacientů se jedná o jedinou možnost léčby a proto taková kombinace bývá podávána při pečlivém sledování pacienta. Ve zkoumaném vzorku byla kombinace amiodaronu s levothyroxinem zjištěna u 36 případů.

Propafenon

Propafenon je inhibitor CYP1A2, CYP2D6 a proto zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů těchto isoenzymů, jako je tizanidin (1 případ), metoprolol (202 případů), bisoprolol (114 případů), nebivolol (16 případů) a karvedilol (9 případů) a také teofylin (17 případů) a venlafaxin (3 případy). Inhibicí P-glykoproteinu zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu (22 případů).

Propafenon též ne zcela jasným způsobem zvyšuje plazmatické koncentrace warfarinu a prodlužuje protrombinový čas (239 případů). Vzácně může dojít k vzájemnému zvýšení expozice propafenonu a citalopramu, jsou-li podávány současně (23 případů). Zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu je zřejmě způsobeno inhibicí P-glykoproteinů způsobené současně podávaným propafenonem (22 případů). Propafenon je antiarytmikum a potencuje bradykardizující účinek výše zmíněných beta-blokátorů metoprololu, bisoprololu, nebivololu a karvedilolu.

Digoxin

Digoxin je substrát P-glykoproteinu, proto jeho plazmatické koncentrace zvyšuje jeho podávání s inhibitory P-glykoproteinu, jako je propafenon (viz výše), karvedilol (33 případů),

amiodaron (33 případů), verapamil (30 případů), propafenon (22 případů), klarithromycin (1 případ) a v mírnější podobě i nebivolol (16 případů).

C10 hypolipidemika

Ve sledovaných lékových interakcích hypolipidemik byly nejčastěji zastoupeny interakce atorvastatinu (711 případů), simvastatinu (533 případů), rosuvastatinu (301 případů), fenofibrátu (194 případů) a ezetimibu (99 případů). Tyto počty vypovídají spíše o frekvenci předepisování uvedených léků než o rizicích lékových interakcí jednotlivých léčivých látek.

Atorvastatin a simvastatin

Atorvastatin a simvastatin jsou substráty CYP3A4, jejich plazmatické koncentrace jsou zvyšovány inhibitory CYP3A4, přičemž koncentrace simvastatinu jsou zvyšovány výrazněji než koncentrace atorvastatinu. Současné podávání simvastatinu s klarithromycinem (3 případy), cyklosporinem (2 případy) a itraconazolem (1 případ) je kontraindikované, kdežto podávání těchto léčiv s atorvastatinem doslova kontraindikované není, „pouze“ je nelze doporučit u klarithromycinu (11 případů) ani u cyklosporinu (11 případů) a ani u itraconazolu (1 případ). Z podobných důvodů je třeba opatrnosti i při současném podávání atorvastatinu s flukonazolem (2 případy). Současné podávání amiodaronu, který je inhibitorem CYP3A4, se simvastatinem (47 případů) i atorvastatinem (168 případů) možné je, ale pacienta je třeba pečlivě monitorovat, maximální dávky simvastatinu při takové kombinaci činí 20 mg. Podobně je třeba postupovat při podávání verapamilu (229/43 případů) a diltiazemu (se simvastatinem 5 případů), i zde činí maximální denní dávky simvastatinu 20 mg, respektive 40 mg (v USA pouze 10 mg). Amlodipin, který je inhibitorem CYP3A4, zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu zhruba o polovinu (267 případů), výrobce simvastatinu uvádí, že při takové kombinaci maximální dávka simvastatinu činí 20 mg denně. S atorvastatinem amlodipin neinteraguje.

Interakce simvastatinu s warfarinem (117 případů) je pozoruhodná tím, že simvastatin zvyšuje účinek warfarinu pouze u pacientů, kteří mají alespoň jednu alelu CYP2C9*3: Při výskytu jedné takové alely bylo třeba snížit dávky warfarinu o 25 % a při výskytu dvou takových alel o 43 %, kdežto u pacientů bez této alely nebylo

zapotřebí měnit dávky warfarinu v souvislosti s nasazením simvastatinu. Frekvence výskytu alespoň jedné alely v naší populaci je 14 %, lze tedy spekulovat, že u 16 pacientů bylo třeba dávky warfarinu znovu vytitrovat (pokud byl nejprve nasazen warfarin a poté simvastatin). V jedné klinické studii nebyl zjištěn vliv atorvastatinu na účinek warfarinu, ale v populační studii v USA bylo prokázáno, že nasazení atorvastatinu zvýšilo riziko krvácení z GIT 1,39krát.

Fenytin je induktorem CYP3A4, tímto mechanismem snižuje plazmatické koncentrace atorvastatinu (6 případů) zhruba o polovinu. Sitagliptin podávaný současně se simvastatinem (16 případů) zřejmě zvyšuje riziko rhabdomyolýzy, pacienty je třeba pečlivě sledovat.

Interakce atorvastatinu a simvastatinu s ezetimibem a fenofibrátem je popsána níže.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je metabolizován na CYP2C9, avšak klinicky nevýznamně, neboť 90 % rosuvastatinu se vylučuje v nezměněné formě. Vliv na biologickou dostupnost rosuvastatinu však mají přenašeče OATP1B1 a OATP1B3, respektive inhibitory těchto přenašečů. Kyselina ursodeoxycholová inhibicí OATP1B1 zvyšuje plazmatické koncentrace rosuvastatinu zhruba o 60 % (9 případů) a cyklosporin dokonce o 578 % (2 případy), proto je současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu kontraindikované. Rosuvastatin může zvýšit účinnost warfarinu (198 případů), přesný mechanismus interakce dosud není znám. Při kombinaci s rosuvastatinem amiodaron zřejmě u některých pacientů může způsobit elevaci jaterních transamináz (62 případů).

Fenofibrát

Fenofibrát může u některých pacientů léčebných warfarinem zvýšit účinnost warfarinu (107 případů), proto je třeba při zahajování nebo při ukončování takové léčby INR pečlivě sledovat. Při současném podávání fenofibrátu se simvastatinem (9 případů), s lovastatinem (2 případy), atorvastatinem (42 případů) nebo rosuvastatinem (28 případů) je třeba opatrnosti, někteří výrobci většiny statinů doporučují vyvarovat se maximálních dávek statinů při kombinaci s fibráty. Někteří pacienti však mají z takové kombinace zřetelný prospěch, například pacienti s metabolickým syndromem. Fenofibrát při podávání

s glibenklamidem (2 případy) zvyšuje riziko hypoglykémie.

Ezetimib

Ezetimib zvyšuje účinnost statinů včetně atorvastatinu (97 případů), zřejmě však dochází k vyššímu výskytu rhabdomyolýz, pacienty je třeba sledovat.

Diskuse

V zahraničí byla publikována řada studií, ve kterých byla zjišťována frekvence předepisování lékových interakcí, přičemž informace byly čerpány z administrativních databází zdravotních pojišťoven nebo podobných organizací. Guédon-Moreau et al, 2004 (5) provedli průzkum nad databází tří největších francouzských zdravotních pojišťoven u cca 4 milionů občanů departmentů Nord a Pas de Calais za účelem zjištění výskytu kontraindikovaných PLI. Bylo identifikováno 1 754 375 pacientů, u kterých byl ve sledovaném období 1. ledna až 31. března 1999 nalezen předpis alespoň jednoho léku, celkem bylo předepsáno 5 358 374 léků. Seznam kontraindikovaných PLI byl převzat ze softwarové publikace VIDAL. Kritériem současné medikace dvěma léky byl předpis obou přípravků v týž den. Absolutně kontraindikované PLI byly zjištěny u 8 030 pacientů (0,15 %) a relativně kontraindikované u 14 390 receptů (0,28 %). Z absolutně kontraindikovaných PLI se u poloviny jednalo o riziko prodloužení intervalu QT a tedy smrtící arytmie (54 %), další třetinu tvořila PLI mezi dopaminergními agonisty (antiparkinsonika) a antagonisty dopaminu (antipsychotika). Curtis et al, 2003 (6) zjišťovali četnost PLI u léků, které prodlužují interval QT a tedy zvyšují riziko smrtelné srdeční arytmie, přičemž toto riziko významně stoupá v případě, že jsou podány současně. Celkem byly shromážděny údaje o 4 825 345 klientech ze všech států USA ve věku 18–100 let. Hodnoceným obdobím byl rok 1999. U 1 097 772 klientů byla identifikována preskripce alespoň jednoho léku prodlužujícího interval QT, z nichž u 103 119 pacientů bylo nalezeno současné podávání dvou interagujících léků po dobu alespoň 7 dnů (tedy 2,1 % ze všech pacientů, respektive 9,4 % z pacientů užívajících alespoň jeden lék). Ve studii autorů Tragni et al, 2013 (7) v italských regionech s celkem 2,1 milionu obyvatel byl sledován výskyt 27 vybraných lékových interakcí, které tým expertů považoval

Tab. 5. Deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ (Prokeš et al, 2005) během sledovaného období tří let (Prokeš 2005 ČR)

Léčivo 1	Léčivo 2	Počet	Riziko
diltiazem	simvastatin	1170	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
simvastatin	klarithromycin	440	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací simvastatinu
diltiazem	atorvastatin	227	riziko rhabdomyolýzy
azathioprin	alopurinol	194	zvýšení myelotoxicity azathioprinu
warfarin	klarithromycin	174	výrazné zvýšení krvácivosti
amitriptylin	fluoxetin	156	výrazné zvýšení plazmat. koncentrací amitriptylinu
selegilin	fluoxetin	118	možnost vzniku serotoninového syndromu
thioridazin	fluoxetin	77	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	amitriptylin	62	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie
cisaprid	klarithromycin	60	riziko prodloužení QT a vzniku závažné arytmie

za klinicky významné (např. SSRI a NSA, warfarin a amiodaron, verapamil a beta-blokátory). Celkem 45,3 % obyvatel užívalo alespoň jeden z dvojice interagujících léků, z nichž 18,7 % užívalo alespoň jednu z vybraných lékových interakcí. V ČR jsme již dříve sledovali frekvenci PLI v databázi zdravotních pojišťoven, viz Prokeš et al, 2005 (8). Ve spolupráci se Zaměstnaneckou pojišťovnou Škoda (ZPŠ) u 120 000 klientů této zdravotní pojišťovny jsme v období 1. 7. 2001 až 30. 6. 2004 vyhodnotili cca 4 295 000 receptů, přičemž 72 % klientům byl předepsán alespoň 1 recept. Bylo zjištěno, že zhruba každý 15. recept s sebou nesl jednu PLI, avšak většinou se jednalo o klinicky nezávažné nebo málo závažné interakce. Výskyt velmi závažných PLI byl 0,08 % (vztaženo na celkový počet receptů) u 0,25 % pojištěnců. Tabulka č. 5 ukazuje deset nejčastějších velmi závažných PLI zjištěných u pojištěnců ZPŠ, přičemž některé z kombinací byly kontraindikované. Rozdíl mezi výčtem nejčastějších interakcí zjištěných v poradně AIFP a v databázi ZPŠ v roce 2005 je způsoben především tím, že v databázi ZPŠ jsme sledovali PLI až od stupně 4, kdežto v poradně AIFP již od stupně 3. Tím však není vysvětleno, proč jsme v poradně AIFP zjistili výrazně nižší počet interakcí antibiotik, a to zejména klarithromycinu. Lze pouze spekulovat, že pacienti se tázali pouze na dlouhodobě užívané léky a málokterého z nich napadlo, že krátkodobě podávané antibiotikum by mohlo přinést zřetelné riziko, nebo v případě onemocnění akutní infekcí leželi pacienti v posteli a neměli náladu na prohlížení internetu.

Další zkoumání frekvence PLI jsme uskutečnili spolu s pracovníky VZP ve dvou vyšších územně správních celcích se zhruba 1 milionem pojištěnců VZP, viz Prokeš et al, 2014 (9). Lékařům s nálezem klinicky závažné PLI následně VZP

rozeslala upozornění a bylo uspořádáno několik výukových seminářů, následně byl zjištěn významný pokles preskripce kontraindikovaných PLI a lékových duplicit.

Na rozdíl od výše uvedených prací předmětem našeho zkoumání byly údaje hlášené pacientem nebo pečovatelem či jinou osobou, přičemž byly sledovány PLI již od významu 3. Lze předpokládat, že nahlášený soubor léků užívala určitá osoba. Z rozboru PLI vyplynulo, že se zpravidla jednalo o interakce známé, kdy příslušnou dvojici léků lze bezpečně podávat za určitých podmínek. Např. při kombinaci antikoagulancií a/nebo antiagregancií je třeba poučit pacienta o možnosti vzniku krvácivé příhody a pátrat po příznacích takové příhody. Při kombinaci dvou či více léků snižujících vylučování kalia je třeba kalémií patřičným způsobem monitorovat, při kombinaci amiodaronu s warfarinem je třeba dávku warfarinu vytitrovat. To, že řešení problému konkrétní PLI je všeobecně známé, však nezaručuje, že ošetřující lékaři ve své každodenní praxi příslušná opatření skutečně uplatňují, aktivní zapojení pacienta (nebo pečovatele) do bezpečnostní problematiky farmakoterapie je proto vítané.

Závěr

Poradna pro pacienty, kteří se chtějí dozvědět, zda užívané léky s sebou nenesou riziko lékové interakce, má dopad nejen na samotné pacienty, ale i na povědomí jejich ošetřujících lékařů o bezpečnosti léčby obecně a o lékových interakcích a duplicitách zvláště. I když nelze zaručit, že všechny kombinace léků zasláné do poradny jednotliví pacienti skutečně najednou užívali, lze na výsledné zjištění pohlížet jako na zajímavý pramen poznání, jaké kombinace léků užívají pacienti, kteří mají určité pochybnosti o bezpečnosti takových kombinací.

LITERATURA

1. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V a Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine* 2015; 13: 74, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417329/pdf/12916_2015_Article_322.pdf.
2. SÚKL: informační listy státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti; http://www.olecich.cz/uploads/info-LISTY/02570_SUKL_Infolisty_2013_03.pdf, navštíveno 12.11.2016.
3. AIFP poradna Znáám své léky: <http://www.aifp.cz/cs/online-poradny/znam-sve-leky/>, navštíveno 12.11.2016.
4. Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., <http://www.drugagency.cz/lekove-interakce.php?id=30>, navštíveno 12.11.2016.
5. Guédon-Moreau L, Ducrocq D, Duc MF, et al. Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions; analysis of the first five million prescriptions in 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59(12): 899–904.
6. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, et al. Prescription of QT-Prolonging Drugs in a Cohort of About 5 Million Outpatients. *Am J Med* 2003; 114(2): 135–141.
7. Tragni E, Casula M, Pieri V, Favato G, Marcobelli A, et al. (2013) Prevalence of the Prescription of Potentially Interacting Drugs. *PLoS ONE* 8(10): e78827. doi:10.1371/journal.pone.0078827.
8. Prokeš M, Vitásek Z, Suchopár J, et al. Výskyt lékových in-

terakcí u klientů Zaměstnanecké pojišťovny Škoda. *Praktický lékař* 2005; 85(8): 457–460.

9. Prokeš M, Pechánek P, Soharová T, et al. Vliv intervence VZP ČR na preskripci potenciálních lékových interakcí lékáři Královéhradeckého a Středočeského kraje. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 8–13.

Odborná literatura k jednotlivým lékovým interakcím je k dispozici u autora: prokes@drugagency.cz

Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu

Rostislav Večeřa

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Proproteinová konvertáza typu subtilisin-kexin 9 (PCSK9) má na starosti především ukončení recyklace receptoru pro LDL částice. To má za následek zvýšení hladiny těchto lipoproteinů, což následně zcela zásadním způsobem přispívá k rozvoji aterosklerotických změn ve stěně cév. Zvyšuje se tak kardiovaskulární morbidita i mortalita. Nová léčiva na bázi monoklonálních protilátek jako alirocumab nebo evolocumab patří mezi inhibitory PCSK9. Jejich podáváním dochází k dramatickému snížení LDL částic až o 50–60 %. Vzhledem k tomu, že Česká republika patří mezi země s vysokou kardiovaskulární úmrtností, je uvedení těchto nových léčiv do klinické praxe jedním z klíčových mezníků v terapii vysokých hladin lipidů a zlepšení tohoto negativního stavu.

Klíčová slova: alirocumab, evolocumab, hypercholesterolemie, PCSK9, cholesterol.

Monoclonal antibodies in treating high cholesterol levels

Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) is mainly responsible for the recycling receptors for LDL particles. This results in an increase in LDL levels, which then drastically contributes to the development of atherosclerotic changes in vessel wall. This increases cardiovascular morbidity and mortality. New drugs based on monoclonal antibodies as alirocumab or evolocumab belongs among PCSK9 inhibitors. Their administration leads to a dramatic reduction in LDL particles up to 50–60 %. Given that the Czech Republic ranks among the countries with high cardiovascular mortality, is introduction of these new drugs in clinical practice one of the key milestones in the treatment of high blood lipid levels and improve this negative situation.

Key words: alirocumab, evolocumab, hypercholesterolemia, PCSK9, cholesterol.

Úvod

Dyslipidemie jsou spojeny se vzestupem hladin cholesterolu a/nebo triacylglycerolů v krvi pacienta. Jedná se o významné rizikové faktory ischemické choroby srdeční (ICHS), která úzce souvisí s kardiovaskulární morbiditou i mortalitou. Vysoké hladiny lipidů jsou velice těsně spojeny také s metabolickým syndromem, který dnes ve světě dosahuje prakticky pandemického výskytu (1). Kromě jiného je pro tento syndrom typická dyslipidemie spojená s „proaterogenní“ distribucí lipidů mezi jednotlivými plazmatickými lipoproteiny. Právě vzestup LDL (low density lipoproteins) částic, které v organismu transportují především cholesterol, a jejich oxidativní přeměna, je považován za jeden z nejrizikově-

ších faktorů, které zapříčiňují vysokou mortalitu tohoto syndromu (2). Zjištění epidemiologických studií MONICA (Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) a následně Czech post-Monica jsou velice závažná. Obě studie uvádějí, že v naší populaci přetrvává velmi vysoká prevalence základních rizikových faktorů metabolického syndromu (3).

Terapie dyslipidemií

K základním kamenům léčebné strategie dyslipidemií patří hypolipidemická terapie. Ta je reprezentována léčivy ze skupiny především statinových hypolipidemik, inhibitorů absorpce cholesterolu ze střeva, inhibitorů absorpce žlučových kyselin a fibrátů. Právě statiny jsou

největší měrou užívány ke snížení cholesterolu (především LDL) v krvi pacienta. Vysoká účinnost těchto léčiv je ovšem doprovázena řadou nežádoucích účinků. Aktuální je tedy snaha o vyhledávání nových látek pozitivně ovlivňujících hladiny cholesterolu. Farmaceutické firmy vkládají nemalé prostředky do vývoje nových hypolipidemicky působících látek. Jejich snahu vystihuje slogan: „the race for the next big cholesterol fighting drug“. Takovými léčivy jsou inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typu 9) nedávno registrované a uvedené i do českých lékáren. Jedná se o zcela novou skupinu hypolipidemicky působících léčiv, která jsou schopna blokovat uvedenou konvertázu hrající klíčovou roli v metabolismu

LDL částic. Jsou to monoklonální protilátky, které svým působením mohou snížit u pacientů léčených statiny hladinu LDL cholesterolu o dalších 50 až 60 %. Toto dramatické snížení pak může hrát významnou roli ve snížení kardiovaskulárního rizika aterosklerotických změn v intimě cév. Doufejme, že to potvrdí právě probíhající klinické studie.

Protein konvertáza subtilisin-kexin typu 9

Význam PCSK9 byl objeven poměrně nedávno (v roce 2003) (4). Jedná se o enzym, který je přítomen v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém) a hlavně pak v krvi a játrech. Patří do rodiny konvertáz, které mají na starosti udržování homeostázy v organizmu (5). Řada z nich hraje roli ve vývoji diabetu (PCSK2), při regulaci hemostázy (PCSK3), v patogenezi malignit (PCSK4) nebo regulaci tlaku krve (PCSK6) (6, 7). PCSK9 hraje klíčovou roli v procesech úzce spojených s hladinami lipidů v organizmu. Nejdůležitější z nich spočívá v recyklaci apoB100. Jedná se o hlavní apolipoprotein obsažený v částicích LDL, ale také VLDL a IDL. Při navázání PCSK9 na apoB100 dochází ke snížení jeho katabolismu a tím se zvýší jeho nabídka pro syntézu nových VLDL v jaterní tkáni (8). Další role spočívá v ovlivnění koncentrace TAG. PCSK9 totiž potencuje nadprodukcii lipoproteinů bohatých na TAG ve střevě a zvyšuje jejich postprandiální hladinu (9). Zdá se, že tato konvertáza může ovlivnit i absorpci cholesterolu ze střeva cestou ovlivnění exprese NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) proteinu (10). Další působení souvisí právě s katabolismem LDL částic. Zde PCSK9 určuje, kolikrát bude LDL receptor recirkulovat, tj. kolik LDL se daným receptorem dostane z krevního oběhu do jater. Literatura uvádí, že se tak může stát 100 až 150krát (11). Jakmile dojde k vazbě PCSK9 na LDL receptor, tato recirkulace se zastaví a receptor je degradován v lysozomu uvnitř buňky. PCSK9 tedy určí „životnost“ LDL receptoru. Je vidět, že tato konvertáza ovlivňuje celou řadu dějů, které jsou velice důležité v udržení lipidové homeostázy v organizmu. Její významné postavení dokládá i fakt, že jedinci s geneticky podmíněnou poruchou její funkce mají významně nižší hladinu aterosklerotických LDL částic, která u nich vyvolává hypocholesterolemii (11).

Výzkum farmaceutických firem se zaměřil na posledně jmenovanou funkci PCSK9, na možnost prodloužení funkčnosti LDL receptorů inhibicí její aktivity. V zásadě můžeme buďto inhibovat syntézu PCSK9, nebo blokovat aktivitu již vzniklé konvertázy. Hlavní směr výzkumu se zaměřil na druhou možnost, kdy dochází k inhibici PCSK9 humánními nebo humanizovanými monoklonálními protilátkami.

Inhibitory PCSK9

V loňském roce se podařilo registrovat dvě tato léčiva, která jsou v současné době uváděna i na náš trh. Jedná se o alirocumab (Praluent) firmy Sanofi-Regeneron a evolocumab (Repatha) firmy Amgen. Ve hře zůstává ještě léčivý přípravek bococizumab firmy Pfizer, jehož registrace se očekává v nejbližší době. Jako první byl registrován alirocumab. Jedná se o humánní monoklonální IgG1 protilátku produkovanou buňkami ovarií čínských křečků (technologie rekombinantní DNA). Je určen k léčbě dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Podává se v kombinaci se statinem nebo výjimečně i v monoterapii. U pacientů, kteří netolerují statiny, se může podávat i s jiným hypolipidemikem, jako je ezetimib nebo fenofibrát. Je známo, že statiny zvyšují produkci PCSK9 a tím do určité míry mohou oslabovat hypolipidemické působení inhibitorů této konvertázy. Z klinických studií je známo, že i přesto je LDL snižující efekt alirocumabu i ostatních inhibitorů PCSK9 zachován (12). Alirocumab se podává jednou za 2 týdny subkutánně v dávce 75 mg. Počáteční dávka může být navýšena až na 150 mg 1x za 2 týdny (snížení LDL > 60%). Hladina LDL se ustálí asi za 1 měsíc terapie. Ve studii Odyssey Choice II byla sledována i možnost aplikace alirocumabu v dávce 150 mg jednou za 4 týdny (13). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří lokální reakce v místě vpichu nebo příznaky onemocnění horních cest dýchacích. Nepředpokládá se vliv alirocumabu na farmakokinetiku jiných souběžně podávaných léčiv. Taktéž zatím nejsou popsány vlivy tohoto léčiva na cytochromy P450 (12).

Jako druhý byl registrován evolocumab. Jedná se opět o humánní monoklonální protilátku (v tomto případě IgG2) produkovanou buňkami ovarií čínských křečků. Indikace tohoto léčiva jsou podobné jako u alirocumabu až na to, že evolocumab je možné podávat pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií a to již

od 12 let věku. Klinická studie TESLA, uskutečněná na 50 pacientech právě s homozygotní familiární hypercholesterolemií, ukázala vhodnost terapie evolocumabem u těchto jedinců (14). Vzhledem k vzácnému výskytu tohoto typu onemocnění zde spolupracovalo 17 pracovišť celkem z 10 zemí. Evolocumab je opět možné kombinovat s ostatními hypolipidemicky působícími léčivy (statin nebo ezetimib). Aplikuje se subkutánně v dávce 140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x za měsíc. Pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií se podává dávka 420 mg 1x za měsíc. Pokud nebylo během úvodních 12 týdnů dosaženo klinicky významné odpovědi na terapii, je možné dávku navýšit na 420 mg každé 2 týdny. Mezi nežádoucími účinky po podávání evolocumabu byly pozorovány lokální reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích nebo artralgie či bolesti zad (15). Sledování jak evolocumabu, tak i alirocumabu v tzv. 4. fázi klinického testování (reálné prostředí klinické praxe) teprve ukáže, zda tomu tak opravdu je a zda uvedené nežádoucí účinky nebudou rozšířeny o další dosud nepozorované. Ještě bych chtěl zmínit cenu těchto nových hypocholesterolemik. Roční terapie pacienta v USA by měla přijít asi na 14 tisíc amerických dolarů. U nás bude cena jistě nižší, ale ještě nebyla stanovena.

Třetím zástupcem inhibitorů PCSK9 je již zmínovaný bococizumab, který ještě nebyl schválen v registračním řízení. Zatím uveřejněné výsledky jsou velice nadějně a srovnatelné s již registrovanými PCSK9 inhibitory. Dávkování bococizumabu bude asi 150 mg 1x za 2 týdny nebo 300 mg 1x za měsíc. Jaká bude cenová relace, zatím není známo.

Závěr

V terapii dyslipidemií se řadu let nedělo nic nového. Nejnovější hypolipidemikum s novým mechanismem účinku (inhibitor absorpce cholesterolu ze střeva) – ezetimib byl u nás registrován v roce 2005. Nyní přichází zcela nová skupina léčiv s hypolipidemickým působením. Inhibitory PCSK9 byly uvedeny na trh v rekordně krátkém čase – pouhých 12 let po objevu funkce této konvertázy (4). Podle dostupných informací se jedná o léčiva s mohutným efektem na snížení aterosklerotických LDL částic při nízkém výskytu nežádoucích účinků. Doufejme, že probíhající klinické studie potvrdí jejich pozitivní působení na snížení kardiovaskulární morbidit a mortality.

Podpořeno grantem GAČR P303/13–108135.

LITERATURA

1. Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. A perspective on sirtuins in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13(4): 161–164.
2. Rizzo M, Rizvi AA, Rini GB, Berneis K. The therapeutic modulation of atherogenic dyslipidemia and inflammatory markers in the metabolic syndrome: what is the clinical relevance? *Acta Diabetol*. 2009; 46(1): 1–11.
3. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-Monica*. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
4. Bláha V. Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9. *Interní Med*. 2014; 16(5): 179–183.
5. Bultas J. Význam proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu (PCSK) nejen v regulaci metabolismu lipidů. *Remedia* 2016; 2: 117–122.
6. Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. Genetics of the first seven proprotein convertase enzymes in health and disease. *Curr Genomics* 2013; 14: 453–467.
7. Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. *Nat Med* 2015; 21: 1048–1053.
8. Sun H, Samarghandi A, Zhang N, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 interact with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1585–1595.
9. Le May C, Kourimate S, Langhi C, Chétiveaux M, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 684–690.
10. Levy E, Ben Djoudi Ouadda A, Spahis S, Sane AT, et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 297–306.
11. Vráblík M. Evolocumab: snížení hodnot LDL cholesterolu i kardiovaskulárního rizika. *Remedia* 2015; 6: 403–406.
12. SPC přípravku Praluent 150 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf
13. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, et al. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ODYSEY%20CHOICE%20II%20Investigators%5BCorporate%20Author%5DEfficacy%20and%20Safety%20of%20Alirocumab%20150%20mg%20Every%204%20Weeks%20in%20Patients%20With%20Hypercholesterolemia%20Not%20on%20Statin%20Therapy%3A%20The%20ODYSEY%20CHOICE%20II%20Study). *J Am Heart Assoc*. 2016; 13: 5(9), pii: e003421. doi: 10.1161/JAHA. 116.003421.
14. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 24: 385(9965): 341–350.
15. SPC přípravku Repatha 140 mg: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf

Vyhodnocení účinnosti léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu

Jaromír Bystroň, Beata Hutyrová

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Ústav imunologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Autoři předkládají souhrn současných zkušeností s léčbou anti-IgE protilátkou (omalizumabem) na svém pracovišti a v České republice. Uvádějí výsledky studií, ve kterých byl omalizumab použit k léčbě jiných alergických onemocnění než jen těžkého průduškového astmatu a doplňují poznatky zaznamenané u pacientů sledovaných v registru CAR (Czech Anti-IgE Registry) v České republice.

Klíčová slova: omalizumab, alergie, CAR – Czech anti-IgE register.

Evaluation of efficacy of anti-IgE monoclonal antibody treatment not only in severe allergic asthma

The authors provide a summary of their current experience with anti-IgE antibody (omalizumab) treatment at their workplace as well as in the Czech Republic. They report the results of studies in which omalizumab was used to treat allergic conditions other than severe bronchial asthma, and present findings recorded in patients monitored in the Czech Anti-IgE Registry (CAR) in the Czech Republic.

Key words: omalizumab, alerhy, CAR – Czech anti-IgE register.

Úvod

V roce 2006 byla v České republice u prvních 6 pacientů s těžkým astmatem oficiálně zahájena léčba monoklonální protilátkou proti molekulě IgE (přípravek omalizumab – Xolair). V roce 2009 na základě dohody s VZP o financování této léčby ve vyjmenovaných centrech bylo možno zahájit léčbu již u 111 pacientů. Do konce roku 2015 bylo v registru CAR 310 pacientů. V letech 2011–2012 byly kolektivně publikovány první výsledky vyplývající z registru CAR (1) a na našem pracovišti jsme vyhodnocovali zvláště vliv omalizumabu na průběh jiných alergických projevů než jen astmatu (2, 3, 4). Od roku 2015 je schválena léčba omalizumabem v ČR i u chronické spontánní kopřivky, která (k překvapení nás – alergologů/klinických

imunologů) přísluší jen vybraným centrům dermatologické odbornosti.

Vzhledem k tomu, že v České republice byla přijata velmi přísná kritéria pro zařazení pacientů s těžkým astmatem do terapie omalizumabem, je úspěšnost odpovědi pacientů na léčbu velmi vysoká (v registru CAR registrujeme více jak 85 % responderů na léčbu) – dle poznatků z mezinárodních odborných konferencí se jedná snad o nejlepší výsledky v Evropě.

Léčba probíhá ve vyjmenovaných centrech (vesměs ve fakultních a krajských nemocnicích) za spolupráce alergologa a pneumologa. Léčebná dávka je závislá na hmotnosti pacienta a celkové hladině IgE (t.č. průměrná dávka 300 mg/dávku/měsíc = 18 000 Kč). Plná úhrada ze zdravotního pojištění je poskytována vyjmenovaným zaříze-

ním – centrům aplikace – u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem starších 10 let, kteří splňují všechna následující kritéria:

- mají v průběhu posledního roku dokumentované minimálně dvě těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým dávkám inhačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-2-agonistů nebo trvalé či intermitentní léčbě perorálními kortikosteroidy,
- dodržují zákaz kouření,
- mají pozitivní kožní testy nebo reaktivitu in vitro na celoroční vzdušný alergen,
- vstupní sérová hladina celkového IgE u nich dosahuje minimálně 30 a maximálně 700 UI/ml (v současnosti až 1 500 UI/ml),
- mají sníženou funkci plic (FEV-1 pod 80 %) – v současnosti již jen orientační ukazatel.

Léčba je přerušena u pacientů, u kterých se neprokáže adekvátní odezva na terapii do 16 týdnů.

Efekt léčby omalizumabem u těžkého průduškového astmatu

Z registrovaných 310 pacientů bylo vyhodnoceno 229 nemocných po 12 měsících terapie. Byl vyhodnocen efekt léčby omalizumabem na klinické projevy bronchiálního astmatu a dalších komorbidit – alergické rinitidy (n = 203), atopické dermatitidy (n = 67), potravinové alergie (n = 58) a chronické kopřivky (n = 14).

Po 12 měsících léčby omalizumabem došlo k signifikantnímu zlepšení kontroly astmatu ($p < 0,001$), poklesu počtu systémových kortikosteroidů aplikovaných z důvodu exacerbace astmatu ($p < 0,001$) a snížení průměrné denní dávky systémových kortikosteroidů ($p < 0,001$) (Teřl, Růžičková a spol. – data připravená k publikaci). Jedná se o významné úspěchy této léčby a dokládají, že účinnost musíme spatřovat především ve zmírnění typických alergických potíží. Vyjádření pacientů po jednorozhodné léčbě Xolaiem zní až operetně nadšeně. Např. vyjádření jednoho pacienta: „Přestávám hlídat čas a začínám žít“ nebo jiné pacientky: „30 let před Xolaiem bylo strašných“ (3).

Právě zkušenosti získané na prvních dvou stovkách pacientů nás přesvědčují, že biologická léčba anti-IgE protilátkou může být velmi blahodárná nejen u „typicky alergického“ astmatu, ale i u dalších „typických alergických onemocnění“. Je velmi příjemné poslouchat od pacientů, že přestože v dřívějším období měli těžké až anafylaktické reakce na bodnutí hmyzem, tak při léčbě anti-IgE, přestože byli v průběhu léta hmyzem bodnuti, tak se u nich objevila jen běžná místní kožní reakce, kterou ošetřili jen podáním antihistaminika. Nebo pacientka s anafylaktickými reakcemi na léky a potraviny si uvědomila, že může konzumovat ovoce, které předtím nemohla vůbec vzít do úst, nebo automechanik, který nemohl opravovat interiéry

aut klientů, kteří vozili v automobilech své kočičky či psí miláčky. Při léčbě anti-IgE neměl s touto alergickou manifestací potíže, a to již po několika aplikacích uvedené léčby. Tyto zkušenosti jsme získali v průběhu léčby od našich pacientů, ale jsou dokladovány i kontrolovanými studiemi u jiných alergických onemocnění mimo průduškové astma.

Efekt léčby omalizumabem u ostatních alergických projevů

Ve skupině 310 pacientů s těžkým perzistujícím alergickým bronchiálním astmatem zařazených do CAR byly zjištěny projevy alergické rinitidy u 269 pacientů (86,3 %), atopické dermatitidy u 86 pacientů (27,7 %), potravinové alergie u 81 pacientů (26,1 %) a chronické kopřivky u 17 jedinců (5,5 %). Ze skupiny 229 pacientů, kteří byli léčeni omalizumabem a hodnoceni po 12 měsících terapie, se vyskytovala vstupně u 203 jedinců alergická rinitida (88,6 %), u 67 pacientů atopická dermatitida (29,2 %), u 58 jedinců potravinová alergie (25,3 %) a u 14 nemocných chronická kopřivka (6,1 %).

V podskupině pacientů s alergickou rinitidou došlo po 12 měsících léčby omalizumabem k vymizení příznaků alergické rýmy u 38 (18,7 %) jedinců, ke zlepšení u 129 (63,5 %) nemocných, zhoršení symptomů u 1 (0,5 %) pacienta a u 32 (15,8 %) jedinců se příznaky nezměnily. Projevy atopické dermatitidy úplně ustoupily u 24 (35,8 %) pacientů, zlepšily se u 31 (46,3 %) jedinců, byly beze změny u 9 (13,4 %) nemocných a zhoršily se u 2 (3,0 %) pacientů. Při hodnocení příznaků potravinové alergie udávalo kompletní ústup 23 (39,7 %) pacientů, částečné zlepšení 16 (27,6 %) nemocných a u 18 (31,0 %) jedinců nedošlo k žádné změně. Žádný s pacientů s potravinovou alergií neudával zhoršení symptomů. Chronická kopřivka při léčbě omalizumabem vymizela u 5 (35,7 %) nemocných a zlepšila se u 7 (50,0 %) pacientů. K žádným změnám projevů chronické kopřivky nedošlo u 1 (7,1 %) jedince a taktéž u 1 (7,1 %) pacienta se symptomy zhoršily. Výsledky hodnocení vlivu léčby oma-

lizumabem na tyto komorbidity jsou uvedeny v tabulce 1.

Alergická rinitida a nazální polypóza

Vzhledem k blízkému vztahu alergické rinitidy a astmatu se předpokládá účinnost omalizumabu i v léčbě konkomitantní alergické rýmy u pacientů s astmatem. Pozitivní efekt léčby omalizumabem jsme pozorovali u 82,2 % pacientů s alergickou rinitidou zařazených v CAR (zlepšení u 63,5 % nemocných, úplné vymizení příznaků rinitidy u 18,7 % pacientů).

Pozitivní vliv léčby omalizumabem na alergickou rinitidu byl prokázán i v četných studiích (např. 8). Metaanalýza 11 studií zahrnujících 2 870 pacientů se středně těžkou a těžkou alergickou rinitidou léčených omalizumabem pro nedostatečnou kompenzaci onemocnění klasickou léčbou, prokázala statisticky signifikantní snížení denního nazálního symptomového skóre (-0,67, $p < 0,0001$), potřeby úlevové léčby a zlepšení kvality života nemocných (6).

Méně jednoznačný je efekt omalizumabu u chronické rinosinusitidy s/bez nazálních polypů. Recentní studie Cusacka et al. prokázala významné zlepšení příznaků konkomitantní rinosinusitidy u pacientů s těžkým bronchiálním astmatem léčeným omalizumabem (28 z 37 nemocných bylo zlepšeno s průměrným zlepšením symptomů dle subjektivního hodnocení pacientů o 5 bodů na kvalitativní analogové škále 0–10) (9). Chronická rinosinusitida s nosní polypózou je často asociovaná s astmatem, intolerancí kyseliny acetylsalicylové a vyskytuje se u atopických i neatoických jedinců. Společným jmenovatelem astmatu i nosní polypózy je lokální tvorba IgE, eozinofilní zánět a tvorba Th2 cytokinů (9). U chronické rinosinusitidy s nosní polypózou již více studií prokázalo účinnost léčby omalizumabem (9, 10, 11, 12). Studie Gevaerta et al. zkoumala 24 pacientů s alergickým i nealergickým astmatem a nazálními polypy, u kterých prokázala významný pokles skóre nazálních polypů potvrzený endoskopicky a zobrazovacími metodami (CT) u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s placebem (13). Omalizumab měl pozitivní vliv na symptomy pacientů (nazální kongesce, přední rhinorea, anosmie, dušnost) a kvalitu života nezávisle na alergické etiologii onemocnění. Podobné výsledky byly zjištěny u pacientů s těžkým astmatem a nazálními polypy léčených omalizumabem i v dalších studi-

Tab. 1. Vliv 12měsíční léčby omalizumabem na symptomy vyjmenovaných alergických onemocnění

Symptomy		bez výskytu	zlepšení	beze změny	zhoršení	neuvedeno
alergická rinitida	n = 203	18,7 % (38)	63,5 % (129)	15,8 % (32)	0,5 % (1)	1,5 % (3)
atopická dermatitida	n = 67	35,8 % (24)	46,3 % (31)	13,4 % (9)	3,0 % (2)	1,5 % (1)
potravinová alergie	n = 58	39,7 % (23)	27,6 % (16)	31,0 % (18)	0	1,7 % (1)
chronická kopřivka	n = 14	35,7 % (5)	50,0 % (7)	7,1 % (1)	7,1 % (1)	0

Pozn.: v závorce jsou uvedeny absolutní četnosti pacientů

ích (14, 15, 16). Anti-IgE léčba u 8 astmatiků po endoskopické polypektomii snížila závažnost recidiv nazálních polypů. Jiná studie, ve které byli zařazeni 3 pacienti se Samterovým syndromem (bronchiální astma, nosní polypóza, intolerance kyseliny acetylsalicylové), nepotvrdila vliv léčby omalizumabem na nosní polypózu u těchto nemocných (17, 18). Výsledky další studie s omalizumabem u chronické rinosinusitidy byly také negativní, což však mohlo být způsobeno zařazením i pacientů s chronickou rinosinusitidou bez nazálních polypů (19). I z těchto poznatků vyplývá důležitost pečlivé selekce pacientů se zvýšenou lokální tvorbou IgE v dýchacích cestách. Dosavadní studie s nemocnými s nazálními polypy naznačují, že z anti-IgE léčby mají největší pravděpodobnost profitovat pacienti, kteří mají současně i alergické bronchiální astma (9, 15, 18).

Kombinace omalizumabu a specifické alergenové imunoterapie

Na základě poznatků z řady randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných (RDBPC), multicentrických studií se ukazuje, že kombinace specifické alergenové imunoterapie (SIT) s omalizumabem významně zlepšuje toleranci, bezpečnost a účinnost léčby SIT (5). Efektivita kombinované léčby SIT a omalizumabu je mnohem vyšší než samotné SIT. Jedním z příčin je možnost dosáhnout vyšších kumulativních dávek SIT u pacientů se špatnou tolerancí a závažnějšími nežádoucími účinky SIT (5).

Ve studii Koppa et al. zahrnující 140 pacientů se sezónní alergickou rinokonjunktivitidou a alergickým bronchiálním astmatem byla prokázána u nemocných léčených kombinací omalizumabu a SIT významná redukce symptomů o 39 % ve srovnání s pacienty s monoterapií SIT. Bylo zjištěno snížení závažnosti příznaků, zlepšení kontroly astmatu a kvality života v případě astmatu i rinokonjunktivitidy (20). Další studie, do které bylo zařazeno 248 pacientů s perzistujícím astmatem nekontrolovaným terapií inhalačními kortikoidy léčených SIT s celoročními inhalačními alergeny, prokázala při současné léčbě omalizumabem (ve srovnání s placebem) významné snížení výskytu systémových nežádoucích účinků SIT a zároveň zvýšení počtu pacientů, kteří dosáhli cílových udržovacích dávek SIT (21). I u dětí a dospívajících se sezónní alergickou rinitidou léčených SIT byla prokázána

bezpečnost a výborná tolerance kombinace SIT s omalizumabem, která snižovala výskyt lokálních i systémových nežádoucích účinků (22).

Dále byly publikovány práce zabývající se SIT při alergii na jed blanokřídlého hmyzu. Několik kazuistických sdělení dokumentovalo pozitivní přínos omalizumabu v prevenci anafylaktických reakcí na SIT s jedem včely, který je obecně hůře tolerován ve srovnání s jedem vosy (5).

Kožní nemoci

Jedinou kožní nemocí, pro kterou je v současnosti schválena léčba omalizumabem, je chronická spontánní kopřivka. Účinnost anti-IgE léčby pro tuto diagnózu byla prokázána v několika RDBPC studiích zahrnujících téměř 1 200 pacientů (23, 24). Ve studiích bylo zkoušeno různé dávkování omalizumabu v rozsahu od 75 mg do 600 mg s trváním léčby do 24 týdnů. Podávání omalizumabu 300 mg po 4 týdnech bylo prokázáno jako nejefektivnější a vedlo k významnému snížení symptomů (pruritus), počtu urtikariálních pomfů, zlepšení kvality života pacientů a snížení dávky antihistaminik. Úplný ústup projevů kopřivky byl ve studiích popsán u 34–44 % jedinců, kompletní nebo téměř kompletní remise symptomů byla zjištěna u 52–66 % pacientů léčených 300 mg omalizumabu á 4 týdny. U pacientů v registru CAR jsme zaznamenali zlepšení příznaků kopřivky po 12 měsících léčby omalizumabem u 50 % nemocných. Kompletní remise chronické kopřivky byla přítomná u 35,7 % jedinců, což odpovídá literárním údajům.

Postavení omalizumabu v léčbě atopické dermatitidy není tak jednoznačné jako u chronické kopřivky. Ačkoliv atopická dermatitida bývá asociována s vysokými hladinami sérového IgE, úloha IgE v patogeneze tohoto onemocnění není zatím úplně objasněna. Atopická dermatitida se vyskytuje i u pacientů bez prokázané atopie, kde se uplaňují non-IgE zprostředkované patogenetické mechanismy. V souboru pacientů registru CAR udávalo zlepšení projevů atopické dermatitidy 46,3 % jedinců a 35,8 % nemocných nemělo žádné projevy kožní nemoci po 12 měsících léčby omalizumabem. Dosud publikované studie s anti-IgE léčbou u atopické dermatitidy mají ambivalentní výsledky. Některé prokázaly benefit léčby omalizumabem u atopické dermatitidy (25, 26, 27), zatímco jiné ho nepotvrdily (28, 29). Metaanalýza 15 studií zkoumajících vliv omalizumabu na atopickou dermatitidu zjistila

vynikající klinickou odpověď u 43 % pacientů, u 27,2 % byla odpověď uspokojivá a u 30,1 % nemocných byly klinické změny nevýznamné nebo došlo ke zhoršení kožních změn (30). Multivariační logistická regrese prokázala, že vynikající klinická odpověď byla významně asociována se sérovými hladinami IgE nižšími než 700 IU/ml ve srovnání s pacienty s vyšší sérovou koncentrací IgE (30). Možným důvodem selhání anti-IgE léčby v uvedených studiích je nízké dávkování omalizumabu, který „inaktivuje“ IgE tvorbou imunokomplexů a záleží na poměru molekul omalizumabu a IgE. Novým přístupem v léčbě atopické dermatitidy s velmi vysokými hladinami sérového IgE by proto mohla být kombinace extrakorporeální IgE imunoadsorpce s léčbou anti-IgE monoklonální protilátkou. Tento způsob léčby byl aplikován ve studii Zinka et al. u 10 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou se sérovými hladinami IgE > 3 500 kU/l. Pacienti podstoupili imunoadsorpci 2 až 4 konsektivní dny v závislosti na bazální hladině celkového IgE, po které následovalo podávání 450 mg omalizumabu á 2 týdny po dobu 24 týdnů. U všech pacientů došlo k poklesu hladin volného IgE s klinickým zlepšením hodnoceným poklesem symptomového skóre (31). Další příčinou nedostatečného účinku terapie omalizumabem u atopické dermatitidy by mohla být komplexní imunitní dysregulace způsobená non-IgE mediovanými patogenetickými mechanismy. Pacienti s primární poruchou kožní bariéry s mutací genu pro filaggrin mají menší pravděpodobnost profitovat z léčby omalizumabem ve srovnání s nemocnými s mutacemi jiných genů (32).

Potravinová alergie

Potravinová alergie se stává významným problémem, který postihuje téměř 10 % dětí v industrializovaných krajích (33). V souboru pacientů z CAR zlepšení symptomů potravinové alergie udávalo 27,6 % nemocných, u 39,7 % pacientů došlo k úplnému vymizení projevů potravinové alergie. Ve srovnání s ostatními sledovanými onemocněními jsme u potravinové alergie pozorovali nejvyšší podíl pacientů (31 %), u kterých nedošlo ke změně symptomatologie při léčbě omalizumabem. Možným vysvětlením by mohla být neúčinnost omalizumabu u potravinové alergie mediované non-IgE mechanismem.

Kromě eliminační diety a symptomatické léčby vzniklé alergické reakce nebyla dosud dostupná žádná efektivní léčba potravinové alergie. V případě alergie na burský ořech s anafylaxií byla prokázána účinnost léčby omalizumabem a zvýšení tolerance na burský ořech u některých jedinců (34). V posledních letech je zkoumána možnost využití orální imunoterapie (OIT) k dosažení tolerance potravinových alergenů. Omalizumab je jednou z nejslibnějších terapeutických možností léčby potravinové alergie, která umožňuje použití zrychlených protokolů eskalace dávky potravinových alergenů u OIT (35, 36). Omalizumab snižuje riziko vzniku anafylaktických reakcí indukovaných OIT (33). Několik studií zkoumalo kombinaci omalizumabu s OIT burským ořechem a v současnosti jsou prováděné větší randomizované placebem kontrolované studie k ověření efektivity této léčebné modality (10, 36). Vzhledem k častému výskytu alergie na kravské mléko zejména u dětí je dále intenzivně zkoumaná OIT kravským mlékem. Pilotní studie s 11 dětmi s alergií na kravské mléko léčených OIT kravským mlékem demonstrovala benefit léčby omalizumabem před zahájením a během eskalační fáze OIT (36). 9 z 11 dětí tolerovalo denní příjem 800 mg (což odpovídá 240 ml/den) kravského mléka i po ukončení léčby omalizumabem, 1 dítě 4 000 mg a u 1 pacienta došlo k selhání léčby. Rozsáhlejší RDBPC studie Wooda et al. prokázala u 57 pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka signifikantní snížení výskytu nežádoucích reakcí při OIT kravským mlékem u jedinců léčených omalizumabem ve srovnání s placebem, ale omalizumab neměl vliv

na efektivitu léčby (37, 38). Studie fáze I Begina et al. zkoumala bezpečnost a toleranci OIT simultánním podáváním až 5 různých potravinových alergenů a omalizumabu 8 týdnů před a 8 týdnů po zahájení iniciačního rush OIT protokolu u pacientů s polyvalentní potravinovou alergií. Tato studie taktéž potvrdila pozitivní vliv omalizumabu na snížení počtu a závažnosti alergických reakcí během OIT (39). K potvrzení těchto závěrů jsou nutné další rozsáhlejší studie fáze II.

Další formou potravinové alergie, u které by mohl mít omalizumab pozitivní efekt, jsou eozinofilní gastrointestinální syndromy. V souboru 9 pacientů s eozinofilní gastroenteritidou po 16týdenním podávání omalizumabu došlo nejenom k redukci symptomů, ale taktéž ke snížení počtu eozinofilů v periferní krvi i tkáni duodena a žaludečního antra (40). Rocha et al. publikovali kazuistiku dvou pacientů s potravinovou alergií a eozinofilní ezofagitidou, u kterých léčba omalizumabem významně zlepšila symptomy i kvalitu života, ale nedošlo ke změně endoskopického a histologického nálezu (41).

Jiné nemoci

V kazuistických sděleních i menších souborech pacientů byl popsán efekt anti-IgE léčby omalizumabem u dalších IgE zprostředkovaných nemocí, ale i u chorob s neznámou patogenezí (5). U alergické bronchopulmonální aspergilózy komplikující průběh bronchiálního astmatu nebo cystické fibrózy bylo pozorováno zlepšení stavu nemocných při léčbě omalizumabem, která měla i kortikoidy šetřící efekt (5, 10, 42). V placebem kontrolované studii se 12 zdravot-

níky s alergií na latex byla při léčbě omalizumabem prokázána redukce konjunktivální a kožní reaktivity na latex (43). Dále byl pozitivní vliv omalizumabu zjištěn u alergické keratokonjunktivitidy, hyper-IgE syndromu, intersticiální cystitidy, bulózního pemfigoidu a eozinofilní pneumonie (5, 10).

Závěr

Léčba anti-IgE protilátkou (omalizumabem) přináší velmi dobré výsledky u pacientů s těžkým alergickým astmatem. Vede ke stabilizaci jejich zdravotního stavu, významně snižuje četnost a závažnost infekcí dýchacích cest a tím vede ke zlepšení kvality života. Vede ke snížení spotřeby čerpané zdravotní péče ze zdravotního pojištění i z kapes pacientů (snížení spotřeby antibiotik a dalších léků ke zvládnutí infekcí, snížení potřeby hospitalizací a návštěv zdravotnických zařízení). Toto jsou významné úspěchy této léčby a dokládají, že účinnost musíme spatřovat především ve zmírnění typických alergických potíží.

Na základě těchto zkušeností se nabízí překvalifikovat indikace použití léčby anti-IgE na všechna závažná alergická onemocnění (s potvrzeným IgE mechanismem) nereagující na současnou dostupnou anti-alergickou léčbu (nejen astma, ale i angioedém, ekzém, těžké formy alergické rýmy či víceorgánové manifestace alergie) nebo jako součást úvodní léčby alergiků před plným navozením efektu alergenové imunoterapie (např. u pacientů s těžkými alergiemi na jed blanokřídlého hmyzu nebo inhalačními alergiemi v prvních 3–6 měsících alergenové imunoterapie).

LITERATURA

- Kolektiv autorů: Efektivita omalizumabu v léčbě těžkého alergického astmatu v České republice – výsledky registru CAR (Czech Anti-IgE Registry). XVII. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti. Praha: Trios, 2011. 2011, Supl., s. 33. ISBN: 978–80–87118–04–7. Studia pneumologica et phthiseologica. 2011, Supl. (XVII. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti: Plzeň, 23.–25. 6. 2011), s. 33.
- Bystroň J. Účinnost léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu (problémy, skutečnost, naděje). Alergie. 2011; 4(13): 264–267. ISSN: 1212–3536; 1212–687X (elektronická verze).
- Bystroň J. Biologická léčba u těžkého perzistujícího astmatu – co nám naznačují kazuistiky. Kasuistiky v alergologii, pneumologie a ORL. 2010; 1(7): 20–24.
- Bystroň J. Léčba anti-IgE: mýty, skutečnost, naděje. Klinická imunologie a alergologie. 2011; 1(21): 29–30. ISSN: 1335–0013.
- Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. Drug Des Devel Ther 2014; 8: 197–207.
- Tsabori S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2014; Pract 3: 332–340.
- Cusack RP, Sahadevan A, Lane SJ. Qualitative effects of omalizumab on concomitant IgE-mediated disease in a severe asthmatic population: a real life observational study. QJM 2016; 1–4.
- Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 2956–2967.
- Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(6): 1431–1440.
- El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. Clin Rev Allergy Immunol 2016; 50(1): 84–96.
- Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. J Invest Allergol Clin Immunol 2009; 19(2): 158–159.
- Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(1): 257–258.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(1): 110–116.
- Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. Thorax 2011; 66(9): 824–825.
- Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 110(5): 387–388.
- Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. Am J Rhinol 2007; 21(4): 428–432.
- Yalcin AD, Ucar S, Gumuslu S, Strauss LG. Effects of omalizumab on eosinophil cationic peptide, 25-hydroxyvitamin-D, IL-1β and sCD200 in cases of Samter's syndrome:

36 months follow-up. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35(4): 524–527.

18. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1691–1699.

19. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48: 318–324.

20. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U; DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 271–279.

21. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 383–389.

22. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 160–165.

23. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 304–313.

24. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 924–935.

25. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530–537.

26. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger

S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223–1225.

27. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Antiimmunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 496–500.

28. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 990–998.

29. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338–340.

30. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; S0091–6749(16)30615–30617.

31. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V, Weidinger S, Mempel M, Ring J, Ollert M. Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoadsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(1): 72–76.

32. Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014; 69: 132–135.

33. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): 20.

34. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AWJr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 986–993.

35. Bauer RN, Manohar M, Singh AM, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: applications for food allergy. *J Allergy Clin*

Immunol 2015; 135: 312–323.

36. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(6): 1368–1374.

37. Nadeau K, Schneider L, Hoyte E, Borras I, Umetsu D. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1722–1724.

38. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1103–1110.

39. Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra AB, Trela A, Tavassoli M, Hoyte E, O'Riordan G, Blakemore A, Seki S, Hamilton RG, Nadeau KC. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10(1): 7.

40. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 594–601.

41. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011; 170(11): 1471–1474.

42. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 65–70.

43. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, Trunet P. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 360–361.

Lékové interakce antiepileptik.

Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky

Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann¹

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

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

Farmakokinetické interakce antiepileptik jsou spojeny s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Významnými inhibitory jsou felbamát, klobazam, lamotrigin, stiripentol a sulthiam. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu, lamotriginu, mesuximidu, kyseliny valproové a aktivního S(+)-enantiomeru vigabatrinu. Klobazam zvyšuje hladinu stiripentolu, karbamazepinu a karbamazepin-10,11-epoxidu. Stiripentol zvyšuje hladinu ethosuximidu, fenobarbitalu, karbamazepinu, klobazamu a N-desmethyloklobazamu, primidonu a valproátu. Acetazolamid, felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin, rufinamid, sulthiam zvyšují hladinu fenobarbitalu a fenytoinu. Hladinu fenytoinu dále zvyšují eslikarbazepin, klobazam, stiripentol a topiramát. Fenobarbital a lamotrigin zvyšují AUC retigabinu. Kyselina valproová zvyšuje hladinu fenobarbitalu, lamotriginu, rufinamidu, snižuje hladinu felbamátu, topiramátu. Snižuje, zvyšuje i neovlivňuje hladinu ethosuximidu, fenytoinu a karbamazepinu.

Enzymatické induktory jsou eslikarbazepin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, mesuximid, oxcarbazepin, primidon a vigabatrin. Pokles hladin vlivem indukce může nastat u eslikarbazepinu, ethosuximidu, fenytoinu, felbamátu, fenobarbitalu, klobazamu, klonazepamu, lacosamidu, lamotriginu, levetiracetamu, oxcarbazepinu vč. metabolitu, perampanelu, pregabalinu, primidonu, retigabinu, rufinamidu, stiripentolu, sultiamu, tiagabinu, topiramátu valproátu, zonisamidu. Pregabalin zvyšuje clearance tiagabinu, topiramátu. Retigabin snižuje AUC fenobarbitalu.

Interakce v oblasti absorpce, distribuce nebo exkrece jsou méně časté: acetazolamid snižuje absorpci primidonu. Fenobarbital zvyšuje volnou frakci valproátu, valproát fenytoinu a oxcarbazepinu. Gabapentin snižuje exkreci felbamátu.

Nežádoucí farmakodynamické interakce se týkají vedlejších účinků: současná terapie látkami účinkujícími přes sodíkový kanál zvyšuje riziko neurotoxicity. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout třes, stoupá riziko kožního rashe a Stevens-Johnsonova syndromu. Incidence encefalopatie po valproátu stoupá při kombinaci s topiramátem, levetiracetamem a při trojkombinaci oxcarbazepin+lacosamid. Současné podávání inhibitorů karboanhydrázy zvyšuje riziko nefrolitiázy. Při kombinaci sulthiamu s primidone se u dětí mohou vyskytnout závratě, nejistá chůze, ospalost. Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, koncentrace.

Antiepileptic drug interactions. Part 1: Mutual interactions between antiepileptic drugs

Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs are associated with enzymatic induction or inhibition. Felbamate, clobazam, lamotrigine, stiripentol, and sulthiam are significant inhibitors. Felbamate increases the levels of clonazepam, lamotrigine, mesuximide, valproic acid, and the active S(+)-enantiomer vigabatrin. Clobazam increases the levels of stiripentol, carbamazepine, and carbamazepine-10,11-epoxide. Stiripentol increases the levels of ethosuximide, phenobarbital, carbamazepine, clobazam and N-desmethyloclobazam, primidone, and valproate. Acetazolamide, felbamate, phenytoin, mesuximide, oxcarbazepine, rufinamide, and sulthiam increase the levels of phenobarbital and phenytoin. The level of phenytoin is also increased by eslicarbazepine, clobazam, stiripentol, and topiramate. Phenobarbital and lamotrigine increase the AUC of retigabine. Valproic acid increases the levels of phenobarbital, lamotrigine, and rufinamide, while reducing the levels of felbamate and topiramate. It may decrease, increase as well as not affect the levels of ethosuximide, phenytoin, and carbamazepine.

Eslicarbazepine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, mesuximide, oxcarbazepine, primidone, and vigabatrin are enzymatic inducers. A reduction in levels due to induction may occur with eslicarbazepine, ethosuximide, phenytoin, felbamate, pheno-

barbital, clobazam, clonazepam, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine including its metabolite, perampanel, pregabalin, primidone, retigabine, rufinamide, stiripentol, sulthiame, tiagabine, topiramate, valproate, and zonisamide. Pregabalin increases the clearance of tiagabine and topiramate. Retigabine reduces the AUC of phenobarbital.

Interactions involving absorption, distribution, or excretion are less frequent: acetazolamide reduces the absorption of primidone. Phenobarbital increases the free fraction of valproate, while valproate increases that of phenytoin and oxcarbazepine. Gabapentin decreases the excretion of felbamate.

Adverse pharmacodynamic interactions involve side effects: concomitant treatment with agents acting at the sodium channel increases the risk of neurotoxicity. During the administration of lamotrigine with valproate, tremor can occur and the risk of skin rash and Stevens-Johnson syndrome increases. The incidence of encephalopathy after valproate increases when it is combined with topiramate, levetiracetam, and in triple combination with oxcarbazepine and lacosamide. Concomitant administration of carbonic anhydrase inhibitors increases the risk of nephrolithiasis. When sulthiame and primidone are combined, children can develop dizziness, unsteady gait, and drowsiness. Phenobarbital delays the onset of action of vigabatrin.

Keywords: drug interactions, antiepileptic drugs, concentration.

Ve třetí části naší série věnované terapeutickému monitorování antiepileptik se zaměříme na lékové interakce mezi antiepileptiky, které mohou významným způsobem ovlivnit klinický efekt.

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny především s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo exkrece. Farmakodynamické interakce se týkají jak žádoucího synergismu v oblasti antikonvulzivní, tak incidence vedlejších účinků. Nová antiepileptika mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukcii pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, felbamátu, oxcarbazepinu a rufinamidu (1).

Mechanismy účinku a eliminace antiepileptik, na kterých může docházet jak k farmakodynamickým, tak k farmakokinetickým interakcím, byly předmětem našich předchozích review (2, 3). Zapojení jednotlivých eliminačních mechanismů je stručně shrnuto v tabulce 1, jejich ovlivnění ve smyslu indukce nebo inhibice jednotlivými antiepileptiky je uvedeno v tabulce 2.

Farmakodynamické interakce

Za farmakodynamické jsou pokládány lékové interakce, které se projeví beze změny farmakokinetických parametrů, čili dochází k nim při nezměněných hladinách antiepileptik.

Současná terapie látkami účinkujícími přes napěťově řízený sodíkový kanál (eslikarbazepin,

Tab 1. Způsob eliminace antiepileptik (2, 3, 4, 12, 16, 17, 18)

Eliminační cesta	Látka
CYP1A2	karbamazepin, stiripentol
CYP2A6	karbamazepin
CYP2B/C	etosuximid
CYP2B6	karbamazepin
CYP2C19	fenobarbital, fenytoin, klobazam, kys. valproová, lacosamid*, primidon, stiripentol
CYP2C8	karbamazepin
CYP2C9	fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, lacosamid*, primidon
CYP2E	etosuximid
CYP2E1	felbamát, fenobarbital, karbamazepin
CYP3A4	etosuximid, felbamát, karbamazepin, klonazepam, klobazam, lacosamid*, perampanel, stiripentol, tiagabin, zonisamid
UGT1A1	lamotrigin, retigabin
UGT1A3	kys. valproová, retigabin
UGT1A4	eslikarbazepin, lamotrigin, retigabin
UTG1A6	kys. valproová
UTG1A9	eslikarbazepin, retigabin
UGT2B4	eslikarbazepin
UGT2B7	eslikarbazepin, kys. valproová, lamotrigin
UGT2B17	eslikarbazepin
glukuronidace	kys. valproová – 20 % přímo
beta-oxidace	kys. valproová
hydrolýza	levetiracetam, rufinamid
močí v nezměněné formě	gabapentin, pregabalin, primidon (částečně), stiripentol (27 %), sulthiam (32 %), topiramát (20–50 %), vigabatrin, zonisamid (30 %)
CYP neidentifikován	sulthiam, topiramát (20 %)

*eliminace lacosamidu prokázána pouze in vitro

Tab. 2. Vliv antiepileptik na jaterních enzymy (4)

eslikarbazepin	mírná až střední indukce: CYP 3A4, UGT1A1, střední inhibice: CYP2C9, CYP2C19
felbamát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β-oxidace
fenobarbital	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
fenytoin	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
lamotrigin	UGT – slabá indukce
karbamazepin	indukce: CYP 1A2, CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
kys. valproová	inhibice: CYP2C9, epoxid hydroláza, UGT
oxkarbazepin	slabá indukce CYP3A4, UGT
primidon	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
stiripentol	inhibice: CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sulthiam	inhibice: CYP2C9, CYP2C19
topiramát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β-oxidace
zonisamid	inhibice: CYP 2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2E1

karbamazepin, lacosamid, lamotrigin, fenytoin a oxcarbazepin) zvyšuje riziko neurotoxicity, která se projevuje jako ataxie, diplopie, závratě, ospalost. Levetiracetam zvyšuje toxicitu karbamazepinu a topiramátu. Symptomy (nechutenství, pokles hmotnosti, nervozita) odezní po snížení dávky topiramátu.

Při kombinaci fenytoinu s lamotriginem byla popsána vyšší incidence chorey. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout jemný třes, stoupá riziko kožního rashe a Steven-Johnsonova syndromu, zvl. pokud je lamotriginu přidán k zavedené terapii valproátem.

Topiramát zvyšuje incidenci encefalopatie po kyselině valproové (z 0,13 % na 0,57 %), s projevy jako hyperamonemie, amonemická encefalopatie, apatie, hypotermie a zvýšení transamináz při zachovalých jaterních funkcích. Na úrovni kazuistik byl popsán encefalopatický status u pacienta s valproátem a levetiracetamem, který odezněl po vysazení levetiracetamu, a hyperamonaemická encefalopatie a suprese kostní dřeně po přidání lacosamidu k dvojkombinaci oxcarbazepin + kys. valproová, která odezněla po vysazení lacosamidu a valproátu (1). Toxicitu valproátu dále zvyšuje etosuximid (4).

Kombinace sulthiamu s primidonem u dětí může způsobit závratě, nejistou chůzi, ospalost (1). Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu při léčbě infantilních spasmů zejména u pacientů s tuberózní sklerózou (4).

Při současném podávání inhibitorů karboanhydrázy (acetazolamid, sulthiam, topiramát zonisamid) stoupá riziko nefrolitiázy (1).

Farmakokinetické interakce

Eslikarbazepin – ESL

Karbamazepin snižuje hladiny eslikarbazepinu o 12 %. Fenytoin snižuje AUC (ESL) o 31–33 %, pravděpodobně indukci glukuronidace. U topiramátu bylo popsáno snížení hladiny ESL pouze v rámci klinické studie na zdravých dobrovolnících – C_{max} o 13 % a AUC o 7 % (4).

Etosuximid – ETS

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují vlivem indukce CYP3A4 AUC (ETS) o 49 %, primidon snižuje poměr hladiny k dávce (C/D ratio) o 33 %. U kyseliny valproové jsou informace rozporuplné – zvýšení, snížení a bez

Tab. 3. Vliv antiepileptik na hladinu fenobarbitalu a fenytoinu (1, 4)

	fenobarbital	fenytoin
eslikarbazepin		↑ 30–35 %
felbamát	↑ 24 %	↑ 34–106 %
fenytoin	↑ 50–70 %	
klobazam		↑ 25–74 %
kyselina valproová	↑ u dospělých 30–50 %, u dětí až 112 %	
mesuximid	↑ 23–57 %	↑ 47–102 %
oxcarbazepin	↑ 15 %	↑ 40 %
retigabin	↓ AUC	
rufinamid	↑ 8–13 %	↑ 7–11 %
stiripentol	↓ clearance o 30–40 %	↑ 63–79 %
sulthiam		↑ 74 %
topiramát		↑ 25 %
vigabatrin		↓ 13–32 %

efektu na hladinu. Stiripentol hladinu ETS zvyšuje (4).

Felbamát – FLB

Indukci CYP3A4 snižuje karbamazepin hladinu felbamátu o 17–28 %, fenytoin o 51 %, fenobarbital o 27 % (1, 4, 5).

Kys. valproová zvyšuje clearance FLB o 21 % a snižuje jeho hladinu o 53 % (4). Gabapentin snižuje clearance FLB na úrovni renální exkrece o 37 % (1).

Fenobarbital – PB

Vlivem inhibice CYP2C19 zvyšují hladinu fenobarbitalu: felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) a rufinamid (4). Retigabin snižuje AUC (PB) (1). Stiripentol snižuje clearance PB inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Obdobným mechanismem je zřejmě způsoben vzestup hladiny PB při kombinaci s kys. valproovou. Prudký nárůst hladiny při této kombinaci se může manifestovat až stuporem nebo kómatem (6, 7). Acetazolamid a sulthiam zvyšují hladinu PB v neuvedeném rozsahu (1).

Fenytoin – PHT

Vlivem inhibice CYP2C19 hladinu zvyšují eslikarbazepin, felbamát, klobazam, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) (1). Rozsah ovlivnění hladiny PHT viz tabulka 3. Stiripentol zvyšuje hladiny PHT patrně inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Topiramát inhibuje CYP2C19. Zvýšení hladiny se projeví při vyšších koncentracích PHT, kdy se CYP2C19 více zapojí do metabolismu PHT. Hladinu fenytoinu dále zvyšují acetazolamid, rufinamid, sulthiam (4).

Karbamazepin může zvyšovat, snižovat i neovlivňovat hladiny PHT vlivem inhibice CYP2C19

a indukce CYP2C9 a CYP2C19. Rovněž klonazepam, fenobarbital neovlivňují, zvyšují i snižují hladinu PHT (4). Vliv kyseliny valproové je variabilní i u téhož pacienta – může se projevit jak vzestup, tak dočasný nebo trvalý pokles hladiny. Mechanismem je vytěsnění PHT z vazebných míst na albuminu a současná inhibice CYP2C9 (4, 6).

Vigabatrin hladinu PHT snižuje (1, 4, 5).

Gabapentin

Gabapentin je vylučován v nezměněné formě ledvinami, nemá vliv na CYP ani UGT izoenzymy (1) a jeho farmakokinetika je nezávislá na komedikaci (4).

Karbamazepin – CBZ

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu karbamazepinu a jeho aktivního metabolitu 10,11-karbamazepin-epoxidu (CBZ-E) je uveden v tabulce 4.

Felbamát, fenobarbital, primidon snižují hladinu CBZ a zvyšují hladinu CBZ-E. Oxcarbazepin snižuje AUC (CBZ) a zvyšuje AUC (CBZ-E). Mechanismem je indukce CYP3A4 a inhibice epoxid-hydrolázy. Kyselina valproová mírně snižuje nebo neovlivňuje hladinu CBZ a zvyšuje hladinu CBZ-E (8). Fenytoin, mesuximid, rufinamid a stiripentol snižují hladinu CBZ, ale neovlivňují hladinu CBZ-E (4, 8). Při kombinaci s fenytoinem dochází k vzestupu poměru CBZ-E: CBZ (8).

Klobazam zvyšuje hladinu CBZ i CBZ-E. Stiripentol snižuje clearance CBZ inhibicí CYP3A4 s menším podílem CYP2C8, k maximální inhibici dochází při koncentraci stiripentolu 7 mg/l. Hladinu CBZ-E stiripentol neovlivňuje (9). Zonisamid zvyšuje CBZ-E inhibicí renální exkrece. U vigabatrinu bylo popsáno jak snížení, tak zvýšení hladiny CBZ (1).

Tab. 4. Vliv antiepileptik na hladinu karbamazepinu a 10,11-karbamazepin-epoxidu (1, 4)

	karbamazepin	karbamazepin-epoxid
eslikarbazepin	↓ 13 %	
felbamát	↓ 19–30 %	↑ 33–51 %
fenobarbital	↓ 33 %	↑ 24 %
fenytoin	↓ 44 %	
klobazam	↑ 15 %	↑ 85 %
kyselina valproová	↓ mírně nebo vůbec	↑ 25 %
mesuximid	↓ 23 %	
oxcarbazepin	↓ 9–13 %	↑ 33 %
perampanel	↓ < 10 %	
primidon	↓ 25 %	↑ 75 %
rufinamid	↓ 7–15 %	
stiripentol	↑ 55–80 %	↓ poměr CBZ-E/CBZ o 45–65 %
vigabatrin	↓ 18 % nebo ↑ 20–132 %	
zonisamid		↑ C_{max} o 38 %, AUC o 17 %

Tab. 5. Vliv antiepileptik na hladiny kys. valproové a lamotriginu (1, 4)

	kys. valproová	lamotigin
eslikarbazepin	↓ 12 %	↓ 12–25 %
etosuximid	↓ 28 %	
felbamát	↑ 28–99 %	↑ 13 %
fenobarbital	↓ 37 %	↑ clearance o 21 %
fenytoin	↓ 37 %	↑ clearance o 125–134 %
karbamazepin	↓ 39 %	↑ clearance o 30–50 %
kys. valproová		↑ o 50–66 %
lamotigin	↓ 25 %	
mesuximid	↓ 7–60 %	↓ 30–72 %
oxcarbazepin		↓ 29–34 %
perampanel	↓ < 10 %	↓ < 10 %
primidon	↓ 50 %	↑ clearance o 21 %
retigabin		↑ clearance o 22 %, ↓ AUC o 15 %
rufinamid		↓ 7–13 %
sulthiam		↑ hladinu
stiripentol	↑ 9–17 %	
tiagabin	↓ C_{max} o 10 % a AUC o 12 %	
topiramát	↓ AUC o 13 %	

Klobazam – CLB

Enzymatické induktory zvyšují hladinu aktivního metabolitu – N-desmethylklobazamu: karbamazepin zvyšuje podíl metabolit/CLB o 117 %, fenytoin o 294 % a fenobarbital o 90 %. Perampanel snižuje hladinu o < 10 %. Felbamát zvyšuje hladinu N-desmethylklobazamu pětinašobně inhibicí CYP2C19, přičemž podíl CLB je snížen o 57 %.

Stiripentol zvyšuje hladinu CLB dvojnásobně a N-desmethylklobazamu trojnásobně. Mechanismem je inhibice demetylace klobazamu na CYP3A4 a inhibice hydroxylace N-desmethylklobazamu prostřednictvím CYP2C19 (1, 4).

Klonazepam – CLZ

Karbamazepin snižuje hladinu klonazepamu o 19–37 % (4), fenytoin o 28 %, fenobarbital o 11 % (10), lamotigin o 20–38 %, primidon sni-

žuje hladinu v neuvedeném rozsahu. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu o 17 % (4).

Kyselina valproová – VPA

Hladinu kys. valproové snižují etosuximid (4), fenytoin, fenobarbital (11), klobazam, mesuximid, perampanel (4), primidon (11) – rozsah viz tabulka 5. Lamotigin snižuje hladinu VPA vlivem indukce β -oxidace a glukuronidace. Tiagabin snižuje C_{max} o 10 % a AUC o 12 %. Topiramát snižuje AUC (VPA) v důsledku indukce β -oxidace (42 %), ω -oxidace (36 %) a glukuronidace (35 %). Vlivem zvýšené tvorby 2-propyl-4-pentenoové kyseliny (4-en metabolitu) tak stoupá riziko hepatotoxicity. Podíl hepatotoxických 4-en a 2–4-en metabolitů stoupá rovněž při podávání induktorů (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Stiripentol naopak snižuje hladinu 4-en metabolitu o 17–32 % a zvyšuje hladinu VPA vlivem inhi-

bice CYP2C9 a CYP2C19. β -oxidace není ovlivněna (4). Felbamát zvyšuje hladinu VPA inhibicí β -oxidace. Fenobarbital zvyšuje podíl volné frakce (12).

Lacosamid

Karbamazepin a fenytoin snižují AUC lacosamidu o 20 %, fenobarbital o 30 % (1).

Lamotigin – LTG

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu lamotriginu je uveden v tabulce 5. Mesuximid, oxcarbazepin a rufinamid snižují hladinu LTG vlivem indukce UGT1A4. Eslikarbazepin rovněž snižuje hladinu LTG – obě látky jsou metabolizovány UGT1A4 a UGT2B7 a vylučovány renálně (1). Karbamazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital a retigabin zvyšují clearance LTG indukci UGT1A4 (1, 5).

Kyselina valproová zvyšuje hladinu inhibicí UGT1A4 (1, 5, 13), která je maximální již při hladinách VPA okolo 20 mg/l (13). (Terapeutické rozmezí VPA je 50–100 mg/l). Felbamát zvyšuje hladinu LTG vlivem inhibice, sulthiam rovněž zvyšuje, rozsah neuveden (1).

Levetiracetam

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují AUC levetiracetamu o 21 %, lamotigin snižuje C/D ratio o 14 %, mesuximid o 27 %, oxcarbazepin o 35 % (4).

Mesuximid – MSM

Felbamát inhibuje metabolismus mesuximidu. Hladina aktivního metabolitu – N-desmethylnesuximidu je zvýšena o 26–46 %. Fenobarbital a fenytoin zvyšují poměr metabolit/MSM (4).

Oxcarbazepin – OXC

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukují metabolismus oxcarbazepinu a snižují AUC aktivního metabolitu – 10-hydroxykarbazepinu o 25–35 %. Lacosamid v dávce 400 mg/den snížil hladinu OXC o 15 %, avšak v dávce 200 mg/den byl bez efektu. VPA vytěšňuje OXC z vazby na plazmatické bílkoviny, která klesá z 47 % při monoterapii na 36 % při dvojkominci s VPA. Perampanel snižuje hladinu OXC o 35 % (1).

Perampanel

Karbamazepin snižuje hladinu perampanelu o dvě třetiny. Fenytoin a oxcarbazepin snižují AUC (PRP) o 50 %, topiramát o 20 % (1).

Pregabalin

Karbamazepin snižuje hladinu pregabalinu o 30 %, fenytoin o 23 %, fenobarbital o 11 %, oxcarbazepin o 18 %. Gabapentin snižuje $C_{\max}$ pregabalinu o 18 % (1).

Primidon –PRM

Fenytoin snižuje hladiny primidonu a zvyšuje hladiny jeho primárních metabolitů fenobarbitalu a fenylethylmalonamidu (PEMA). Karbamazepin zvyšuje podíl PB o 59 % (4). Celková hladina PRM, PB a PEMA je při podávání s karbamazepinem, fenytoinem nebo trojkombinací vždy stejná, liší se pouze zastoupení metabolitů (14). Fenytoin snižuje hladinu PRM o 33 % a zvyšuje hladinu PB o 112 %.

Acetazolamid snižuje absorpci PRM a jeho hladiny až k hodnotám pod detekčním limitem (4). Karbamazepin snižuje poměr C/D o 17 %, ethosuximid o 7 %. Klobazam zvyšuje clearance PRM. Mesuximid zvyšuje hladinu PB o 17 % inhibicí CYP2C9, ale poměr PB/PRM neovlivňuje.

Stiripentol inhibuje metabolismus PRM i PB – hladina PB je zvýšena o >48 % vlivem inhibice CYP2C9 a CYP2C19. Sulthiam inhibuje metabolismus PB a zvyšuje jeho hladinu. VPA zvyšuje hladinu PB o 51 % pravděpodobně vlivem na CYP2C9 a CYP2C19.

LITERATURA

1. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part I: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927–966.
2. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
3. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 16–22.
4. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.
5. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 309–324.
6. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ. Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. *Neurology* 1980; 30: 94–97.
7. Patel IH, Levy RH, Cutler RE. Phenobarbital-valproic acid interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 515–521.
8. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacoki-

Retigabin – RTG

Fenobarbital zvýšil AUC (RTG) o 27 %. Lamotrigin zvyšuje AUC (RTG) o 15 % zřejmě inhibicí UGT1A4, příp. kompeticí o eliminační mechanismy v ledvinách. Karbamazepin a fenytoin snižují hladiny RTG v neuvedeném rozsahu.

Rufinamid – RFM

Fenytoin, fenobarbital a primidon snižují hladiny rufinamidu o 25–46 %, karbamazepin o 19–26 % (interakce je významnější u dětí), mesuximid o 29 %, oxcarbazepin o 21 %, vigabatrin 14–30 %.

Lamotrigin snižuje clearance RFM o 9 % (1). VPA zvyšuje hladiny RFM o 45–87 % (15).

Stiripentol – STP

Fenytoin a fenobarbital snižují hladinu stiripentolu o 63 % (1). Karbamazepin a primidon zvyšují clearance STP o 300 % vlivem indukce CYP3A4 a CYP2C19 (4).

Klobazam zvyšuje hladinu STP o 25 % (1).

Sulthiam

Karbamazepin a primidon snižují hladinu sulthiamu v neuvedeném rozsahu (4).

- netics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiam, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 341–369.
9. Radulovic LL, Wilder BJ, Leppik IE, et al. Lack of interaction of gabapentin with carbamazepine or valproate. *Epilepsia* 1994; 35: 155–61; Erratum *Epilepsia* 1994; 35: 707.
10. Khoo KC, Mendels J, Rothbart M, et al. Influence of phenytoin and phenobarbital on the disposition of a single oral dose of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 368–375.
11. Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1981; 22: 437–441.
12. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 257–286.
13. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res* 2003; 57: 85–93.

Tiagabin – TGB

Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin snižují hladiny tiagabinu o 40–70 % vlivem indukce CYP3A4 (4). Pregabalin zvyšuje clearance TGB o 12 % (1).

Topiramát – TPR

Karbamazepin snižuje hladiny TPR o 40–46 % stimulací oxidativní cesty vedoucí k tvorbě 2,3-diol-topiramátu a 10-OH-topiramátu. Fenytoin snižuje hladinu TPR o 50–58 %, fenobarbital o 41–68 % (1), oxcarbazepin 0–32 %, pregabalin o 12 %, primidon o 68 % (4). Eslicarbazepin snižuje hladinu TPR o 8–18 % na úrovni absorpce. VPA snižuje AUC (TPR) o 0–14 % (1). Mesuximid může snižovat hladiny TPR, rozsah neuveden (4).

Vigabatrin

Felbamát zvyšuje renální exkreci vigabatrinu o 8 % přičemž stoupá plazmatická AUC farmakologicky aktivního S(+)-enantiomeru (1).

Zonisamid

Clearance zonisamidu zvyšuje karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukci CYP3A4. Rozsah neuveden.

14. Bobčíková P, Brozmanová H, Grundmann M. Vzájemné interakce antiepileptik a jejich vliv na koncentraci účinných metabolitů epoxy – karbamazepinu a PEMY. *Čs. fyziol.* 1998; 47: 146.
15. May TW, Boor R, Rambeck B, Jürgens U, Korn-Merker E, Brandt C. Serum concentrations of rufinamide in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit.* 2011; 33: 214–121.
16. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1395–1401.
17. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1441–1449.
18. Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, Muller M. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1187–1193.

Současný pohled na roli inhibitorů TNFα v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

Břetislav Lipový^{1,2}, Jakub Holoubek¹

¹Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) představuje nejzávažnější syndrom ze skupiny SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions). Jde tedy o polékovou toxoalergickou reakci, u které dochází k rozvoji apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Dodnes není spolehlivě vysvětlena komplexní patofyziologická podstata tohoto syndromu, což vede k jistým zmatečnostem v terapii. Výsledkem je stále neuspokojivě vysoká mortalita. Vzhledem k tomu, že TNFα hraje důležitou roli v doposud popsané patofyziologii TEN, zdá se být podávání inhibitorů TNFα logickou volbou v terapii těchto pacientů. Ovšem situace není tak jednoznačná, jak se může na první pohled zdát.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, biologická léčba, TNFα.

Current perspective on the role of TNFα inhibitors in treating patients with toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis (TEN) represents the most severe syndrome of the SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) group. It is a drug-induced toxic-allergic reaction in which apoptosis develops in the area of the dermoepidermal junction. To date, the complex pathophysiological nature of this syndrome has not been elucidated reliably, which has resulted in certain confusion in the treatment. As a result, the mortality rate is still unsatisfactorily high. Given the fact that TNFα plays an important role in the hitherto described pathophysiology of TEN, the administration of TNFα inhibitors appears to be a logical choice in treating these patients. However, the situation is not as unequivocal as it may seem at first sight.

key words: toxic epidermal necrolysis, biological therapy, TNFα.

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) představuje nejzávažnější syndrom ze skupiny tzv. SCARs (Severe Cutaneous Adverse Reactions) (1). První popis tohoto syndromu provedl v roce 1956 skotský dermatolog Alan Lyell, proto se někdy TEN označuje jako Lyellův syndrom (2). Základní podstatou TEN je masivní indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Vzniká tak různě rozsáhlá kožní exfoliace, přičemž kritéria pro diagnózu TEN jsou splněna v případě, že minimální rozsah postižení kožního povrchu je 30 % TBSA (total body surface area). Velmi často bývají u TEN postiženy také sliznice (3). Indukce apoptózy je iniciována pří-

tomností cizorodého antigenu. V případě TEN se jedná typicky o medikamenty, přesto u asi 5–10 % případů TEN se nepodaří najít přímá souvislost mezi tímto syndromem a podáváním nějakého léku (4). TEN je celosvětově velmi raritní syndrom, jehož incidence se pohybuje kolem 0,5–1 případ na milion obyvatel a rok (v České republice je každoročně evidováno přibližně 5–10 případů). Nejsou zaznamenány výraznější geografické rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění. Závažnost syndromu spočívá ve vysoké mortalitě, která se pohybuje mezi 30–50 % (5).

Přestože patofyziologie TEN není doposud spolehlivě objasněna, pokroky které byly

zaznamenány na poli imunologie, zejména za poslední dekádu, velmi přispěly k pochopení podstaty samotného syndromu. Podle aktuálních poznatků dochází k reakci imunitního systému a interakci mezi HLA antigeny I. třídy s následnou klonální produkcí CD8+ T lymfocytů (cytotoxické T lymfocyty). Tyto lékové specifické klony mohou následně různými mechanismy iniciovat apoptózu keratinocytů. Samotné CD8+ T lymfocyty by ovšem v tomto množství nebyly schopny způsobit extenzivní kožní a slizniční postižení, proto se v této fázi velmi intenzivně zapojují také CD4+ T lymfocyty (pomocné lymfocyty). CD4+ T lymfocyty transmigrují do tkání a mohou způsobovat

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 24–27

Článek přijat redakcí: 22. 11. 2016

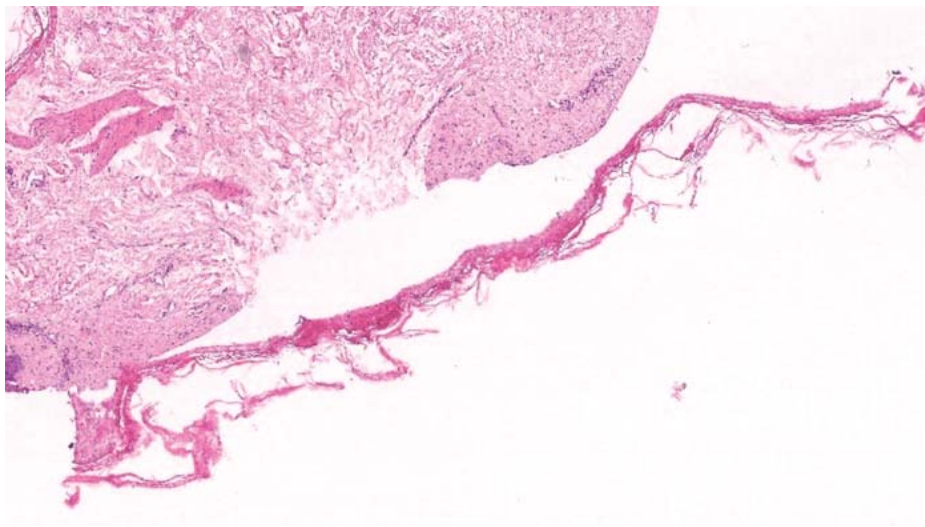
Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2016

Obr. 1. Lokální nález exfoliace v oblasti pravé horní končetiny**Obr. 2.** Lokální nález exfoliace v oblasti hýždí a zad

apoptózu keratinocytů přímo (FasR-FasL vazba), nebo také nepřímou zvyšováním produkce CD8+ T lymfocytů a také ovlivňováním NK buněk (6).

V případě TEN se při rozvoji apoptózy epidermálních buněk uplatňují dva hlavní systémy – kaspázový a nekaspázový (7). V případě kaspázového apoptotického mechanismu se dále hovoří o dvou drahách indukce. Vnější dráha je aktivována vazbou specifického ligandu (FasL, CD95L) na receptor FasR (CD95R). Následně dochází k aktivaci apoptotické dráhy přes iniciační kaspázu (kaspáza-8) až ke kaspáze efektorové (kaspáza-3) (8). Identickou dráhu spouští také vazba TNFα na specifický receptor (TNFR1 – Tumor necrosis factor receptor 1). Vnitřní dráha aktivace kaspázového apoptotického mechanismu je iniciována dysregulací vnitřního prostředí buňky. Předpokládá se, že vnitřní dráha se v patofyziologii TEN uplatňuje zcela minoritně. U nekaspázových proteáz se v rozvoji apoptózy epidermálních buněk uplatňuje zejména granzym B produkovaný specifickými klonem CD8+ a také NK buňkami (9).

Jak již bylo zmíněno dříve, základním klinickým příznakem TEN je poškození kůže v podobě exfoliace s následnou tvorbou rozsáhlých erozí v rozsahu minimálně 30 % TBSA (obr. 1, 2). Vzhledem k tomu, že TEN může imitovat celou řadu jiných závažných bulózních onemocnění, je před samotným zavedením terapie nezbytně nutná precizní diagnostika. Ta se v současné době opírá o pozitivitu některých klinických znamení (pseudo-Nikolského fenomén – při drobném tlaku na postižené místo epidermis dochází k jejímu posunutí proti dermis, Asboe-Hansenovo znamení – při vertikálním tlaku na bulu se její obsah šíří do okolí buly), kožní biopsii a také o podrobnou anamnézu, především farmakologickou (10).

Obr. 3. Histologické vyšetření s obrazem odlučující se epidermis a chabým zánětlivým infiltrátem dermis, typický obraz pro TEN

Charakteristický histopatologický obraz TEN zahrnuje přítomnost četných nekrotických keratinocytů a rozvolnění v oblasti dermo-epidermální junkce (11) (obr. 3). Právě v oblasti tohoto rozvolnění dochází k postupné tvorbě bulózních formací. V dermis je přítomen pouze chudý zánětlivý infiltrát. Alan Lyell sám popsal tento stav jako tzv. dermal silence (12).

Role TNFα a jeho receptoru v patofyziologii TEN

TNFα hraje v rozvoji TEN pravděpodobně důležitou úlohu, přesto by se jeho patogenetická role neměla přeceňovat. Jeho přítomnost byla popsána u pacientů s TEN v epidermis, kde byla jeho koncentrace daleko vyšší nežli v plazmě (13). V obsahu bul byla zjištěna přítomnost solubilní formy tzv. sTNFα. Dnes jsou známy 2 typy receptorů pro TNFα – TNFR-1 a TNFR-2. Při vzniku apoptózy se uplatňuje pouze receptor TNFR-1. TNFR-2 má opačnou úlohu, tedy zajištění dostatečné intracelulární produkce řady antiapoptotických mediátorů cestou nukleárního fakto-

ru kappa B (NF-κB). Přesto samotná vazba TNFα na TNFR-1 nevede pouze ke spuštění kaspázami zprostředkované apoptózy (14).

Zajímavé je srovnání úlohy jednotlivých proinflatorních cytokinů při vzniku TEN a termického traumatu. Zatímco při rozvoji TEN hraje důležitou roli TNFα, u termického traumatu se v oblasti dermis nachází daleko vyšší koncentrace IL-1 (15).

Thalidomid a jeho efektivita u pacientů s TEN

O patogenetické roli TNFα v patofyziologii TEN se spekulovalo již v 90. letech minulého století. Tehdy nebyly ještě, nejen pro pacienty s TEN, k dispozici selektivní inhibitory, resp. biologika. Ovšem byl již dobře známý preparát, který měl výraznou anti-TNFα aktivitu, thalidomid. Thalidomid je nechvalně známý preparát, který byl vyvinut v 50. letech minulého století v Německu jako sedativum a hypnotikum (16). Používal se až do roku 1961, kdy byla naznačena příčinná souvislost mezi užíváním tohoto

preparátu a vývojovými abnormalitami novorozenců.

Určitou renesancí zažil thalidomid v 90. letech minulého století, kdy se začalo využívat jeho inhibičního účinku na TNFα. S částečným úspěchem byl využit např. při terapii Behcetovy choroby, GVHD (graft versus host disease) nebo SLE (systémový lupus erythematoses) (17, 18).

Velké naděje se také přikládaly thalidomidu v rámci terapie pacientů s TEN. Proto v roce 1998 proběhla studie, která byla designovaná jako zaslepená s cílem zhodnotit superioritu v přežití pacientů ve skupině s thalidomidem, proti skupině užívající placebo. Studie byla provedena nejprogresivnější skupinou zabývajících se závažnými bulózními stavy pod vedením Pierra Wolkensteina (19). Samotná studie byla předčasně ukončena, protože byla zaznamenána excesivní mortalita v thalidomidové skupině (zemřelo 10 z 12 probandů), zatímco ve skupině s placebem zemřeli 3 z 10 probandů. Výsledkem této studie tedy bylo zjištění, že použití thalidomidu u pacientů s TEN je nejen neefektivní, ale naopak škodlivé, proto se další použití tohoto preparátu v terapii pacientů s TEN nedoporučuje.

Paradoxně byly zaznamenány případy rozvoje TEN u pacientů, kteří medikovali thalidomid z jiných příčin. Colagrande et al. reportovali případ rozvoje TEN u pacienta s primární myelofibrózou, který užíval thalidomid (20). Eo et al. popsali případ rozvoje TEN u pacienta, který medikoval thalidomid z důvodu mnohočetného myelomu (21).

Biologika v terapii pacientů s TEN

V souvislosti s terapií TEN jsou dnes zmiňovány tři preparáty ze skupiny tzv. biologické léčby – etanercept, infliximab, adalimumab. Vývoj těchto preparátů na přelomu století vedl k možné renesanci použití anti-TNFα preparátů v terapii pacientů s TEN. Mezi jednotlivými zástupci této skupiny jsou odlišnosti. Zatímco etanercept představuje fúzní protein lidského receptoru p75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, infliximab je chimerická IgG1 monoklonální protilátka (75 % humánní a 25 % myší komponenta) a adalimumab je plně humánní IgG monoklonální protilátka. V terapii pacientů s TEN byly doposud použity etanercept a infliximab (22, 23). Jedná se pouze o jednotlivé kazuistiky nebo série kazuistik v řádově jednotkách pacientů. Výsledky nejsou ovšem

přesvědčivé. Jediná doposud publikovaná studie zahrnující početnější skupinu pacientů (n = 10) byla publikována v roce 2014 (24). U všech pacientů bylo jednorázově podáno 50 mg etanerceptu s.c. Nikdo ze souboru pacientů nezemřel a u všech byla zaznamenána rychlá regrese základního onemocnění. Přesto počáteční nadšení bylo opět vystřídáno pochybnostmi. Pozitivní výsledky byly většinou publikovány pouze z center v Itálii s vazbou na jednu skupinu výzkumníků, což budí drobné rozpaky. Konstruktivní metaanalýza o použití biologické léčby u pacientů s TEN v jiných zemích doposud chybí.

Proti použití biologické léčby v terapii pacientů s TEN hovoří také současně reportované případy rozvoje Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) u pacientů medikujících chronicky biologika, zejména adalimumab, z důvodu jiného základního onemocnění. Mounach et al. nebo Owczarczyk-Saczonek et al. publikovali případ rozvoje SJS u pacientů s revmatoidní artritidou užívajících dlouhodobě etanercept nebo adalimumab (25, 26). Salama et al. poukazují na rozvoj SJS po podání adalimumabu u pacienta s Crohnovou chorobou (27).

Rozvoj TEN při terapii inhibitory TNFα sice zatím nebyl popsán, podstata SJS a TEN je ale velmi podobná, a rozdíl mezi těmito syndromy je pouze v intenzitě a rozsahu postižení kůže a sliznic (TEN více než 30 % TBSA, SJS méně nebo rovno 10 %) (28).

Možné patofyziologické vysvětlení nežádoucího potlačení produkce TNFα v průběhu léčby pacientů TEN

Jak již bylo zmíněno výše, má TNFα a jeho vazba zejména na TNFR1 nejen apoptotický, ale také antiapoptotický efekt na danou buňku. Samotná vazba TNFα na TNF-R1 způsobí trimerizaci receptoru, který následně aktivuje TNFR1-associated death domain protein (TRADD). Tento protein slouží dále jako jakási platforma pro aktivaci nejméně 3 dalších mediátorů, RIP1 (receptor interacting protein 1), Fas-associated death domain protein (FADD) a TNF-receptor associated factor 2 (TRAF-2). Jistá kontroverze v případě rozvoje TEN připadá v úvahu zejména proto, že každý z těchto mediátorů má odlišnou funkci. Při aktivaci RIP1 a FADD přes již aktivovaný TRADD dojde k následnému rozvoji apoptózy

cestou iniciačních a efektorových kaspáz, které jsou identické s intracelulárními pochody po aktivaci FasR (stejná receptorová rodina).

Pokud dojde k aktivaci RIP1 a TRAF2 přes již aktivovaný TRADD, tato cesta vede k transkripci NF-κB (nukleárního faktoru kappa B), respektive dojde k primární aktivaci komplexu IKK podjednotek (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase). Pro aktivaci IKK podjednotek je zapotřebí součinnosti obou mediátorů, tedy jak RIP1, tak i TRAF-2. Dráha NF-κB způsobuje výslednou mnohočetnou antiapoptotickou aktivitu. Dominantní v tomto smyslu je zejména antiapoptotický protein BCL-2 a další nitro-buněčné inhibitory apoptózy, resp. inhibitory aktivity specifických kaspáz, např. c-IAP1 (The cellular inhibitor of apoptosis 1), XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) (29).

Výše zmíněná skutečnost vede k domněnce, že TNFα má v případě rozvoje TEN možná důležitou úlohu, přesto jeho nezastupitelná role je také v případě významné protekce buňky před apoptotickými působky. Bohužel ani dnes stále nevíme, která patofyziologická dráha je v případě vazby TNF u pacientů s TEN aktivnější, jestli je to proapoptotická RIP1 a FADD, nebo naopak antiapoptotická RIP1 a TRAF-2.

Přesto by se dalo namítnout, že míra exprese FasL na T lymfocytech a také keratinocytech je výrazně ovlivněna aktivitou TNFα. Při supresi produkce TNFα by tedy mělo dojít k potlačení i druhé, významné patofyziologické dráhy uplatňující se v rozvoji TEN. Situace kolem exprese FasL je ovšem daleko složitější, ovlivňují ji mimo TNFα také jiné cytokiny, např. INFγ nebo také produkce samotného oxidu dusného. A právě míra oxidativního a nitrosativního stresu je dnes v souvislosti s patofyziologií TEN velmi intenzivně zkoumána (30).

Závěr

V reflexi na současně patofyziologické poznání, a ne zcela přesvědčivé výsledky týkající se efektivity biologik v terapii pacientů s TEN, se dnes použití jednotlivých preparátů z této skupiny nedá doporučit. Přesto k definitivnímu závěru povede ještě dlouhá cesta, přes pochopení samotné role TNFα v iniciační a amplifikační fázi TEN, po provedení multicentrické metaanalýzy, která nám přinese dostatečně robustní data o účinnosti, nebo naopak škodlivosti podávání biologik u pacientů s TEN.

LITERATURA

- Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016; 43(7): 758–766. doi: 10.1111/1346–8138.13430.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956; 68(11): 355–361.
- Lipový B, Říhová H, Kempný T, Suchánek I. Fulminantní průběh lamotriginem indukované toxické epidermální nekrolýzy. *Neurol. praxi* 2015; 16(5): 299–301.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173.e1–13; quiz 185–186.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 39–50.
- Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villard I, Bensussan A, Roujeau JC. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000; 119(1): 225–230.
- Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2016 May 20; 5. pii: F1000 Faculty Rev-951. doi: 10.12688/f1000research.7574.1. eCollection 2016.
- Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999; 15: 269–290.
- Saeed HN, Chodosh J. Immunologic Mediators in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(1–2): 85–90. doi: 10.3109/08820538.2015.1115255.
- Lipový B. A potential new sign in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2016; 42(7): 1618–1620. doi: 10.1016/j.burns.2016.07.014.
- Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, Gamelli R, Nickoloff BJ. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(6): 683–687.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol*. 1979; 100(1): 69–86.
- Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123(5): 850–855.
- Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002; 296(5573): 1634–1635.
- Correia O, Delgado L, Roujeau JC, Le Cleach L, Fleming-Torinha JA. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 1alpha in toxic epidermal necrolysis: a comparative analysis of serum and blister fluid samples. *Arch Dermatol*. 2002; 138(1): 29–32.
- Lasagna L. Thalidomide—a new nonbarbiturate sleep-inducing drug. *J Chronic Dis*. 1960; 11: 627–631.
- Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(6 Suppl 94):S129–S137.
- Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005; 153(2): 254–273.
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998; 352(9140): 1586–1589.
- Colagrande M, Di Ianni M, Coletti G, Peris K, Fargnoli MC, Moretti L, Lapecorella M, Tabilio A. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving thalidomide therapy. *Int J Hematol*. 2009; 89(1): 76–79. doi: 10.1007/s12185–008–0220–2.
- Eo WK, Kim SH, Cheon SH, Lee SH, Jeong JS, Kim YS, Chang HK, Suh KS, Kim HY. Toxic epidermal necrolysis following thalidomide and dexamethasone treatment for multiple myeloma: a case report. *Ann Hematol*. 2010; 89(4): 421–422. doi: 10.1007/s00277–009–0810-y.
- Didona D, Paulino G, Garcovich S, Caposiena Caro RD, Didona B. Successful use of etanercept in a case of toxic epidermal necrolysis induced by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct; 30(10): e83–e84. doi: 10.1111/jdv.13330.
- Zárate-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(1): 61–63.
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(2): 278–283. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.044.
- Mounach A, Rezzqi A, Nouijai A, Ghazlani I, Achemlal L, Maghraoui AE, Bezza A. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in rheumatoid arthritis disease. *Rheumatol Int*. 2013; 33(5): 1351–1353. doi: 10.1007/s00296–011–2212–4.
- Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Znajewska-Pander A, Placek W. Stevens-Johnson syndrome in a patient with rheumatoid arthritis during long-term etanercept therapy. *J Dermatol Case Rep*. 2016 Mar 31; 10(1): 14–16. doi: 10.3315/jdcrr.2016.1224. eCollection 2016.
- Salama M, Lawrance IC. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(35): 4449–4452.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129(1): 92–96.
- Chen, Guoqing, and David V. Goeddel. „TNF-R1 signaling: a beautiful pathway.” *Science*. 2002; 296(5573): 1634–1635.
- Peter D, Amirtharaj GJ, Mathew T, Pulimood S, Ramachandran A. Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Pathophysiology of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome-A Pilot Study. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(5): 427–431. doi: 10.4103/0019–5154.159617.

Karcinom prsu chronické onemocnění? – Anti HER2 terapie

Markéta Pospíšková, Milan Kohoutek

KOC KNTB a.s., Zlín

Generalizovaný karcinom prsu je až na vzácné případy nevyléčitelné onemocnění. Díky novým znalostem o biologii nádorů, které přinesly do léčby nové terapeutické možnosti, došlo k signifikantnímu prodloužení přežití u určitých imunofenotypů karcinomu prsu. Především zařazením anti HER2 léčby (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasin, lapatinib) došlo k prodloužení hrubého přežití u pacientek s amplifikací HER2 až na 56 měsíců. Stále se ale jedná o inkurabilní onemocnění a je nutné, kromě snahy o prodloužení přežití, myslet hlavně na zlepšení či alespoň zachování kvality života pacienta.

Klíčová slova: karcinom prsu, cílená léčba, HER2, trastuzumab, lapatinib.

Breast cancer a chronic disease? The Anti-HER2 therapy

Advanced breast cancer is up on rare cases generally incurable disease. Thanks to new knowledge about the biology of tumors, which have brought to the treatment of new therapeutic options, an significant extension of survival for this diagnosis. Mainly inclusion of anti HER2 treatments (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtasin, lapatinib), thanks to which the OS in patients with HER2 gene amplification extended up to 56 months. But it is still an incurable illness and must, in addition to the efforts to extend survival, think mainly to improve or at least maintain the quality of life of the patients.

Key words: breast cancer, HER2, targeted therapy, trastuzumab, lapatinib.

Kazuistika

Pětašedesátiletá pacientka ročník 1943 byla na naše pracoviště odeslána v roce 2008 k biologické léčbě.

V říjnu 2001 jí byl diagnostikován karcinom levého prsu a byla provedena lumpectomie s exenterací axily I. sin. s nálezem středně diferencovaného invazivního duktálního karcinomu bez angioinvasze a lymfango-invasze (obrázek 1), IHC: PCNA 50–75 %, ER 50–75 %, PR 10 %, c-erbB-2 2–3 +, G2, FISH pozitivní, pT2pN1mi (1/13) M0. Pooperačně absolvovala 6 sérií adjuvantní chemoterapie v kombinaci ADM + CFA a levý prs byl ozářen 50 Gy v 25 frakcích s boostem na lůžko tumoru do 66 Gy. Následně byla pacientka 5 let léčena adjuvantní hormonoterapií tamoxifenem.

Na podzim 2008 byla pacientka přešetřována pro bolesti zad a elevaci tumorových

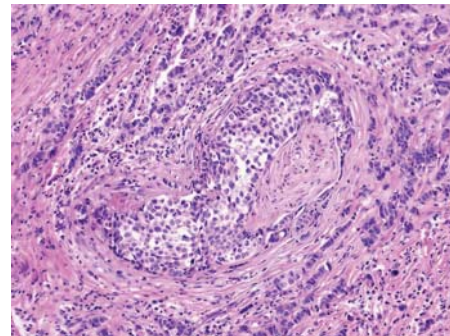
markerů (CA 15–3 66). Na PET/CT (obrázek 2) byl zjištěn relaps ve skeletu hrudní páteře (obratle 5 a 6), postižení pleury s maligním výpotkem a metastázy v játrech. U pacientky KI 90 %, bez významnějších komorbidit (hypertenze, hypercholesterolemie) byla zahájena I. linie léčby v kombinaci paliativní chemoterapie docetaxel + biologická léčba trastuzumab a dále byly vzhledem k postižení skeletu nasazeny bisfosfonáty – kyselina zolendronová a 28 dní. Pro špatný žilní systém byl zaveden před druhou sérií venózní port (obrázek 3).

Po šesti sériích kombinované léčby došlo k vymizení metastáz na játrech a regresi postižení pleury, byla konstatována parciální odpověď. Pro trvající bolesti páteře byl konzultován ortoped a byla provedena transpedikulární stabilizace hrudních obratlů 5 a 6 (obrázek 4). Následně

bylo vzhledem k regresi postižení a nepřítomnosti příznaků choroby pokračováno jen v udržovací terapii trastuzumabem, ke kterému byl pro pozitivitu hormonálních receptorů přidán steroidní inhibitor aromatázy exemestan.

Pro lepší komfort pacientky (bisfosfonát 4 týdny, trastuzumab 3 týdny) byla v únoru

Obr. 1. HV



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

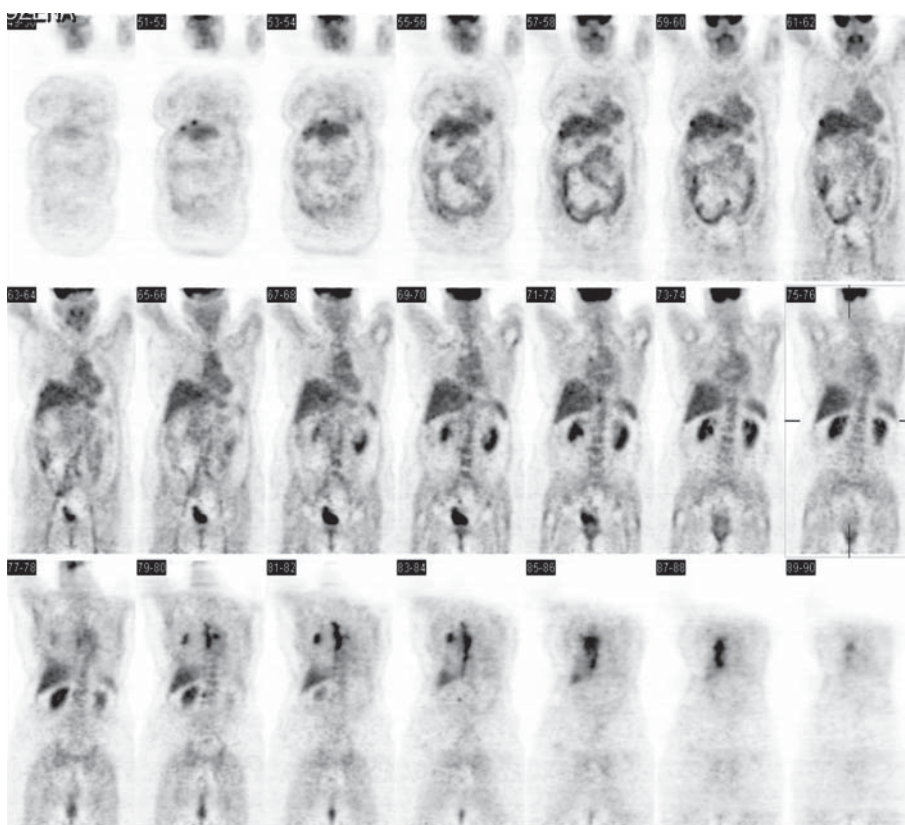
MUDr. Markéta Pospíšková, pospiskova@bnzlin.cz

KOC KNTB a.s. Zlín, Havlíčkovo nábřeží 600, 760 01 Zlín

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 28–30

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 20. 12. 2016

Obr. 2. PET/CT 11/2008

2011 změněna terapie bisfosfonáty na perorální formu kyselinou ibandronovou. Po 10 měsících léčby došlo k vytvoření osteonekrózy pod špatně doléhající zubní protézou. Bisfosfonát byl vysazen a ve spolupráci se stomatochirurgy byla pacientka léčena antibiotiky (dalacin) a lokální chirurgickou léčbou. Po 4 měsících došlo ke kompletnímu vyhojení nekrózy a opět byl nasazen bondronát.

Během léčby v kombinaci s trastuzumabem a exemestanem bylo v listopadu 2012 dosaženo mimo hrudní obratle kompletní regrese (obrázek 5). V září 2013 byla zjištěna trombóza venózního portu, po přeléčení nízkomolekulárními hepariny (LMWH) byla provedena extrakce portu a zavedení nového při třídní hospitalizaci.

V březnu 2014 se na PET/CT opět objevila ložiska vyšší aktivity v mediastinální uzlině vpravo a parakardiálně vpravo a ložiska v plicích (obr. 7), byla konstatována progresie onemocnění a trastuzumab byl po 4,5 letech vysazen.

Pacientka byla v dobrém celkovém stavu, bez známek nemoci KI 90 %, proto byla zahájena II. linie léčby v kombinaci lapatinib+kapecitabin a bylo pokračováno v terapii bondronátem. Po třech měsících léčby došlo k vymizení drobných ložisek na plicích.

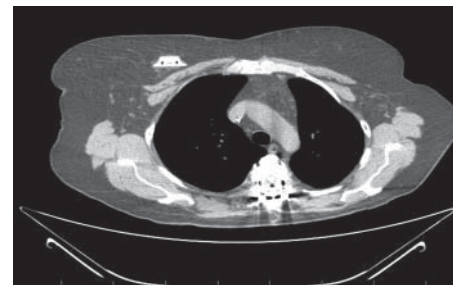
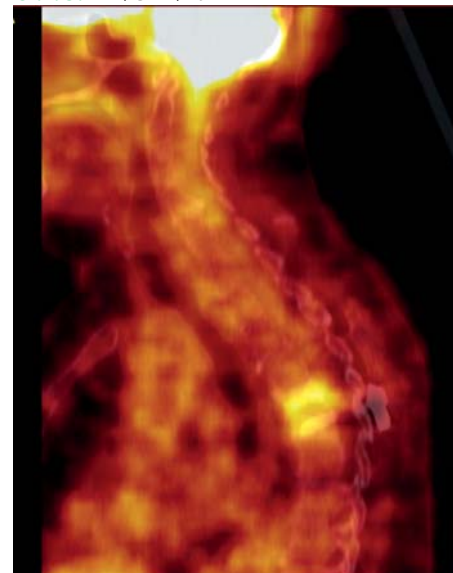
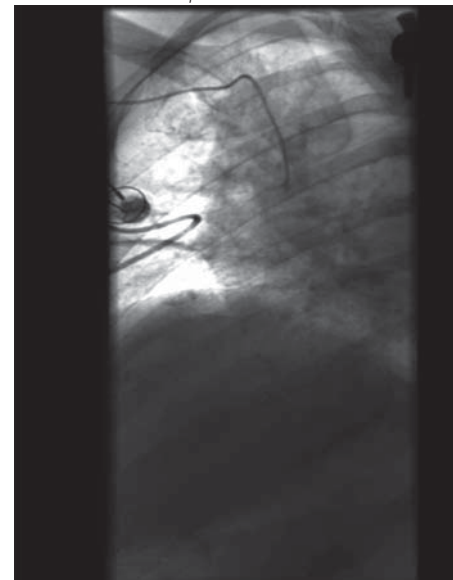
Po 4 měsících terapie bylo nutné zredukovat kapecitabin na 80 % pro hand foot syn-

drom a panarití. Přechodně došlo ke zlepšení, ale v prosinci 2014 byla terapie kapecitabinem pro hand foot syndrom grade 3 a zhoršení panarití (obrázek 8) ukončena. Dále bylo pokračováno v terapii lapatinibem a po schválení revizním lékařem byl do kombinace přidán letrozol. Během léčby došlo k regresi hand foot syndromu, ale panarití přetrvávala, proto byla dávka lapatinibu postupně zredukována na 3 tablety denně, při které nálezy na prstech zregredoval.

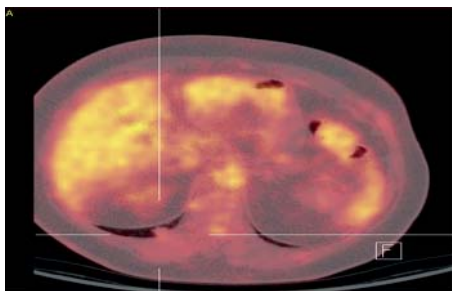
V říjnu 2015 byla popsána na CT další regrese lymfatických uzlin, v březnu 2016 pak stabilizace (obrázek 9). Echokardiografie byla pravidelně prováděna během celé léčby a 3 měsíce bez zhoršení EF a dále dle standardu našeho centra po revizních kontrolách bylo 1x ročně prováděno CT mozku. Nyní je pacientka na II. linii 30 měsíců, je ve výborném stavu, bez známek nemoci a bez vedlejších účinků léčby.

Diskuze

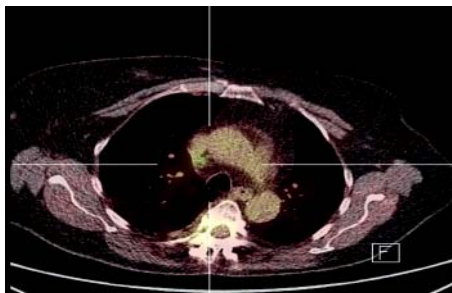
Metastatický karcinom prsu je inkurabilní onemocnění, jehož léčba by měla prodloužit přežití a zmírnit symptomy způsobené onkologickým onemocněním a tak zlepšit či udržet kvalitu života léčeného pacienta. Je potřeba k němu přistupovat komplexně. V rámci systémové léč-

Obr. 3. Port**Obr. 4.** Transpedikulární fixace TH5,6**Obr. 5.** PET/CT 11/2012**Obr. 6.** Trombóza portu

Obr. 7. PET/CT 3/2014



Obr. 8. Kožní toxicita



Obr. 9. CT 3/16



by je to cílená biologická léčba, chemoterapie, hormonální léčba a bisfosfonáty.

V I. linii HER2 neu pozitivního karcinomu prsu je dle současných doporučení indikována kombinace trastuzumab, pertuzumab a taxany dle studie CLEOPATRA (pertuzumab docetaxel + trastuzumab vs. trastuzumab + docetaxel – OS 56,5 měs. vs. 40,8 měs., mTTP 18,5 měs. vs. 12,4 měs.), ve II. linii následuje trastuzumab emtansin dle studie EMILIA (trastuzumab emtansin vs. lapatinib + kapecitabin DFS 9,6 měs. vs. 6,4 měs.). Terapie lapatinibem a kapecitabinem byla posunuta do třetí a další linie (EGF100151, mTTP 8,4 měs.). U hormonálně dependentních tumorů je další možností kombinace s hormonální léčbou (ECG30008, Tanden, Electra). Při kostním postižení je doporučeno nasazení bisfosfonátů k prevenci kostních příhod a dále využití analgetických možností radioterapie a chirurgie.

Zmiňovaná pacientka zahájila léčbu před studií CLEOPATRA. V I. linii v kombinaci s trastuzumabem byla doba do progresu 64 měsíců, což je přibližně 5× delší interval než medián doby do progresu při terapii danou kombinací ve studii CLEOPATRA (12,4 měs.). Delší trvání doby do progresu onemocnění přičítáme dobré odpovědi pacientky na hor-

monální terapii, která byla nasazena do léčby již po 6 cyklech chemoterapie a dosažení parciální odpovědi. Po redukcí masy tumoru jsme terapii změnili na kombinaci s inhibitory aromatáz. Pacientce byl nasazen steroidní IA exemestan, který v té době neměl studie jako nesteroidní IA (Tanden, Electra). Dle zpětného vyhodnocení to byla dobrá volba, která nám umožnila v druhé linii po vysazení kapecitabinu požádat RL o schválení nesteroidního IA – letrozolu, který měl jako jediný studie s lapatinibem, i když jen do I. linie (ECG30008).

Terapie vycházela v té době z platných doporučení, od počátku byla snaha o mezioborovou spolupráci a hlavně o zmírnění příznaků nemoci a omezení vedlejších účinků onkologické léčby (brzký převod na kombinaci s HT).

Závěr

HER2 pozitivní metastatický karcinom prsu se stává chronicky léčitelným onemocněním, proto by měla být preferována maximálně účinná léčba v rámci multimodálního přístupu, s minimální toxicitou, která nezhoršuje kvalitu života pacienta. Naše pacientka s původně masivním postižením jater, plic, kostí žije osm let díky anti HER2 terapii s minimální toxicitou léčby a bez symptomů nemoci.

LITERATURA

1. Tesařová P. Metastatický karcinom prsu – chronické onemocnění s dobrou kvalitou života. *Breast Cancer News*; 2014; 4(3): 3.

2. Cardoso F, Costa A, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology*. 2014; 1–18. doi:10.1093/annonc/mdu385.

3. Büchler T, Čejková J. Přehled biologické léčby HER2-pozitivního metastatického karcinomu prsu. *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(1): 8–12.

