

Klinická farmakologie a farmacie

2017

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 31 | 2017

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula –
prospektivní kohortové sledování

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Lékové interakce makrolidů v roce 2017

Špecifická percepce rizika liekov u žien

Zhodnocení účinnosti a rizik v léčbě roztroušené sklerózy

Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní trombembolické nemoci

Herpesviry a rezistence k antivirotické terapii

KAZUISTIKY

Nežádoucí účinky metoklopramidu (Degan) – z pohledu pacienta

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Tomáš Vymazal, Jan Beroušek
Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 7** Michal Prokeš, Ondřej Suchopár, Josef Suchopár
Lékové interakce makrolidů v roce 2017
- 14** Monika Laššánová
Špecifika percepce rizika liekov u žien
- 18** Pavel Štourač
Zhodnocení účinnosti a rizik v léčbě roztroušené sklerózy
- 23** Debora Karetová, Jan Bultas
Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní tromboembolické nemoci
- 27** Miroslav Fajfr, Vlasta Štěpánová
Herpesviry a rezistence k antivirotické terapii

KAZUISTIKY

- 31** Ľubica Cibičková, Miroslava Jelínková
Nežádoucí účinky metoklopramidu (Degan) – z pohledu pacienta

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 31, 2017, číslo 2, vychází 4x ročně

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

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

Poradní sbor: prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, PharmDr. Blanka Koříšková, 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 Vaverková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, 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 nenes odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce
obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.**

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

Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování

Tomáš Vymazal, Jan Beroušek

KARIM 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Účel studie: Cílem práce bylo prokázat, že Neodolpasse 250 ml neovlivňuje vznik a kvalitu krevního koagula v časném pooperačním období.

Použité metody: Od října 2014 do června 2015 jsme prospektivně sledovali 207 pacientů, kteří byli přijati na naše oddělení z důvodu bezprostřední pooperační péče. Pacienti podstoupili operace totální endoprotézy kyčelního a kolenního kloubu, skoliózy a resekční výkony na tenkém a tlustém střevě z laparotomie. Pacientům byl po příjezdu na pooperační oddělení podán Neodolpasse 250 ml intravenózně v průběhu 90 minut. Před podáním a 2 a 4 hodiny po dokapání byly pacientům měřeny viskoelastické vlastnosti plné krve metodou rotační tromboelastometrie.

Výsledky: I přes heterogenitu ve věku, typu výkonu a jeho délce jsme nezaznamenali po podání 250 ml Neodolpasse statisticky významné odchylky od času tvorby koagula, rychlosti jeho tvorby ani maximální síly. Všichni pacienti měli nekomplikovaný průběh hospitalizace na našem oddělení.

Závěr: Podle našich pozorování Neodolpasse podaný v bezprostředním pooperačním období nezpůsobuje poruchy vzniku ani tvorby krevního koagula. Limitem naší práce je relativně malý soubor pacientů.

Klíčová slova: pooperační analgezie, hemokoagulace, Neodolpasse, ROTEM.

Purpose of the study – The aim of our study was to evaluate the impact of Neodolpasse infusion postoperatively on the clot forming process

Methods: Since October 2014 until June 2015, we prospectively enrolled 207 patients who were admitted to our intensive care unit due to the postoperative care. All the patients underwent hip, knee or column surgery and abdominal surgery from laparotomia. During 90 minute intravenous infusion, Neodolpasse 250 mL was administered to all the patients. The blood samples were taken before, 2 and 4 hours after the Neodolpasse infusion to rotational tromboelastometry evaluation.

Results: Despite of a large heterogeneity of our cohort in age, length and type of surgery, we did not observe any statistically significant differences in the clot forming, development and maximal strength of the blood clot following 250 mL of Neodolpasse infusion in a postoperative period.

Conclusion: According to our results, Neodolpasse infusion postoperatively does not impact the clot forming, kinetics and strength of the blood clot. The limitation of our study could be a small cohort of patients.

Key words: Postoperative Analgesia, Clot Forming, Neodolpasse, ROTEM.

Úvod

Neodolpasse (Fresenius-Kabi) je kombinovaný přípravek určený k intravenózní léčbě bolesti. Obsahuje diklofenak – nesteroidní

antiflogistikum v dávce 75 mg, a orfenadrin – centrální vysoce účinné svalové relaxans, které působí na příčně pruhované svalstvo se zvýšeným patologickým tonem, v dávce

30 mg. Dostupný je v balení 250 ml. Cílem naší práce bylo prokázat, že léčivo neovlivňuje vznik a kvalitu krevního koagula v časném pooperačním období.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA
tomas.vymazal@fnmotol.cz
KARIM 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2017; 31(1): 3–6
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2017

Soubor nemocných

Od října 2014 do června 2015 jsme prospektivně sledovali 207 pacientů, kteří byli přijati na naše oddělení z důvodu bezprostřední pooperační péče po operacích totální endoprotézy (TEP) kyčelního a kolenního kloubu, skoliózy a po resekčních výkonech na tenkém a tlustém střevě z laparotomie. Ve 22 hodin předchozího dne byla všem pacientům v rámci večerní premedikace podána obvyklá dávka nízkomolekulárního heparinu v prevenci tromboembolické nemoci. Pacientům byla podávána celková anestezie doplňovaná (CA) nebo kombinovaná (CA+EPI). V průběhu operace byl jako anestetikum podáván Isofluran v koncentraci ve vydechovaném vzduchu do 0,6% a jako analgetikum sufentanil kontinuálně v dávce 0,001 µg/kg/min intravenózně, při zavedeném epidurálním katétru pak směs bupivakain 0,25% 10 ml + sufentanil 50 µg v 50 ml fyziologického roztoku rychlostí 4 ml/hodinu. Žádnému pacientovi nebyl v průběhu operace ani po ní podán jakýkoli přípravek, který zasahuje do hemokoagulace (mražená plazma, krevní deriváty, heparin, nízkomolekulární heparin, antifibrinolytikum apod.). Zařazení byli pouze pacienti, u kterých perioperační krevní ztráta nepřesáhla 750 ml, a kterým nebylo podáno více než 750 ml náhradního balancovaného krystaloidního roztoku nebo balancovaného roztoku s obsahem HES 130 kDa, 0,42. Po příjezdu na pooperační oddělení byl kardiorepiračně stabilizovaným pacientům bez podpory oběhu podán Neodolpasse 250 ml intravenózně v průběhu 90 minut. Pacienti vyjádřili svůj souhlas se zpracováním anonymizovaných údajů hodnocených v naší práci. Etická komise FN Motol vydala k provedení naší práce souhlasné stanovisko. Základní demografické a medicínské údaje pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Použitá metodika

Před podáním přípravku a 2 a 4 hodiny po jeho dokapání byly odebrány vzorky k vyšetření viskoelastických vlastností plné krve metodou rotační tromboelastometrie (ROTEM, Pentapharm, Germany). Podstatou ROTEM je trn ponořený do krevního vzorku, který se otáčí. Tento pohyb je brzděn vytvářenými fibrinovými vlákny. Změna odporu představuje změnu elastických vlastností krve, které jsou zpracovány v podobě tromboelastografické křivky. Během fibrinolýzy dochází k rozpouštění trombu a vazeb mezi fibrinem a trombocyty, a tím i mechanických vlastností

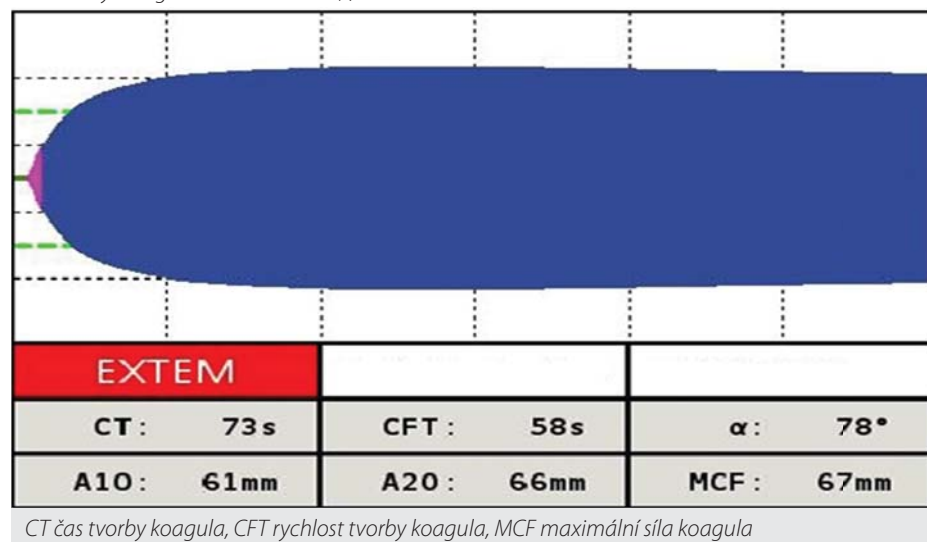
Tab. 1. Základní demografické a medicínské údaje

58 (SD 23)	96 : 111	II (II/III)	147	23	37	329 (SD 128)	52 : 155
ASA – American Society of Anaesthesiologists' Score, CA – celková anestezie, EPI – epidurální anestezie, TEP – totální endoprotéza							

Tab. 2. Parametry krevního koagula vyšetřené metodou ROTEM

Před podáním	56 (SD 14)	125 (SD 25)	55 (SD 15)
2 hodiny po	58 (SD 15)	129 (SD 26)	53 (SD 14)
4 hodiny po	57 (SD 17)	124 (SD 29)	56 (SD 15)

Obr. 1. Fyziologická křivka ROTEM (1)



krve. Viskoelastické vyšetření hodnotí na rozdíl od běžných testů mechanické vlastnosti plné krve (vzájemnou interakci srážecích faktorů, trombocytů, erytrocytů, fibrinogenu). Toto vyšetření je možné realizovat přímo u lůžka pacienta a podstatné informace o srážení jsou k dispozici do 10 minut. Jde o vyšetření viskoelastických vlastností plné krve v reálném čase, což znamená, že získáváme informace o funkčním stavu koagula v iniciační a propagační fázi srážení, informace o jeho maximální pevnosti a v poslední řadě i informace o stabilitě koagula, která závisí na rychlosti nástupu a intenzity fibrinolýzy. Jeho výhodou je, že má 4 kanály, kterými lze provést vyšetření v podstatě celého procesu sekundární hemostázy najednou (INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM). Nevýhodou je, že jednotlivé kanály nelze nastavit na různou teplotu. Pokud chceme z nějakého důvodu změnit teplotu měření, musíme změnit teplotu na všech kanálech. Fyziologická koagulační křivka je na obrázku 1. V naší práci jsme hodnotili čas do vzniku tvorby koagula (CT), kinetiku koagula (CFT), sílu a stabilitu vzniklého koagula (MCF) a fibrinolýzu (Ly30). Výsledky byly statisticky zpracovány a zhodnoceny a jsou uvedeny jako průměr a SD. Jako statisticky významné

jsme považovali $P < 0,05$). Použitým softwarem byl Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Výsledky

I přes výraznou heterogenitu pacientů ve věku, typu výkonu a jeho délce jsme nezaznamenali po podání 250 ml Neodolpasse statisticky významné odchylky v času tvorby koagula, rychlosti jeho tvorby ani maximální síle. CT nevybočilo z normy (38–79 s) $P > 0,01$, CFT se nezměnilo statisticky významně $P > 0,01$ (norma 34–159 s) a MCF také nevybočilo z normy (50–72 mm) $P > 0,01$. Všichni pacienti měli nekomplikovaný průběh hospitalizace na našem oddělení. Přehledně jsou výsledky uvedeny v tabulce 2.

Diskuze

Hemokoagulace je soubor enzymatických reakcí, jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel (1). Vzájemnou interakci srážecích faktorů, trombocytů, erytrocytů a fibrinogenu v reálném čase (na rozdíl od běžných koagulačních testů) lze měřit stanovením viskoelastických vlastností plné krve metodou rotační tromboelastometrie (ROTEM). V sou-

Neodolpasse, infuzní roztok.

Zkrácený Souhrn údajů o přípravku: Název přípravku: Neodolpasse, infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna lahev o objemu 250 ml obsahuje: Diclofenacum natrium 75 mg, Orphenadrin citras 30 mg. Elektrolyty v mmol/250 ml: Na⁺ přibližně 47,5. **Pomocné látky:** acetylsalicylova, kyselina jablčná, L-forma, dihydroxid dinitratu-m-edlátu, hydroxid sodný, voda na injekci. **Terapeutické indikace:** Neodolpasse je indikován k terapii akutní bolesti a zánětu u následujících stavů: vertebrogenní bolest včetně radikulární bolesti, bolest při revmatických onemocněních, postoperační bolest po neurochirurgických zákrocích. **Horečka** sama není indikací k podání přípravku Neodolpasse. **Přípravek Neodolpasse je indikován k léčbě dospělých (od 18 let). Dávkování a způsob podání:** Dospělí (od 18 let): obvyklá denní dávka je 250 ml infuzního roztoku, ve výjimečných případech je možné podat v jednom dni dvě 250 ml dávky, jestliže je interval mezi jednotlivými dávkami alespoň 8 hodin. Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejmenší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků. Pacienti sporouchu funkce ledvin: Tento pacientům má být podána nejmenší možná účinná dávka a renální funkce je třeba monitorovat. Pacienti s poruchou funkce jater: Tento pacientům má být podána nejmenší možná účinná dávka a aktivita jaterních enzymů je třeba monitorovat. Starší pacienti (ve věku 65 let nebo starší): Jestliže je nutné podání NSAID, musí být podána nejmenší účinná dávka, a to zejména u starších oslabených pacientů a pacientů s nízkou hmotností. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Neodolpasse může být podán do periferní žíly vzhledem k jeho nízké osmolaritě přibližně 303 mosmol/l. Infuze 250 ml má být podávána po dobu 1,5 až 2 hodin. Doba trvání léčby má být minimalizována použitím nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků onemocnění. Doba trvání léčby nemá překročit 7 dní. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, pacienti, u kterých kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSAID vyvolávají astmatický záchvat, kopřivku nebo akutní rinitidu; aktivní gastrický nebo intestinální vřed, krvácení nebo perforace; anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie; gastrointestinální krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID u anamnéze; hematologická onemocnění; cerebrovaskulární krvácení; akutní těžká krvácení; stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV); ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění; těžká porucha funkce jater nebo ledvin; tachyarytmie; poslední trimestr těhotenství; děti a dospívající do 18 let; myasthenia gravis, bulbární paralýza; akutní kongestivní glaukom; stenóza gastrointestinálního traktu; megakolon, paralytický ileus; retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře); obecné kontraindikace infuzní terapie (např. hyperhydratace, městnavé srdeční selhání, porucha funkce ledvin, plicní edém, cerebrální edém). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění týkající se diklofenaku: Přičtěte si úplné znění Souhrnu údajů o přípravku pro informace o těchto upozorněních, která pojednávají o následujícím: o použití diklofenaku u těhotných akocižních žen; o současném podávání diklofenaku a systémových NSAID; o gastrointestinálních účincích; o použití u starších pacientů; o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účincích; o účincích na kůži; o účincích na játra; o použití u pacientů s poruchou kardiovaskulárního systému, ledvin, elektrolytové rovnováhy, bilance tekutin; o hematologických účincích; o použití u pacientů s poruchou CNS; o použití u pacientů s astmatem, hypersenzitivitou, poruchou imunitního systému; o možném maskování infekce diklofenakem; o dlouhodobém užívání vysokých dávek, o riziku poškození funkce ledvin; o nutnosti provádění laboratorních testů; o současném užívání antidiabetik, diuretik a antikoagulancií. Upozornění týkající se orfenadrinu: Dlouhodobé podávání orfenadrinu může způsobit rezistenci vůči léčbě. Přípravek Neodolpasse není indikován k dlouhodobé léčbě, a proto tento účinek neočekávejte. Po intravenózním podání a rovněž předtím, než pacient opustí ordinaci, musí být uhyponotických pacientů kontrolován krevní tlak. Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Diklofenak interaguje následujícími látkami: jiná NSAID, kyselina acetylsalicylová, antiagregancia, antikoagulancia, srdeční glykosidy, ACE inhibitory, antagonisté angiotenzinu II, furosemid a jiná kličková diuretika, antihypertenziva, diuretika, draslík šetřící diuretika, kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, bisfosonáty, pentoxifylin, alkohol, cyklosporin, triamteren, takrolimus, silné inhibitory CYP2C9, vorikonazol, moklobemid, kolestyramin, kolestipol, methotrexát, lithium, phenytoin, perorální antidiabetika, chinolony, analoga prostaglandinů, zidovudin. Orfenadrin interaguje s následujícími látkami: amantadin, inhibitory MAO, chinidin, tricyklická anti-depresiva, levodopa, trankvilizéry, dextropropoxyfen, throxixin, chlormpromazin. Pro více informací o možných reakcích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky v souvislosti s diklofenakem: Nejčastějšími nežádoucí účinky byly gastrointestinální účinky. Zejména u starších pacientů se vyskytla peptická ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v některých případech fatální. Nausea, zvracení, průjem, meteorismus, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, atřžní stomatitida, zhoršení preexistující ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci, byly popsány po podání NSAID. Gastritida byla hlášena méně často. V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, vysoký krevní tlak a kardální insuficience. Podrobný přehled hlášených nežádoucích účinků naleznete v úplném znění Souhrnu údajů o přípravku. Data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. Pacienti mají být poučeni, že je třeba přerušit léčbu diklofenakem a informovat okamžitě lékaře, jestliže se objeví následující příznaky potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků. Podrobný výčet těchto nežádoucích účinků je uveden v úplném znění Souhrnu údajů o přípravku. Nežádoucí účinky v souvislosti s orfenadrinem: Nastávají převážně v souvislosti s parasymptolytickým účinkem orfenadrinu. Častými nežádoucími účinky jsou únava, vertigo, poruchy vidění, nevolnost, nauzea. Pro více informací o nežádoucích účincích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahve ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Rakousko. **Datum revize textu:** 23. 8. 2016. **Způsob výdeje léčivého přípravku:** Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení zprostředků veřejného zdravotního pojištění:** Není hrazeno ze zdravotního pojištění při poskytování ambulantní zdravotní péče. Pro více informací o tomto přípravku čtěte úplný Souhrn údajů o přípravku, který naleznete na www.sukl.cz.



neoDolpasse®

Diclofenac Orphenadrin



**Kauzální léčba
patologických
spasmů
kosterního
svalstva a bolesti**

Pro více informací navštivte:
www.fresenius-kabi.cz

IVDR039-1(02/2017)-CZ



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

časné době je ROTEM považována za zlatý standard v měření hemokoagulace (2), proto jsme ji používali k hodnocení hemokoagulace i my. Mezi faktory, které umocňují a zesilují patologické procesy v hemokoagulační kaskádě, patří hemodiluce, podání krevní transfuze a retransfuze krve odsáté z operační rány (3–5). Z tohoto důvodu jsme do sledování nezařadili pacienty, kterým bylo podáno více než 750 ml náhradních krystaloidních nebo koloidních roztoků, krevní transfuze nebo retransfuze odsáté krve. Neodolpasse 250 ml obsahuje 30 mg orfenadrinu a 75 mg diklofenaku. Doposud publikované klinické studie neprokázaly ovlivnění hemokoagulace orfenadrinem, ovlivnění hemokoagulace nebylo popsáno ani při *in vitro* testování (6). Orfenadrin má obecně velmi málo nežádoucích účinků, většina z nich se objevuje až při předávkování, nejčastějšími jsou rozmazané vidění, zmatenost a úzkost (7). Druhá účinná látka přípravku, diklofenak, patří do skupiny nesteroidních antiflogistik. Způsobuje inhibi-

ci cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza má dva izoenzymy – COX-1, který cestou prostaglandinů ovlivňuje některé fyziologické funkce. Ve vztahu k hemokoagulaci je COX-1 důležitý pro syntézu tromboxanu A₂, který produkuje aktivované destičky. TXA₂ zvyšuje jejich adhezivitu a navozuje vazokonstrikci. Inhibice COX-1 tedy *in vitro* negativně ovlivňuje adhezivitu krevních destiček. Druhý izoenzym COX-2 se aktivuje při zánětu; vzniklé prostaglandiny senzibilizují nocisenzory, podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu prostacyklinu, který tlumí agregaci trombocytů a působí vazodilataci. Jeho inhibicí naopak *in vitro* dochází k výraznější agregaci krevních destiček. Diklofenak inhibuje oba izoenzymy, čímž má na agregaci trombocytů smíšený klinický efekt (8). Opakovaně byly publikovány závěry, že diklofenak klinicky významně inhibuje agregaci destiček, inhibuje tvorbu krevního koagula a zhoršuje tak perioperační krvácení (9, 10). Autoři těchto prací však podávali významně vyšší

dávky diklofenaku než obsahuje Neodolpasse 250 ml. U pacientů, kteří trpí hemofilií, bylo i po podání 75 mg diklofenaku prokázáno klinicky závažnější krvácení (11). Naše zkušenosti s bezprostřední pooperační infúzí Neodolpasse 250 ml naopak zcela korespondují se závěry dalších odborníků, kteří prokázali, že 75 mg diklofenaku neovlivňuje agregaci krevních destiček *in vivo*, nemá vliv na hemokoagulaci, respektive nemá vliv na velikost pooperační krevní ztráty ani na počet podaných krevních transfúzí (12–14). Měřením viskoelastických vlastností plné krve jsme prokázali, že intravenózní infuze Neodolpasse 250 ml neovlivní bezprostředně po operaci tvorbu ani kvalitu krevního koagula.

Závěr

Na základě našich zkušeností považujeme intravenózní podání Neodolpasse 250 ml v bezprostředním pooperačním období za bezpečné. Neprokázali jsme ovlivnění tvorby ani kvality krevního koagula.

LITERATURA

- Harrison's Principles of internal medicine, 17th edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN 978-0-07-146633-2, s. 364–365.
- Durila M, Lukáš P, Pelichovská M, Vymazal T. Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotce intenzivní starostlivosti. Anest.Intenziv.Med. 2014; 25(3): 216–221.
- Vymazal T, Filaun M, Horáček M. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159(1): 131–134.
- Vymazal T, Horáček M, Duřpekt R, Hladíková M, Cvachovec K. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery – A Prospective Observational Study. Int.Heart Journal. 2009; 50(5): 601–608.
- Vymazal T. Massive hemorrhage management – a best evi-

- dence topic report. Ther Clin Risk Manag. 2015; 1107–1111. DOI <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S88878>.
- <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682162.html>.
- See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. Pharmacotherapy. 2008; 28: 207–213.
- Gilman AG, Rall TW, Nies AS. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed; Mc Graw Hill: 2001.
- Sanyuktha S, Sharath K, Biju T, Nitin S, Arvind S, Devanand S. NSAIDs and Bleeding in Periodontal Surgery Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(5): ZC17–ZC20.
- Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F. Short-Term Use of High-Dose Ibuprofen Linked to GI Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 1–5.
- Mc Intyre BA, Philip RB, Inwood MJ. Effect of ibuprofen on platelet function in normal subjects and hemophiliac patients. Clin Pharmacol Therap. 1978; 245: 616–621.

- Winkler SH, Barta S, Kehl V, Schröter C, Wagner F, Grifka J, Springorum HR, Craiovan B. Perioperative blood loss and gastrointestinal tolerability of etoricoxib and diclofenac in total hip arthroplasty (ETO-DIC study): a single-center, prospective double-blinded randomized controlled trial. Curr Med Res Opin. 2016; 32(1): 37–47. doi: 10.1185/03007995.2015.1100987. Epub 2015 Nov 19.
- Ragavan J, Zheong U, Majakal V. Post-op pain and blood loss in total knee arthroplasty: an RCT using periarticular injection with diclofenac-based multimodal drugs. J Med Assoc Thai. 2014; 97(12): 1332–1337.
- Gupta A, Jakobsson J. Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 selective inhibitors: an update. Plast Reconstr Surg. 2014; 134(4 Suppl 2): 245–315. doi: 10.1097/PRS.0000000000000672.

Lékové interakce makrolidů v roce 2017

Michal Prokeš, Ondřej Suchopár, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s.

Makrolidy patří k oblíbeným antibiotikům, ale působí četné lékové interakce. Klarithromycin a roxithromycin jsou inhibitory CYP3A4. To může poškodit pacienty užívající simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem a další substráty CYP3A4. Klarithromycin také inhibuje P-glykoprotein, což zvyšuje plazmatické koncentrace digoxinu, trazodonu, sildenafilu, omeprazolu a glibenklamidu. Klarithromycin a azithromycin prodlužují interval QT a mohou způsobit arytmiu torsade de pointes, což může být potencováno jinými léky s podobným působením, jako například amiodaron, sotalol, haloperidol a další. Aby bylo u pacientů riziko lékových interakcí sníženo, doporučuje se úzká spolupráce mezi předepisujícími lékaři, lékárníky a dalšími odborníky (např. klinický farmakolog nebo farmaceut).

Klíčová slova: lékové interakce, makrolidová antibiotika, statiny, digoxin, blokátory kalciových kanálů, interval QT.

Macrolides Drug Interactions in 2017

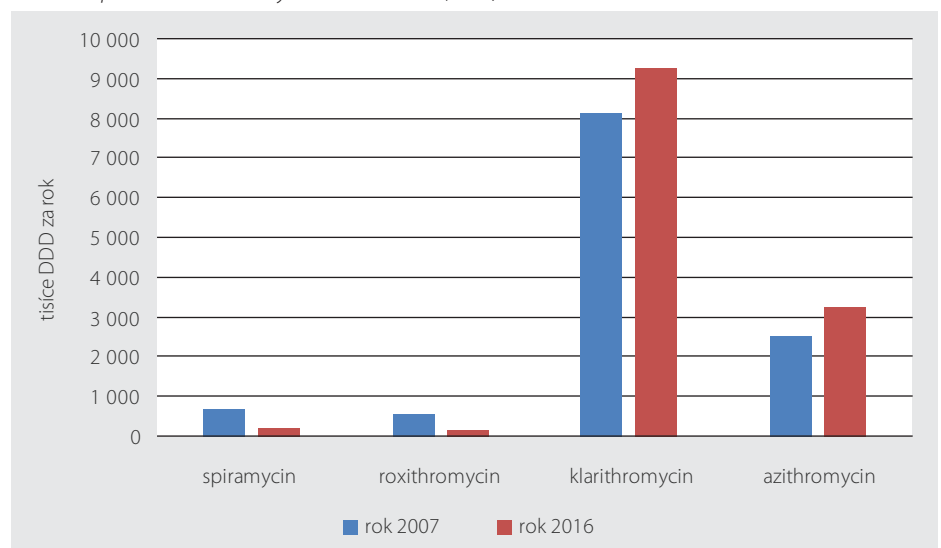
Macrolide antibiotics are popular antibiotic but they cause numerous drug-drug Interactions. Clarithromycin and roxithromycin are inhibitors of CYP3A4. This can harm patients using simvastatin, atorvastatin, verapamil, diltiazem and other substrates of CYP3A4. Clarithromycin also inhibits P-glycoprotein, which increase plasma levels of digoxin, trazodon, sildenafil, omeprazol and glibenclamid. Clarithromycin and azithromycin prolong QT interval and can cause arrhythmia torsade de pointes, which can be potentiated by other drugs with similar action, such as amiodarone, sotalol, haloperidol and others. The close cooperation between prescribing physicians, pharmacists and other specialists, (eg. clinical pharmacologist or pharmacist) is highly recommended to reduce the drug interaction risk for patients.

Key words: drug-drug interactions, macrolide antibiotics, statins, digoxin, calcium channel blockers, QT interval.

Makrolidová antibiotika, k nimž se řadí i azalid azithromycin, užíváme již od 60. let minulého století především u respiračních infekcí. Jsou málo toxická a jsou dobře snášena (alespoň pokud se týká dnes užívaných makrolidů). Často se předepisují, v roce 2016 jejich podíl na celkové spotřebě ATB činil 17% DDD. Jejich široká obliba však má i určité negativní důsledky, kterými je především plíživý nárůst rezistence mikrobů na tato antibiotika. Spotřeba jednotlivých makrolidů je znázorněna grafem 1. Údaje jsou čerpány z databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), které jsou sestaveny na základě databázi distributorů (1).

Antimikrobiální spektrum jednotlivých makrolidů je relativně široké a zahrnuje i myko-

Graf 1. Spotřeba makrolidových antibiotik v ČR (SÚKL)



plazmata a chlamydie. U běžných infekčních patogenů jsou rozdíly účinnosti makrolidů minimální, viz konsenzus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika (2). To lékařům dovoluje značnou volnost při výběru správného antibiotika z hlediska bezpečnosti léčby. Zásadní odlišnost jednotlivých léčivých látek spočívá ve schopnosti působit na plazmatické koncentrace jiných léků a tak vyvolávat lékové interakce, neboť některé makrolidy snižují metabolizaci a/nebo transport řady důležitých a široce užívaných léčiv, ale jiné nikoliv. Působení makrolidů na isoenzym CYP3A4 a na vybrané přenašeče je uvedeno v tabulce 1. V tabulce 2 jsou uvedeny substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů. Tyto informace jsou čerpány zejména z elektronické publikace Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s., v recentní verzi (3), není-li uvedeno jinak.

Tab. 1. Klinicky významné inhibitory CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů z řady makrolidových antibiotik

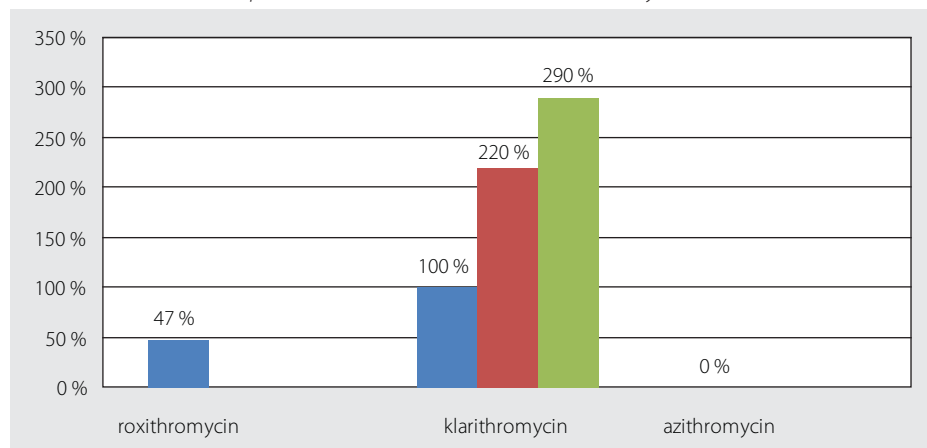
	CYP3A4	P-gp	OATP 1B1 a 1B3
Spiramycin			
Roxithromycin	+	+	+
Klarithromycin	+	+	+
Azithromycin		+	

Existence a význam různých isoenzymů cytochromu P450, jako je například CYP3A4, je zdravotnickým profesionálům dobře známá, proto není třeba tento systém představovat. Inhibitory CYP3A4, jako je například klarithromycin nebo roxithromycin, zpomalují biotransformaci léčiv, které jsou na CYP3A4 významnou měrou metabolizovány, jako je například simvastatin (viz tabulka 2). Suchopár J, 2005 (4) upozornil, že schopnost inhibovat CYP3A4 in vivo je (z makrolidů dostupných v ČR) nejsilnější u klarithromycinu, méně silná u roxithromycinu, ještě méně u azithromycinu a nejméně u spiramycinu, přičemž u posledních dvou je míra farmakokinetických změn substrátů CYP3A4 nevýznamná. Rozdíly jsou znázorněny v grafu 2, který je zpracován na základě třech studií makrolidů s midazolamem autorů Gorski (5), Yeates (6) a Quinney (7). Midazolam je substrátem pouze a jenom CYP3A4, proto zvýšení plochy pod křivkou (AUC) plazmatických koncentrací midazolamu velmi dobře zobrazuje sílu inhibice CYP3A4 vyvolanou jednotlivými makrolidy. Zatímco azithromycin nezpůsobil žádné

Tab. 2. Substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

Isoenzym P-450	CYP3A4	
		Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, itraconazol, vorikonazol, amiodaron, cyklosporin, blokátory kalciových kanálů verapamil, diltiazem, amlodipin a další, midazolam, R-warfarin, močová spasmolytika, a mnohé další
Transmembránové přenašeče	P-glykoprotein	Digoxin, omeprazol, ranitidin, klopidogrel, sildenafil, glibenklamid, amiodaron, karvedilol, verapamil, atorvastatin, flukonazol, ibuprofen, tramadol, fentanyl, citalopram, diazepam, trazodon
	OATP	Digoxin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, glibenklamid, sotalol, atenolol, ezetib, acebutolol, kaptopril, enalapril, valsartan, telmisartan, ciprofloxacin, levofloxacin, methotrexát, diklofenak

Graf 2. Vliv makrolidů na plazmatické koncentrace midazolamu v různých studiích



zvýšení AUC midazolamu, roxithromycin zvýšil AUC pouze o 47% a klarithromycin v různých studiích o 100%, 220% a 290%, ovšem pouze pokud byl midazolam podán intravenózně. Po perorálním podání midazolamu je vzestup AUC po klarithromycinu ještě vyšší, ve studii Gorski et al, 1998 (8) došlo k 600% navýšení AUC midazolamu a ve studii Quinney et al, 2008 (7) k 700% navýšení AUC midazolamu, neboť perorálně podaný midazolam podléhá výrazné presystémové biotransformaci. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání klarithromycinu a midazolamu podaného jak intravenózně, tak i perorálně. Při podávání roxithromycinu a midazolamu je třeba opatrnosti, neboť účinek midazolamu bude zřejmě prodloužen, kdežto podání azithromycinu (a nepochybně i spiramycinu) plazmatické koncentrace ani účinek midazolamu neovlivní. Quinney et al, 2013 (8) zjistili, že již po prvním podání klarithromycinu 500 mg dochází k inhibici intestinální CYP3A o 64%, avšak nikoliv hepatické CYP3A4, jejíž aktivita významně klesá až za týden kontinuálního podávání klarithromycinu.

P-glykoprotein (P-gp) a přenašeče organických aniontů (OATP) patří do skupiny polypeptidů, které jsou součástí plazmatické membrány a jejichž funkcí je transport různých substrátů

(včetně léčiv) přes plazmatickou membránu. Lék, který je substrátem P-gp, jako je například digoxin, po perorálním podání do střevní buňky pronikne, ale při dobře fungujícím P-gp je z velké části opět vrácen zpět do lumen střeva. Pokud na střevní buňku působí inhibitor P-gp, jako je třeba klarithromycin, exkrece digoxinu je snížena a plazmatické koncentrace digoxinu stoupají. Z léčivých látek registrovaných v ČR je několik stovek z nich označováno za substráty P-gp, zhruba sto za inhibitory P-gp a 25 léčivých látek za induktory P-gp. Interakční potenciál P-gp je tedy značný, je však třeba si uvědomit, že existují i další transportéry s obdobnou funkcí a značným substrátovým překryvem, které mohou v některých případech klinický dopad „výpadku“ funkce P-gp minimalizovat.

OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptide) je fylogeneticky velmi starou skupinou transportérů rozšířených prakticky u všech živočichů. Podobně jako P-gp je součástí buněčné membrány, ale na rozdíl od nich není energie pro transport čerpána z ATP. Rodina OATP transportérů je systematicky rozdělena do šesti podrodin (OATP1 až OATP6), do kterých patří 11 jednotlivých transportérů, jako jsou např. OATP1B1 a OATP1B3. Protože se jedná o strukturně podobné proteiny, množiny jejich substrátů

tů se vzájemně překrývají. Typickými substráty jsou hypolipidemika, methotrexát a digoxin.

Lékové interakce klarithromycinu se statiny

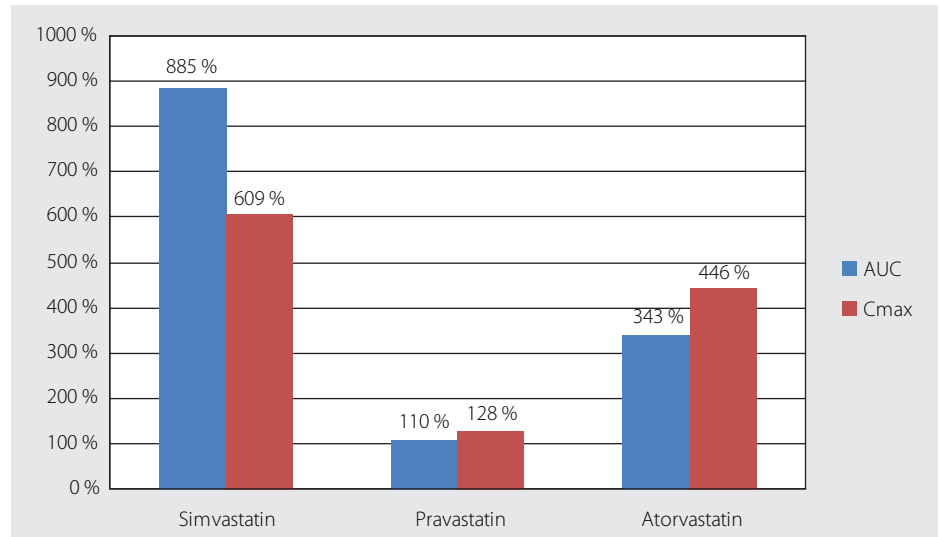
Graf 3 ukazuje, že klarithromycin inhibicí CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrace simvastatinu téměř 10krát, proto je taková kombinace kontraindikovaná (9), a také zvyšuje plazmatické koncentrace atorvastatinu, i když „jen“ 3 až 4krát, jak zjistil Jacobson, 2004 (10), což je kombinace nedoporučená (11). Simvastatin je metabolizován prakticky pouze na CYP3A4, kdežto atorvastatin je metabolizován též na CYP2C9. Na grafu 3 je zajímavé, že byly zvýšeny i plazmatické koncentrace pravastatinu, který sice není metabolizován na CYP3A4, ale je substrátem přenašečů P-gp a OATP (viz tabulka 3). Klarithromycin je inhibítoem těchto přenašečů a zvyšuje tak plazmatické koncentrace pravastatinu na dvojnásobek. Fluvastatin sice substrátem OATP je, ale nikoliv tak významným, aby to farmakokinetiku fluvastatinu zřetelně ovlivnilo. Zvýšení frekvence nežádoucích účinků rosuvastatinu u seniorů způsobené klarithromycinem (viz níže) může být též zapříčiněno inhibicí OATP.

Tab. 3. Statiny jako substráty CYP3A4 a vybraných transmembránových přenašečů

	CYP3A4	P-gp	OATP
Simvastatin	+	+	+
Lovastatin	+	+	+
Pravastatin		+	+
Fluvastatin		?	(+)
Atorvastatin	+	+	+
Rosuvastatin			+

Z grafu 3 je patrné, že zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu je téměř desetinásobné a atorvastatinu čtyřnásobné (i když v jedné studii bylo nalezeno „pouze“ 181 % navýšení AUC). Klarithromycin se však podává pouze krátkou dobu, 5 až 10 dní, proto byla nebezpečnost lékové interakce některými odborníky zpochybnována. K objasnění klinické závažnosti souběžného podávání statinů metabolizovaných na CYP3A4 uspořádali Patel et al, 2013 (12) studii nad databází zdravotnických účtů pojištěnců v provincii Ontario (Kanada), vždy se jednalo o seniory ve věku 65 let a více. Z pacientů užívajících simvastatin, lovastatin a atorvastatin užívalo současně klarithromycin zhruba 75 tisíc pojištěnců a azithromycin zhruba 68 tisíc pojištěnců. Do třiceti dnů od nasazení

Graf 3. Zvýšení plazmatických koncentrací simvastatinu a atorvastatinu klarithromycinem



klarithromycinu byl zjištěn zhruba dvojnásobný výskyt rhabdomyolýzy a renálního selhání a mortalita byla vyšší o polovinu (oproti pacientům s azithromycinem), všechny uvedené rozdíly byly statisticky významné. Proto nás jistě nepřekvapí, že i výrobci atorvastatinu (kterým byla léčena většina pacientů ve studii) zpříslnili svá doporučení na současný stav (viz výše).

Mohou klarithromycin bez obav užívat pacienti léčení rosuvastatinem a jinými statiny, které nejsou metabolizovány na CYP3A4? Tuto otázku si položili Li se spolupracovníky (13), kteří odpověď hledali (podobně jako výše zmínění Patel et al) v databázi účtů pojištěnců v provincii Ontario ve věku 65 let a více, kteří takové statiny užívali. Celkem 51 tisíc pojištěnců užívalo klarithromycin a 52 tisíc azithromycin, ze statinů nemetabolizovaných na CYP3A4 byl nejčastěji předepisován rosuvastatin (76%). Nasazení klarithromycinu představovalo 1,65krát vyšší riziko hospitalizace pro poškození ledvin, 2,17krát vyšší riziko hospitalizace pro hyperkalcémii a 1,43krát vyšší riziko úmrtí než předpis azithromycinu (vždy se jednalo o statisticky významný rozdíl). Relativní riziko pro rhabdomyolýzu činilo 2,27 (0,86 až 5,96 na 95% hladině spolehlivosti). Příčinou zvýšeného rizika je zřejmě inhibice OATP, kterou působí klarithromycin, nikoliv však azithromycin, přičemž rosuvastatin je citlivý substrát OATP. Mechanismus lékové interakce je zřejmě následující: Bez přítomnosti klarithromycinu je rosuvastatin prostřednictvím OATP transportován do jaterní buňky a tam podléhá biotransformaci. Pokud je současně podáván klarithromycin, inhibuje rychlost transportu rosuvastatinu do jaterní buňky, metabolizuje se tedy

menší množství rosuvastatinu a při opakovaném podávání rosuvastatinu v nezmenšených dávkách jeho plazmatické koncentrace stoupají.

Výrobce rosuvastatinu (14) se zatím o jeho interakci s klarithromycinem nezmiňuje, rozhodně však lze doporučit obezřetnost při nejmenším u seniorů; lékaři by si měli ověřit, proč předepisovat pacientovi se statinem právě klarithromycin, když azithromycin by byl zřejmě bezpečnější.

Azithromycin a statiny: Strandel et al, 2009 (15) v databázi WHO VigiBase zjistil zvýšené riziko rhabdomyolýzy u všech v současnosti užívaných statinů, pokud byl současně podáván i azithromycin, a to 1,9 (lovastatin) až 3,5krát (simvastatin). Azithromycin tedy představuje bezpečnější alternativu než klarithromycin, ale nejvíce bezpečný je z tohoto hlediska spiramycin.

Roxithromycin, který inhibuje CYP3A4 méně významným způsobem než klarithromycin, v jedné studii autorů Bucher et al, 2002 (16) zvýšil plazmatické koncentrace lovastatinu o 92 %, je možné usuzovat, že bude zvyšovat i plazmatické koncentrace simvastatinu a atorvastatinu.

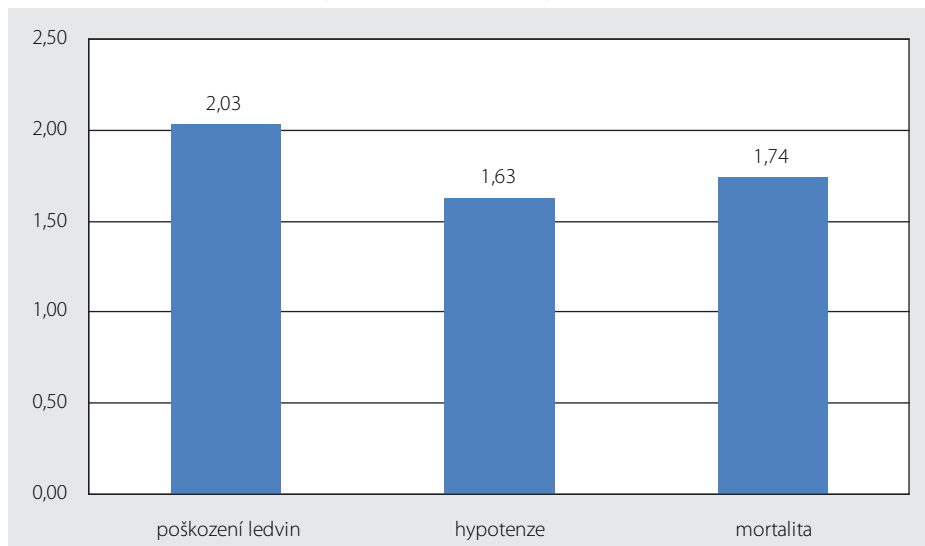
Klarithromycin a blokátory kalciových kanálů

Řada běžně užívaných blokátorů kalciových kanálů (Ca-B) je klinicky významně metabolizována na CYP3A4, a to verapamil, diltiazem a léčiva dihydropyridinové struktury, jako jsou amlodipin, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, lacidipin a lerkanidipin. Mezi inhibitory CYP3A4, které zvyšují jejich plazmatické koncentrace, patří i klarithromycin a dříve užívaný erythromycin.

Odpověď na otázku, zda podávání klarithromycinu je v běžné praxi schopné vyvolat nežádoucí účinky Ca-B, je možno čerpat z populační studie Wright, 2011 (17) u seniorů provincie Ontario. V této studii bylo sledováno riziko hospitalizace při souběžném podávání klarithromycinu, azithromycinu a erythromycinu a blokátorů kalciových kanálů (**diltiazem, verapamil, nifedipin, amlodipin, felodipin**). Pro hypotenzi bylo během 15 let hospitalizováno 7 100 seniorů užívajících Ca-B. Riziko hospitalizace bylo klarithromycinem zvýšeno 3,7krát (2,26–6,06), kdežto při podávání azithromycinu nedošlo ke statisticky významnému zvýšení hospitalizace. Tento jev je zřejmě způsoben zpomalením metabolismu blokátorů kalciových kanálů na CYP3A4 klarithromycinem. Gandhi et al, 2013 (18) takové zvýšení rizika u seniorů provincie Ontario potvrdili a po adjustaci s ohledem na další rizikové faktory zjistili, že současné podávání Ca-B a klarithromycinu zvyšuje riziko hospitalizace pro renální selhání 2,04krát a riziko úmrtí z jakýchkoli příčin 1,74krát, viz graf 4. Všechny rozdíly byly statisticky významné, srovnávací skupinou byli opět senioři užívající spolu s Ca-B azithromycin.

V praxi takové příhody skutečně vidáme: Agrawal et al, 2015 (19) popsali kazuistiku 75leté ženy s hypertenzí, DM2, hepatitis C a gastritis s průkazem *Helicobacter pylori*, která byla přijata k urgentní hospitalizaci pro náhlou slabost, pocení a poruchu zraku. Při přijetí byl TK 75/30 mmHg a TF 48/min. Bylo zjištěno, že pacientka dlouhodobě užívala felodipin 10 mg, losartan 100 mg a atenolol 100 mg denně a že tři dny před hospitalizací začala užívat klarithromycin. Protože felodipin je substrátem CYP3A4, předpokládají autoři, že se léková interakce felodipinu s klarithromycinem na vzniku příhody přinejmenším podílela. Podobnou příhodu popsali Takeuchi et al, 2016 (20), kdy se jednalo o 78letého pacienta dlouhodobě užívajícího nifedipin, verapamil a karvedilol, který druhý den po nasazení klarithromycinu ztratil vědomí. Při příjmu TK činil 96/38 mmHg, TF 44/min. Výrobce klarithromycinu v ČR (21) k lékové interakci s Ca-B uvádí následující informaci: Při současném užívání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů metabolizovaných CYP3A4 (např. verapamil, amlodipin, diltiazem) je nutná opatrnost vzhledem k riziku hypotenze. Plazmatické koncentrace klarithromycinu stejně jako blokátorů kalciových kanálů se mo-

Graf 4. Rizika podávání klarithromycinu a blokátorů kalciových kanálů



hou zvýšit v důsledku vzájemného působení. Hypotenze, bradyarytmie a laktátová acidóza byly pozorovány u pacientů užívajících současně klarithromycin a verapamil.

Makrolidy jako inhibitory glykoproteinu P

Roxithromycin, klarithromycin a azithromycin jsou inhibitory P-gp a tedy zvyšují plazmatické koncentrace substrátů P-gp, stupeň inhibice je však u různých makrolidů různý, nejnižší je zřejmě u azithromycinu, spiramycin P-gp neinhibuje vůbec. Nejlépe jsou popsány interakce klarithromycinu, a to v různých studiích s digoxinem (22), trazodonem (23), sildenafilem (24), omeprazolem (25) a glibenklamidem (26). Výsledky jednotlivých studií jsou znázorněny v grafu 5. Čísla vyjadřují zvýšení plochy pod křivkou jednotlivých substrátů P-gp. Ve studii Furuta et al (25) byla plocha pod křivkou (AUC) omeprazolu zvýšena u rychlých metabolizátorů CYP2C19 o 112 % a u pomalých metabolizátorů o 134 %, rozdíly byly statisticky významné. Klarithromycin též zvyšuje plazmatické koncentrace lansoprazolu a esomeprazolu, nemá však významný vliv na koncentrace pantoprazolu nebo rabeprazolu.

Zvýšení plazmatických koncentrací **glibenklamidu** je na první pohled nejméně výrazné, ale nepochybně je klinicky významné, neboť ve studii autorů Schelleman et al, 2010 (27) byl zjištěn pětinašobný výskyt hypoglykemií, pokud byl diabetikům užívajícím glibenklamid současně podáván klarithromycin. Důkazy pro toto tvrzení jsou silné, neboť autoři vztáhli frekven-

ci hypoglykémie k jejich frekvenci u pacientů užívajících cefalexin (cefalosporin) a tedy vliv samotného infekčního onemocnění byl eliminován. Ve zmíněné studii bylo zjištěno vyšší riziko hypoglykémie i u dalších antibiotik podávaných s glibenklamidem, a to u levofloxacinu 2,83krát, kotrimoxazolu 2,68krát, flukonazolu 2,20krát a ciprofloxacinu 2,08krát (všechny rozdíly byly statisticky významné).

Neméně dobře jsou podloženy důkazy pro klinický význam interakce **klarithromycinu s digoxinem**. Juurlink et al, 2003 (28) zkoumali frekvenci hospitalizací pro toxické příznaky vyvolané digoxinem u seniorů v provincii Ontario (Kanada) v letech 1994–2000. Celkový počet takových hospitalizací byl 1051, průměrná délka hospitalizace byla 5 dnů (3 až 8 dnů), 33 pacientů během hospitalizace zemřelo. Současné podávání klarithromycinu zvýšilo pravděpodobnost takové hospitalizace dvanáctkrát (!), zatímco cefuroxim pravděpodobnost takové hospitalizace nezvýšil. Z řady kazuistik popisujících lékovou interakci klarithromycinu s digoxinem vybíráme následující. Nordt et al, 1998 (29) popsali případ 28letého muže s Fallotovou tetralogií léčenou digoxinem, který onemocněl komunitní pneumonií a jemuž byl nasazen klarithromycin. ATB léčba byla úspěšná, ale 8 dní od nasazení klarithromycinu začal pacient zvracet, dostavila se zmatenost a poruchy vidění, byla zjištěna nepravidelnost pulsu. Při přijetí do nemocnice byla plazmatická koncentrace digoxinu 5,0 ng/ml (normální terapeutické rozmezí činí 0,5–1,2 ng/ml). Digoxin byl vysazen, pacientovi bylo podáno specifické antidotum,

hladina digoxinu následující den činila 3,4 ng/ml a šestý den dosáhla horní hranice normálních hodnot. Podobnou příhodu popisují Midoneck et al (30) u 81leté pacientky, která užívala digoxin 0,25 mg denně. Pro bronchitidu byl předepsán klarithromycin 500 mg 2krát denně. Po 4 dnech byla pacientka hospitalizována pro příznaky intoxikace digoxinem a bylo zjištěno, že plazmatické koncentrace digoxinu stouply z předchozích 1,0 ng/ml na 3,7 ng/ml. Po vysazení digoxinu i klarithromycinu příznaky intoxikace vymizely během 3 dnů a plazmatické koncentrace digoxinu se vrátily na úroveň 1 ng/ml. Od té doby byla publikována řada podobných kazuistik, Lee et al, 2011 (31) přináší nejpodrobnější přehled relevantní literatury k takové interakci.

Z údajů zjištěných in vitro by měl s digoxinem interagovat nejen klarithromycin, ale také **roxithromycin**. I když podrobné farmakokinetické studie nebyly na lidech dosud provedeny, několik kazuistik dokládá, že roxithromycin též může navodit podobnou lékovou interakci jako klarithromycin, například Corallo et al, 1996 u 76leté ženy nalezl čtyřnásobné zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu (32) po nasazení roxithromycinu.

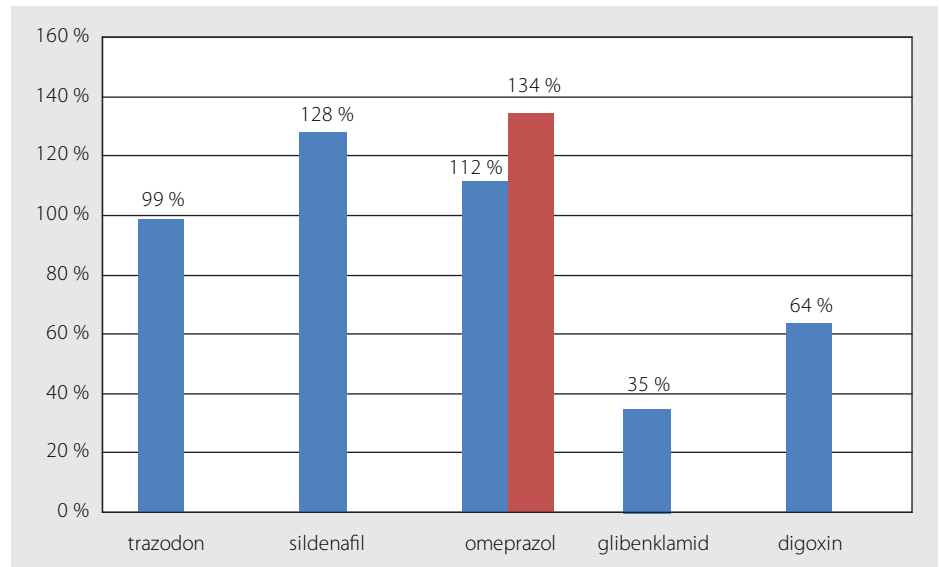
Azithromycin a digoxin: Ten Eick et al, 2000 (33) popsali kazuistiku 2,5 roku starého dítěte, které bylo pro srdeční slabost léčeno digoxinem a u kterého azithromycin způsobil zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu o 32 %, atrioventrikulární blok II. stupně a další příznaky předávkování digoxinem. Jiné klinické informace o interakci azithromycinu a srdečních glykosidů nejsou známy. Hughes et al, 2010 (34) zjistili, že in vitro azithromycin vykazoval jen malý vliv na transport digoxinu P-gp, zatímco klarithromycin a roxithromycin takový transport výrazně snížily.

Co lze doporučit pro klinickou praxi? Při podávání substrátů P-gp, jako je digoxin, je lépe podávat makrolidy, které P-gp neinhibují, jako je například spiramycin, nebo jiná antibiotika. Pokud to není možné, je třeba pacienty pečlivě sledovat (např. u digoxinu též stav renálních funkcí a kalémie) a pátrat po nežádoucích účincích příslušných substrátů P-gp.

Makrolidy a warfarin

V řadě populačních studií bylo zjištěno, že podání antibakteriálních léčiv (dále ATB) včetně makrolidů zvyšuje účinek warfarinu. Tak jako u ji-

Graf 5. Zvýšení plazmatických koncentrací vybraných substrátů P-gp klarithromycinem



ných ATB byla publikována řada kazuistik pacientů, u nichž makrolidy zvýšily účinek warfarinu a/nebo došlo ke krvácivé příhodě. V klinických studiích však tento efekt byl potvrzen jen u některých ATB, u ostatních byl účinek warfarinu zřejmě zvýšen především samotným infekčním onemocněním a odpovědí organismu na toto onemocnění: horečka, nechutenství, dehydratace, a podobně. Pouze u kotrimoxazolu (sulfamethoxacin a trimethoprim) a u metronidazolu bylo prokázáno, že již s prvou dávkou těchto léčiv je třeba snížit dávky warfarinu. U jiných ATB (doxycyklin, levofloxacin) bylo prokázáno, že ke klinicky významné interakci u některých pacientů dochází, ale že se nemá dávka warfarinu snižovat automaticky, ale případně až po **kontrole INR**, která by v optimálním případě měla být provedena několik dní od nasazení těchto ATB. To platí i pro **všechna makrolidová ATB**, jak uvádí Stockley's Drug Interaction, 2010 (35).

Makrolidy a nová orální antikoagulační (NOAC)

Výrobce **dabigatranu** (36) o interakci s makrolidy uvádí následující: Klarithromycin vyvolal zvýšení AUC dabigatranu o 19%, což údajně nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti, výrobce pouze doporučuje pacienty sledovat. Delavenne et al, 2013 (37) u 10 zdravých dobrovolníků prokázali, že klarithromycin zvýšil plochu pod křivkou dabigatranu průměrně o 50%. U některých zdravých dobrovolníků přítom klarithromycin vůbec nezvýšil AUC dabigatranu, zatímco u jiných došlo až

k čtyřnásobnému nárůstu AUC dabigatranu, což obavy jistě vyvolává, neboť pokus byl proveden u zdravých dobrovolníků ve věku 18–33 let s hmotností 64–82 kg bez zřejmých rizikových faktorů. Zřejmě tedy existuje menšina pacientů, u kterých by bylo třeba zvážit snížení dávek dabigatranu či volit jiné antibiotikum, ale v klinické praxi bude zřejmě obtížné tuto menšinu identifikovat. Výrobce **rivaroxabanu** (38) uvádí, že klarithromycin zvyšuje AUC rivaroxabanu průměrně o 50%, což (podle slov výrobce) není klinicky relevantní. Rozptýl hodnot nárůstu AUC rivaroxabanu bohužel nebyl zveřejněn. Výrobce **apixabanu** (39) uvádí: Plazmatické koncentrace apixabanu jsou silnými inhibitory CYP3A4 a P-gp zvyšovány dvojnásobně, u pacientů s poruchou ledvin nebo jinými rizikovými faktory až vícenásobně, proto výrobce takové kombinace nedoporučuje (jako příklad jsou zmiňována azolová antimykotika). Klarithromycin je sice silným inhibitorem CYP3A4, ale pouze středně silným inhibitorem P-gp, účinek na plazmatické koncentrace apixabanu bude zřejmě nižší, bohužel výrobce apixabanu žádné konkrétní doporučení pro klarithromycin neuvádí. Výrobce **edoxabanu** (40) uvádí: Při podání edoxabanu s erythromycinem (který podobně jako klarithromycin je inhibitorem P-gp) došlo ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací edoxabanu o 85%, proto je doporučeno snížit dávku edoxabanu z 60 mg na 30 mg. Totéž je zřejmě vhodné učinit i při podávání edoxabanu s klarithromycinem.

Co radí doporučený postup České kardiologické společnosti (41) v případě současného

Obr. 1. Seznam léčiv 1. třídy, které mohou vyvolat arytmiu TdP a které jsou dostupné v ČR (podle CredibleMeds, odkaz 36)

Domperidon	Flukonazol	Citalopram
Ondansetron	Vandetanib	Escitalopram
Cilostazol	Arsenic trioxid	Donepezil
Amiodaron	Anagrelid	Methadon
Dronedaron	Sevofluran	Pentamidin
Sotalol	Propofol	(chinidin)
Roxithromycin	Chlorpromazin	
Klarithromycin	Levomepromazin	
Azithromycin	Haloperidol	
Ciprofloxacin	Droperidol	
Levofloxacin	Sulpirid	
Moxifloxacin		

CredibleMeds®: Woosley, RL and Romero, KA, www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, AZCERT, Inc.

podávání klarithromycinu a NOAC: U edoxabanu doporučují snížit jeho dávku. U dabigatranu a rivaroxabanu doporučují zvážit snížení jejich dávků, jsou-li u pacienta přítomny další rizikové faktory: věk 75 let a více, snížení renálních funkcí a hmotnost 60 kg a méně, dále užívání dalších léků inhibujících CYP3A4 a/nebo P-gp a anamnéza krvácení. U apixabanu zmíněný doporučený postup žádné doporučení neuvádí z důvodů chybějících údajů.

Léková interakce spiramycinu

U spiramycinu jsme identifikovali jedinou klinicky významnou lékovou interakci, při které spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy a karbidopy. Podkladem je studie u 8 zdravých dobrovolníků autorů Brion N et al, 1992 (42), ve které spiramycin 1 000 mg 2krát denně snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 % a karbidopy o 96 %. Titíž autoři popisují případ tří pacientů, u kterých došlo k výraznému snížení plazmatických koncentrací levodopy a karbidopy provázené snížením jejich účinku.

Klarithromycin, azithromycin a QT interval

Již desítky let je známo, že některá léčiva mohou na EKG některých pacientů prodloužit interval QT a že toto prodloužení znamená vyšší riziko vzniku komorové arytmie torsade de pointes (TdP), která může pacienta usmrtit. Cisaprid, terfenadin, astemizol a další podobná

léčiva byla z tohoto důvodu stažena z trhu, řada dalších, běžně užívaných léčiv však může u citlivých pacientů arytmiu TdP také ve vzácných případech navodit. Mezi tato riziková léčiva patří i klarithromycin a azithromycin, jak dokládají autoři webové stránky CredibleMeds, kteří jsou všeobecně uznávanou autoritou v této oblasti (43). Další léčiva, která mohou TdP přímo navodit, jsou uvedena v tabulce 5, tyto léky patří do 1. třídy rizikových léčiv ve vztahu k arytmiu TdP. Arytmie TdP zpravidla vzniká u citlivých, geneticky predisponovaných pacientů při současném působení více vnějších faktorů. Arytmie TdP nevzniká pouze lékovou interakcí, může se vyskytnout u pacienta se syndromem vrozeného prodloužení intervalu QT, při ICHS nebo při jiném druhu poškození myokardu, vyvolávajícím faktorem bývá hypokalémie a/nebo hypomagnezémie.

Kromě léčiv 1. třídy existuje asi stovka dalších léčivých látek 2. a 3. třídy, které mohou za určitých okolností ke vzniku TdP přispět. Komorová arytmie TdP výrazně snižuje funkci srdce, množství přečerpávané krve je výrazně sníženo a prokrvení mozku je nedostatečné. Krátký běh TdP způsobí dočasné bezvědomí, pokud arytmie trvá déle, nastává nezvratné poškození CNS, někdy pacienta usmrtí navazující fibrilace komor. Frekvence takových příhod je malá, v různých zemích bylo hlášeno 2,5 až 12 případů na milion obyvatel za rok. Skutečný výskyt TdP je jistě vyšší, a to nejen z důvodů podhlášenosti, ale též z důvodů nemožnosti diagnostikovat skutečnou

příčinu „náhlé smrti z kardiálních příčin“, na níž se TdP nepochybně podílí. U většiny takových kombinací je doporučována opatrnost, některé z nich jsou kontraindikované. Výrobce přípravku Klacid (44) informuje, že klarithromycin zvyšuje riziko prodloužení intervalu QT a arytmie TdP, ale kontraindikace s jinými léky prodlužujícími interval QT jsou uvedeny pouze u těch léčiv, která již řadu let nejsou na trhu. Ani výrobce Sumamedu (azithromycin) přímo nezakazuje užívání jiných léků prodlužujících interval QT.

Co lze doporučit? Teoreticky by bylo optimální léčiva prodlužující QT interval nekombinovat, což však v reálné praxi není vždy možné. Pokud je zapotřebí rizikové léky podat (respektive když převýší užitek nad rizikem), je třeba předem provést vyšetření EKG včetně změření intervalu QT a vyšetření plazmatických koncentrací kalia a magnézia, a dále tato vyšetření zkontrolovat po několika dnech souběžného podávání rizikových léčiv.

Další lékové interakce makrolidů

Výrobci **močových spasmolytik** v SPC svých přípravků uvádí, že plazmatické koncentrace těchto spasmolytik jsou zvyšovány silnými inhibitory CYP3A4, jako je například ketokonazol nebo erythromycin (a tedy i klarithromycin). U oxybutininu (Kentera®) zřejmě taková interakce není klinicky významná, výrobce propiverinu (Mictionorm®) doporučuje v takovém případě začít s nižší dávkou propiverinu (15 mg denně) a postupovat opatrně s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků anticholinergního charakteru. Výrobci solifenacinu (Vesicare®) a fesoterodinu (Toviaz®) doporučuje snížit jejich dávky, u pacientů s poškozením ledvin je takové podávání kontraindikované. Výrobce tolterodinu (Detrusitol®) a darifenacinu (Emselex®) současně podávají se silnými inhibitory CYP3A4 nedoporučují. Mirabegron (Betmiga®) se nedoporučuje podávat pacientům, kteří užívají silné inhibitory CYP3A a současně mají závažné poškození ledvin nebo středně závažné poškození jater.

Opioidní analgetika **fentanyl a tramadol** jsou metabolizována na CYP3A4, současné podávání klarithromycinu zvyšuje jejich plazmatické koncentrace. Byly publikovány dvě kazuistiky pacientů léčených fentanylem autorů Horton, 2009 (45) a Cronnelly et al, 2012 (46), u nichž klarithromycin vyvolal těžké respirační selhání se ztrátou vědomí, a jedna kazuistika pacienta

léčeného tramadolem, u kterého klarithromycin vyvolal komplexní zrakové a sluchové halucinace, viz Kováčz et al, 2010 (47).

Závěr

V tomto článku uvádíme přehled lékových interakcí makrolidů. Některé z nich jsou již řadu let dobře známé, například klarithromycin-simvastatin, u jiných interakcí došlo

k posunu jejich významu (např. klarithromycin-atorvastatin, nebo klarithromycin-digoxin) nebo takové interakce dosud nebyly známy (např. klarithromycin-rosuvastatin). Je vhodné, aby se s novými informacemi seznámili lékaři i farmaceuti a domluvili vhodný způsob vzájemného předávání informací o pacientech, kteří jsou v jejich společné péči, neboť taková spolupráce je pro bezpečí pacientů

velmi důležitá. Optimální by byla spolupráce předepisujících lékařů s klinickým farmakologem nebo klinickým farmaceutem, alespoň v podobě vyžádané konzultace u konkrétních pacientů s polypragmazií. Další důležité informace o makrolidových antibioticích přináší výše zmíněný materiál Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika, jehož text byl v roce 2016 inovován (2).

LITERATURA

- SÚKL: <http://www.sukl.cz/dodavky-leciv-v-ceske-republike-v-jednotlivych-letech-vstup-4.7.2017>.
- Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP). Makrolidy. Praktický lékař 2016; 96(4): 166–178. Dostupné na <http://www.cls.cz/antibioticka-politika-a>.
- Kolektiv autorů. Elektronická publikace Databáze lékových interakcí DrugAgency a.s., verze platná k 1.4.2017, www.lekoveinterakce.cz.
- Suchopár J. Jsou všechna makrolidová antibiotika stejná z hlediska lékových interakcí? Remedia 2005; 15(4–5): 418–458.
- Gorski JC, Jones DR, Haehneer-Daniald BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64(2): 133–143.
- Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T, Schumacher T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between midazolam and the macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, and the azalide azithromycin. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35(12): 577–579.
- Quinney SK, Haehner BD, Shroades MB, et al. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 98–109.
- Quinney SK, Mailreddy SR, Vuppalanchi R, et al. Rate of onset of inhibition of gut-wall and hepatic CYP3A by clarithromycin. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(3): 439–448.
- SPC přípravku Zocor (simvastatin); Merck Sharp & Dohme B.V., 2015 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol. 2004; 94(9): 1140–1146.
- SPC přípravku Sortis (atorvastatin); Pfizer, 2016 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Patel AM, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2013; 158: 860–876.
- Li DQ, Kim R, McArthur E, et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. CMAJ. 2015; 187(3): 174–180. doi: 10.1503/cmaj.140950. Epub 2014 Dec 22.
- SPC přípravku Crestor (rosuvastatin); AstraZeneca, 2017, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> vstup 20.5.2017.
- Strandel J, Bate A, Hägg S, Edwards IR. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. Br J Clin Pharmacol. 2009; 68(3): 427–434.
- Bucher M, Mair G, Kees F. Effect of roxithromycin on the pharmacokinetics of lovastatin in volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2002; 57: 787–791.
- Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. CMAJ. 2011; 183(3): 303–307.
- Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. JAMA. 2013; 310(23): 2544–2553.
- Agrawal V, Chaudhari S, Sy A, et al. A case of hypotension and bradycardia precipitated by drug interaction of clarithromycin and calcium-channel blocker. J Am Geriatr Soc 2015; 63: 1966–1967.
- Takeuchi S, Kotani Y, Tsujimoto T. Hypotension induced by the concomitant use of calcium-channel blocker and clarithromycin. BMJ Case Rep 2017; Jan 9; 2017. pii: bcr2016218388. doi: 10.1136/bcr-2016-218388.
- SPC přípravku Klacid 250, 500 mg (klarithromycin); Abbott Laboratories, 2017 <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup 5.5.2017.
- Zapater P, Reus S, Tello A, et al. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 601–606.
- Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, et al. Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. Clin Pharmacol Ther. 2009; 85(6): 644–650.
- Hedaya MA, El-Afify DR, El-Maghraby GM. The effect of ciprofloxacin and clarithromycin on sildenafil oral bioavailability in human volunteers. Biopharm Drug Dispos. 2006; 27(2): 103–110.
- Furuta T, Ohashi K, Kobavashi K, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. Clin Pharmacol Ther. 1999; 66(3): 265–274.
- Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 732–740.
- Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. Clin Pharmacol Ther. 2010; 88(2): 214–222.
- Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interaction among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289: 1652–1658.
- Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Clarithromycin induced digoxin toxicity. J Accid Emerg Med 1998; 15(3): 194–195.
- Midoneck SR, Etingin OR. Clarithromycin-related toxic effects of digoxin. N Engl J Med 1995; 333(22): 1505.
- Lee CY, Marcotte F, Giraldeau G, et al. Digoxin toxicity precipitated by clarithromycin use: case presentation and concise review of the literature. Can J Cardiol. 2011; 27(6): 870.e15–6.
- Corallo CE, Rogers IR. Roxithromycin-induced digoxin toxicity. Med J Aust 1996; 165: 433–444.
- Ten Eick AP, Sallee D, Preminger T, et al. Possible drug interaction between digoxin and azithromycin in a young child. Clin Drug Invest 2000; 20: 61–64.
- Hughes J, Crowe A. Inhibition of P-glycoprotein-mediated efflux of digoxin and its metabolites by macrolide antibiotics. J Pharmacol Sci. 2010; 113(4): 315–324.
- Kolektiv: Stockley's Drug Interaction, 9. vydání, 2010: str. 417–420.
- SPC Pradaxa (dabigatran), Boehringer-Ingelheim, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- Delavenne X, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 107–113.
- SPC Xarelto (rivaroxaban), Bayer Pharma, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- SPC Eliquis (apixaban), Bristol-Myers Squibb/Abbott, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- SPC Lixiana (edoxaban), Daiichi Sankyo Europe, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, vstup duben 2017.
- Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Souhrnný dokument připravený Českou kardiologickou společností Robert Čihák, Luděk Haman, Miloš Táborský. www.kardio.cz, Cor et Vasa 2016; 58: e153–e174.
- Brion N, Kollenbach K, Marion MH, et al. Effect of a macrolide (spiramycin) on the pharmacokinetics of L-dopa and carbidopa in healthy volunteers. Clin neuropharmacol 1992; 15: 229–235.
- Woosley, RL and Romero, KA, www.Crediblemeds.org, QTdrugs List, [vstup 5.5.2016], AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.
- SPC přípravku Sumamed (azithromycin), Teva 2015 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).
- Horton R, Barber C. Opioid-induced respiratory depression resulting from transdermal fentanyl-clarithromycin drug interaction in a patient with advanced COPD. J Pain Symptom Manage 2009; 37(6): e2–e5.
- Cronnelly B, Pergrum H. Fentanyl-clarithromycin interaction. BMJ Case Rep 2012; Jul 9; 2012. pii: bcr0220125936. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5936.
- Kovács G, Péter L. Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin. Neuropsychopharmacol Hung. 2010; 12(1): 309–312.

Špecifiká percepcie rizika liekov u žien

Monika Laššánová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Medzi mužským a ženským pohlavím existujú určité rozdiely vo farmakodynamike a farmakokinetike liečiv, ktoré majú potenciál ovplyvniť celkový účinok, ako aj bezpečnosť liekov a môžu prispieť k rôznej percepcii rizika farmakoterapie. Vzhľadom k existujúcim rozdielom vo farmakokinetike je možné povedať, že u žien sa nachádzajú vo všeobecnosti vyššie plazmatické hladiny liekov. Tieto rozdiely vznikajú predovšetkým v dôsledku rozdielneho distribučného objemu, rozdielneho obsahu celkovej telesnej vody, celkového obsahu tuku v organizme, ako aj v dôsledku rozdielneho renálneho krvného prietoku a metabolickej aktivity. Farmakodynamické rozdiely medzi pohlaviami sú menej preskúmané, ale vo všeobecnosti platí, že nežiaduce účinky liekov sa vyskytujú častejšie u žien a bývajú aj závažnejšie ako u mužov, pričom nezanedbateľný je fakt, že dávky liekov používané u žien sú vo všeobecnosti vyššie než u mužov v prepočítaní na telesnú hmotnosť.

Kľúčové slová: percepcia rizika, nežiaduce účinky liekov, bezpečnosť farmakoterapie, rozdiely medzi pohlaviami, žena, farmakokinetika, farmakodynamika.

Abstract

From the perspective of pharmacodynamics and pharmacokinetic actions of drugs, there are clear differences between the genders. These differences have the potential to alter the efficacy, safety and even perception of risk of pharmacotherapy. Past research has shown that women tend to reach a higher plasma concentration of administered drug than males. This can be as a direct result of; distribution difference between genders, total body water capacity, the percentage of adipose tissue, renal blood flow and lastly due to metabolic activity of the individual. The pharmacodynamics differences between the genders need to be more thoroughly studied, however, generally speaking women tend to experience more frequent and more severe adverse drug reactions. In mentioning this we have to clarify that women tend to be prescribed higher doses per body weight of medication than men.

Key words: perception of risks, adverse drug reactions, safety of pharmacotherapy, sex differences, women, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Úvod

Medzi mužským a ženským pohlavím existujú určité variácie medzi farmakodynamikou a farmakokinetikou, ktoré následne môžu ovplyvniť celkový účinok a bezpečnosť farmakoterapie. Okrem toho, fyziologické variácie medzi mužom a ženou hrajú dôležitú úlohu v prevalencii mnohých chorôb. Okrem typicky ženských ochorení (karcinóm prsníka, endometrióza, karcinóm ovárií a krčka maternice a ďalších), je známe, že u žien sa častejšie vyskytujú ochorenia ako napr. katarakta, depresie, hepatitídy, migrény, skleróza multiplex, dysfunkcia štítnej žľazy, reumatoidná

artritída a iné autoimúnne ochorenia. Na druhej strane muži častejšie trpia na infarkt myokardu, aj keď ženy majú vyššiu pravdepodobnosť ako muži, že zomrú do roku po prekonanom infarkte myokardu (1). Napriek vyššej náchylnosti k mnohým chorobám, ženy vo všeobecnosti žijú dlhšie ako muži. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie sa predpokladaná priemerná dĺžka života narodených v roku 2012 pohybuje u žien okolo 73 rokov a u mužov 68 rokov (2). Okrem predispozícií k rôznym ochoreniam, zmeny medzi pohlaviami ovplyvňujú aj aktivitu, účinnosť a bezpečnosť liekov a spôsobujú zmeny

vo farmakokinetike a farmakodynamike medzi mužom a ženou.

Špecifiká farmakológie u žien

Vývoj a periodické premeny ženského organizmu prinášajú charakteristické problémy, ktoré sa u mužskej populácie pri liečbe ochorení nevyskytujú. Špecifický prístup k farmakoterapii si vyžaduje detský vek, menarché, celé fertílne obdobie ženy, tehotenstvo, šestonedelie, obdobie laktácie, ako aj etapa života po menopauze. V prípade liečby ochorení žien vo fertílnom veku je potrebné myslieť na možnosť tehotenstva

Tab. 1. Fyziologické parametre ovplyvňujúce absorpciu (upravené podľa 5, 9)

Parameter	Rozdiel	FK dôsledok
Žalúdočné pH	Ž > M	U žien ↓ absorpcia slabých kyselín
Produkcia HCl	Ž < M	warfarín, nesteroidové antiflogistiká, sulfónamidy... a ↑ absorpcia slabých zásad (tricyklické antidepresíva, chlórpromazín...)
GIT motilita	Ž < M	U žien je potreba dlhšieho času po jedle na podanie liekov, ktoré vyžadujú prázdny žalúdok (ampicilín, tetracyklíny, kaptopril, felodipín, levothyroxín, loratadín)
Rýchlosť vyprázdňovania žalúdka	Ž < M	
Hrúbka kože	Ž < M	U žien ↑ absorpcia liekov po subkutánnom podaní
Hrúbka podkožného tuku	Ž > M	
Pľúcne funkcie	Ž < M	U žien ↓ pulmonálna depozícia liekov pri inhalačnom podaní
Aktivita žalúdočnej alkoholdehydrogenázy	Ž < M	U žien ↑ koncentrácia alkoholu v krvi a ↓ hranica alkoholovej toxicity

Ž = ženy, M = muži, ↓ – nižšia, ↑ – vyššia

a vyberať liečbu vždy s ohľadom na tento fakt. Pri farmakoterapii viacerých chronických ochorení (ako sú epilepsia, depresia, schizofrénia, hypertenzia a mnohých iných) je diskusia, dôsledná informovanosť a správny výber vhodnej anti-koncepcie vo fertílom veku zásadná, nakoľko každá neplánovaná gravidita predstavuje veľké riziko pre liečenú ženu aj pre vyvíjajúci sa plod.

Variabilita vo farmakokinetike medzi pohlaviami

Neoddeliteľnou súčasťou farmakológie je farmakokinetika (FK), ktorá sa zaoberá osudom liečiva v organizme, sleduje „čo robí organizmus s liečivom“ (3).

Absorpcia: rýchlosť a rozsah absorpcie (z miesta podania do systémovej cirkulácie, čiže biologická dostupnosť) ovplyvňujú nástup účinku lieku, jeho intenzitu a dĺžku jeho trvania. Predpokladá sa, že vzhľadom k vyššiemu obsahu podkožného tuku u žien, je u nich vyššia absorpcia liekov po subkutánnom podaní. Na druhej strane pri inhalačnom podaní liekov sa predpokladá vyššia pulmonárna expozícia liekov u mužov. Najčastejšou, najpohodlnejšou a najjednoduchšou cestou podania liekov je per orálna cesta, ktorá má aj najviac dokázaných rozdielov medzi pohlaviami. Pri per orálnom podaní sa javia najväčšie rozdiely v žalúdočnej acidite, gastrointestinálnej (GIT) motilite, vo vyprázdňovaní žalúdka, GIT krvnom prietoku a v presystémovom metabolizme. Ženy vylučujú menej žalúdočných kyselín, ich pH v žalúdku je vyššie než u mužov (ženy pH = 2,59 vs. muži pH = 1,92), pričom počas tehotenstva sa žalúdočné pH naďalej zvyšuje, nakoľko klesá kyslá žalúdočná produkcia o 30% a stúpa mukózna sekrécia. Toto môže znižovať absorpciu slabých kyselín a zvyšovať absorpciu slabých zásad. Gastrointestinálna motilita, ako aj rýchlosť vyprázdňovania žalúdka je pomalšia u žien. Ak ženy užívajú lieky, ktoré vyžadujú na dobré vstrebanie prázdny žalúdok, musia po jedle

počkať dlhšie ako muži. Medzi takéto lieky patrí napr. ampicilín, tetracyklíny, kaptopril, felodipín, levothyroxín, loratadín a iné. Alkohol a železo sú dva typické prípady xenobiotík, u ktorých sa stretávame so signifikantným rozdielom v absorpcii medzi mužom a ženou. Aktivita žalúdočnej alkohol-dehydrogenázy je vyššia u mužov, distribučný objem je menší u žien. Z toho vyplýva, že ženy majú potenciál k vyššej koncentrácii alkoholu v krvi, majú nižšiu hranicu alkoholovej toxicity a rýchlejší vývoj alkoholového poškodenia pečene. Zaujímavosťou je, že pre-adolescentní chlapci a ženy majú vyššiu absorpciu prijatého železa a až 45% z tohto železa je inkorporované do erytrocytov (tabuľka 1) (4, 5, 6, 7).

Distribúcia: po absorpcii dochádza k distribúcii vstrebaného liečiva z krvi do jednotlivých kompartmentov organizmu. Distribúcia liečiva v organizme je ovplyvnená niekoľkými faktormi, ako je index telesnej hmotnosti (body mass index = BMI), stavba tela, celková telesná voda, ako aj intra- a extra-celulárny objem vody, celkový objem plazmy, plazmatická väzbová kapacita, alebo orgánový krvný prietok. V priemere majú ženy nižšiu telesnú hmotnosť, nižšie BMI, nižší plazmatický objem, ako aj nižší orgánový prietok, pričom súčasne majú vyššie percento telesného tuku. Tieto fakty by sa mali brať do úvahy pri nárazovom alebo bolusovom dávkovaní liekov ako sú napr. aminoglykozidy, chemoterapeutiká, digoxín, heparín, fibrinolytiká a iné. Iný rozdiel medzi pohlaviami v rámci distribúcie sa prejavuje v množstve plazmatických proteínov (ich vyššia hladina je u mužov) a tým vo väčšej väzbovosti liekov na proteíny u mužov. Hladiny bielkovín krvnej plazmy sa líšia aj v závislosti od steroidných pohlavných hormónov (predovšetkým estrogénov), a preto sa vyskytujú rozdiely v rámci pohlaví, ako aj rozdiely u žien v závislosti od menštruačného cyklu, tehotenstva alebo menopauzy. Variácie v hladinách plazmatických väzbových

bielkovín môžu alterovať voľné, a teda aktívne, frakcie liekov. Ženy sú o cca 30% viac senzitivné na neuromuskulárne blokátory (napr. vekurónium, rokurónium – periférne pôsobiace myorelaxanciá), preto vyžadujú nižšiu dávku o 22% než muži (8). Telesný tuk, ako percento celkovej telesnej hmotnosti, je vyšší u žien, a stúpa s vekom u oboch pohlaví, ako aj počas gravidity. Vyššie percento telesného tuku u žien spôsobuje väčší distribučný objem a predĺžený účinok lipofilných liekov, ako sú napríklad opioidy alebo benzodiazepíny. Taktiež iniciálna liečba benzodiazepínami má byť nižšími dávkami u žien. Na druhej strane vo vode rozpustné, hydrofilné lieky, ako sú napr. levofloxacin, ofloxacin, flukonazol alebo metronidazol, majú distribúciu väčšiu u mužov, a u žien sa preto vyskytujú ich vyššie plazmatické koncentrácie. Hydrofilný alkohol alebo fluorochinolónové antibiotiká sa u žien distribuujú do menšieho objemu, preto sa pri nich stretávame s vyššou iniciálnou plazmatickou koncentráciou a väčším účinkom (tabuľka 2) (1, 5, 7).

Metabolizmus = biotransformácia: predstavuje procesy metabolickej, chemickej premeny, ktorými sa liečivo stáva polárnejšie a hydrofilnejšie, a tým ľahšie eliminovateľné z organizmu. Parameter definujúci metabolizmus je plazmatický polčas. Je to doba, za ktorú poklesne koncentrácia liečiv v plazme na polovicu. Veľkosť plazmatického polčasu ($T_{1/2}$) je závislá na rýchlosti eliminácie a na schopnosti látky distribuovať sa v tele. Hlavným orgánom metabolizmu je pečeň. V malej miere prebieha metabolizmus aj v pľúcach, obličkách, čreve, placentе a pod. Prvá fáza biotransformácie v pečeni zahŕňa oxidačno-redukčné a hydrolytické reakcie, ktoré zabezpečuje najmä enzýmový systém cytochrómu P-450 (CYP450). Reakcie druhej fázy sú konjugáčnе (napr. acetylácia, glukuronizácia, metylácia, konjugácia so sulfátom, glutatiónom a pod.). Obe fázy biotransformá-

Tab. 2. Fyziologické parametre ovplyvňujúce distribúciu (upravené podľa 1, 5, 7)

Parameter	Rozdiel	FK dôsledok
Telesná hmotnosť, BMI	Ž < M	U žien sú vo všeobecnosti ↑ dávky liekov než u mužov, v prepočítaní na telesnú hmotnosť
Plazmatický objem, celkový objem telesných tekutín	Ž < M	U žien je ↑ plazmatická koncentrácia pri hydrofilných liekoch (levofloxacin, ofloxacin, flukonazol, metronidazol, alkohol...)
% telesného tuku	Ž > M	U žien je ↓ koncentrácia a predĺžený účinok lipofilných liekov (opioidy, benzodiazepíny...)
Distribučný objem pre alkohol	Ž < M	U žien je ↑ plazmatická koncentrácia a ↑ účinok
Plazmatické proteíny	Ž < M	U žien je ↓ väzbovosť liekov na proteíny ⇒ vyššia frakcia voľnej, aktívnej formy lieku a tým ↑ účinok

Ž = ženy, M = muži, ↓ – nižšia, ↑ – vyššia

cie môžu vykazovať určité rozdiely medzi pohlaviami, národnosťami, rasami, ako aj rozdiely v závislosti od veku, genetického polymorfizmu metabolizujúcich enzýmov a samozrejme zdravotného stavu. Výsledky hodnotenia rozdielov biotransformácie u oboch pohlaví však v mnohých recentných štúdiách vyšli nejednotne. Je to spôsobené tým, že výskum vplyvu pohlavia na zmeny biotransformácie liečiv sa vykonáva u zdravých dobrovoľníkov, za prísne kontrolovaných podmienok. V reálnej klinickej praxi sa však lieky predpisujú chorým pacientom, u ktorých choroba nezriedka ovplyvňuje práve hepatálne enzymatické systémy. Okrem toho sa v klinickej praxi užívajú často naraz viaceré lieky (polyfarmácia až polypragmázia), u pacientov sú rôzne diéty, ako aj sociálne zvyky. Napriek týmto variabilným faktorom prevláda názor, že aktivita CYP3A4, hlavného izoenzýmu cytochrómového systému, ktorý je zodpovedný za metabolizmus viac ako 50 % všetkých užívaných liekov, je vyššia u žien, než u mužov. Vyššia aktivita CYP2B6 bola preukázaná u žien hispánskeho pôvodu. U žien je dokumentovaná aj vyššia aktivita izoenzýmov CYP2A6 a CYP2B6. Aktivita izoenzýmu CYP2D6 je diskutabilná, viaceré práce dokumentujú vyššiu, prípadne rovnakú aktivitu u žien, ako u mužov. Rovnaká aktivita izoenzýmov CYP2C9, CYP2C19 je popísaná vo viacerých vedeckých prácach. Aktivita izoenzýmu CYP1A2, ktorý je najviac inducibilným izoenzýmom vplyvom fajčenia, sa javí vyššia u mužov, ako aj aktivita CYP2E1. Z enzýmov II. fázy sa predpokladá u mužov vyššia aktivita UDP-glucuronosyl-transferázy, sulfo-transferázy aj metyl-transferázy. Aktivita enzýmu N-acetyl-transferázy je podľa viacerých zdrojov rovnaká, prípadne o niečo vyššia u mužov (tabuľka 3) (5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Exkrécia: predstavuje poslednú fázu osudu liečiva v organizme, ktorou sa odstraňuje liečivo a jeho metabolity z organizmu. Exkrécia prebieha v obličkách, ale tiež v menšej miere v gastrointestinálnom trakte, pľúcach, prípadne niektoré

liečivá sa vylučujú žľazou, slinami, potom, slzami alebo materským mliekom. Najdôležitejším orgánom exkrécie sú obličky, pričom medzi procesy podieľajúce sa na renálnej exkrécii patria: glomerulárna filtrácia, tubulárna sekrécia a tubulárna resorpcia. Okrem interferencie týchto faktorov je vo všeobecnosti renálna exkrécia ovplyvnená aj veľkosťou povrchu tela, srdcovým výdajom a renálnym krvným prietokom, ktoré sú závislé aj od pohlavia. Rýchlosť glomerulárnej filtrácie je závislá na pohlaví, hmotnosti a sérovom kreatiníne. Aj pri prepočítaní glomerulárnej filtrácie vzhľadom k týmto parametrom je glomerulárna filtrácia vyššia u mužov, obdobne ako aj tubulárna sekrécia a tubulárna resorpcia. Po prepočítaní na veľkosť tela, je u žien glomerulárna filtrácia (o 10 až 25 % v závislosti od štúdie) pomalšia, než u mužov. Liečivá, ktoré sa nezmenené vylučujú do moču, sú teda u žien odstraňované pomalšie. Aminoglykozidy, cefalosporíny, fluorochinolóny, vankomicín, ale aj gabapentín a pregabalín majú u žien znížený renálny klírens. Vzhľadom k tomu by ženy mali dostávať nižšie dávky týchto liekov na základe ich glomerulárnej filtrácie. Vo všeobecnosti je renálny klírens u žien nižší, najpravdepodobnejšie vplyvom zvýšenej glomerulárnej filtrácie u mužov, ktorá má hlavný vplyv na renálny klírens liekov (1, 5, 9, 12, 15).

Vzhľadom k existujúcim rozdielom vo FK medzi mužom a ženou, ktoré však v mnohých recentných štúdiách vychádzajú viac menej nejednotne, je možné povedať, že u žien sa nachádzajú vo všeobecnosti vyššie plazmatické hladiny liekov než u mužov. Tieto rozdiely vznikajú predovšetkým v dôsledku odlišných anatomických a fyziologických charakteristík, ako je rozdielny distribučný objem, rozdielny obsah celkovej telesnej vody, celkového obsahu tuku v organizme, ako aj v dôsledku renálneho krvného prietoku a metabolickej aktivity, pričom nezanedbateľný je aj fakt, že dávky liekov používané u žien sú vo všeobecnosti vyššie než u mužov v prepočítaní na telesnú hmotnosť.

Variabilita vo farmakodynamike medzi pohlaviami

Farmakodynamika (FD) študuje účinky liečiv a ich mechanizmy pôsobenia v závislosti na dávke a ceste vstupu do organizmu, sleduje „čo robí liečivo s organizmom“, študuje miesto a spôsob účinku liečiva (3). Mechanizmy pôsobenia liečiv môžu byť minoritne nešpecifické (fyzikálno-chemické pôsobenie liečiv) a dominantne špecifické, kedy účinok liečiva je výsledkom jeho väzby na špecifické cieľové proteíny (receptory, iónové kanály, enzýmy, bielkovinové prenášače). Nasleduje zmena funkcie (odpoveď) na tkanivovej a systémovej úrovni, čiže účinok liečiva.

Rozdiely vo FD medzi mužom a ženou sú menej preskúmané a ťažšie identifikovateľné než rozdiely vo FK. Napriek tomu je známe, že nežiaduce účinky liekov sa vyskytujú častejšie u žien a bývajú aj závažnejšie ako u mužov. Pacientky majú 1,5 až 2-násobne vyššie riziko vývoja nežiaduceho účinku (NÚ), vrátane nežiaducich kožných reakcií, než mužskí pacienti (7, 16, 17). Príčina tohto faktu je multifaktoriálna. Prispieva k tomu fakt, že normalizovaná dávka, ktorá sa štandardne používa na liečbu ochorenia, je vo všeobecnosti vyššia pre ženu ako pre muža (mg/kg hmotnosti) vzhľadom k určitým anatomickým a fyziologickým rozdielom (rozdiely v hmotnosti, výške, povrchu tela, obsahu tukového tkaniva, obsahu celkovej telesnej vody...), čo spôsobuje rozdiely vo farmakokinetike medzi pohlaviami. Ženy sú taktiež vo všeobecnosti citlivejšie/vnímavejšie na pôsobenie liekov vplyvom množstva a väzbovosti receptorov, čo taktiež ovplyvňuje farmakodynamické rozdiely. Ženy zvyčajne užívajú viac liekov ako muži (polyfarmácia až polypragmázia), preto je u nich vyššia pravdepodobnosť vzniku liekových interakcií. Nemenej podstatný je aj fakt, že ženy vo všeobecnosti častejšie zaznamenávajú nežiaduci účinok a častejšie ho aj hlásia. Nezanedbateľný vplyv majú aj imunologické a hormonálne faktory typické pre ženské pohlavie. Zvýšený výskyt NÚ

(napr. tromboembolické príhody, embólia do pľúc a pod.) u žien je podmienený aj niektorými liekmi, ktoré užívajú výlučne ženy, ako je hormonálna antikoncepcia a hormonálna substitučná terapia (1, 7, 9, 18).

Z nežiaducich účinkov liekov sa mnohé vyskytujú častejšie u žien. *Arytmia Torsades de points* je najdramatickejším príkladom variability FD medzi pohlaviami. *Torsades de points* je potenciálne fatálna, liekmi indukovaná, závažná arytmia, ktorá sa častejšie vyskytuje u žien. Predpokladanou príčinou je súhra dvoch faktorov. Jednak ženy majú prirodzene predĺžený QT interval, a preto vrodenú predispozíciu na vznik tejto závažnej arytmie. A súčasne štúdie na izolovaných králičích modeloch ukázali, že androgény skracujú QT interval, a preto majú u mužov protektívny efekt v zmysle vyvolania tejto arytmie (19). Liečivá, o ktorých je známe, že vyvolávajú predĺženie QT intervalu a majú potenciál na vyvolanie tejto dysrytmie, sa musia u žien indikovať opatrne. K liečivám potenciálne vyvolávajúcim *Torsades de points* patria antidysrytmiká (chinidín, prokaínamid, disopyramid, amiodarón, sotalol), antidepresíva (najmä tricyklické), antipsychotiká (haloperidol, thioridazín, chlórpromazín), niektoré antibiotiká (makrolidy, chinolóny), ako aj prokinetika (domperidón, metoklopramid, itoprid), tamoxifén a iné (1, 18, 20, 21). *Akútne zlyhanie pečene* je ďalšia vzácne sa vyskytujúca nežiaduca udalosť, ktorá sa častejšie vyskytuje u žien. Práve tento závažný, až život ohrozujúci nežiaduci účinok, býva nezriedka dôvodom na stiahnutie z klinickej

Tab. 3. Porovnanie aktivity enzýmov metabolizmu medzi pohlaviami (upravené podľa 7, 9, 10, 12)

Enzým	Aktivita
CYP1A2	Ž < M
CYP2A6	Ž > M
CYP2B6	Ž > M
CYP2C9	Ž = M
CYP2C19	Ž = M
CYP2D6	Ž > M; Ž = M; Ž < M
CYP2E1	Ž < M
CYP3A4	Ž > M
UDP-glucuronosyl-transferáza (UGT)	Ž < M
sulfo-transferáza	Ž < M
methyl-transferázy	Ž < M
N-acetyl-transferáza	Ž < M; Ž = M; Ž > M

Ž = ženy, M = muži

praxe ináč perspektívneho lieku (troglitazón, trovafloxacin, lumirakoxib a iné). Žiadny štandardný diagnostický hepatálny test nie je totiž schopný vopred identifikovať ženy, ktoré majú zvýšené riziko vzniku hepatálnej toxicity vyvolanej liekmi, pričom toto poškodenie môže vzniknúť aj po antiepileptikách a iných liekoch. Vo väčšine prípadov je hepatálna toxicita spôsobená idiosynkratickou reakciou, alebo ako súčasť hypersenzitívnej reakcie. Dávkovo závislá toxicita je vzácna a zvyčajne reverzibilná v prípade rýchleho vysadenie vyvolávajúcего lieku (22, 23, 24).

Záver

Špecifický prístup k farmakoterapii chronických ochorení u žien je daný neustále sa meniacimi hormonálnymi zmenami v priebehu života ženy. Inú farmakoterapiu vyžaduje detský vek, menarché, vysoko senzitivne fertillné obdobie

ženy, tehotenstvo, šesťnedeľie a obdobie laktácie, pričom požiadavky sa opäť menia v období po menopauze. Práve fertillné obdobie ženy si vyžaduje zvýšenú pozornosť, dôslednú informovanosť a v prípade indikácie potenciálne rizikového liečiva, je potrebná dôsledná edukácia pacientky, ako aj správny výber vhodnej antikoncepcie. Každá neplánovaná gravidita totiž predstavuje veľké riziko exacerbácie ochorenia chronicky liečenej pacientky, pričom daná medikácia môže znamenať riziko aj pre vyvíjajúci sa plod. Vzhľadom k spomínaným skutočnostiam na zníženie rizika farmakoterapie, ako aj pre stanovenie racionálneho dávkovacieho režimu a účinnej liečby, sú potrebné vedomosti ohľadne farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých liekov, ako aj znalosti ich rozdielov medzi pohlaviami, ktoré však v súčasnosti v mnohých prípadoch nie sú jednoznačné.

LITERATÚRA

1. Heather PW, Wesley L. Sex-Based Differences in Drug Activity. *Am Fam Physician* 2009; 80(11): 1254–1258.
2. World Health Statistics 2014. Large gains in life expectancy. Dostupné na internete: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>, [cit. 26.5.2017].
3. Wawruch M, Laššánová M, Tisoňová J. Kapitoly z klinickej farmakológie. 2. vydanie. Bratislava: Univerzita Komenského, 2014. 176s.
4. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology | Obstetric and Pediatric Pharmacology* 2014; 5(65): 1–5.
5. Mattison DR. Pharmacokinetics in Real Life: Sex and Gender Differences. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(3): e340–e349.
6. Mattison DR. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*. 1. vydanie. London: Academic Press, 2013. 488s.
7. Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology and Pharmacy* 2011; 2: 31–41.
8. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997; 85(3): 667–671.

9. Soldin OP, Mattison MD. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(3): 143–157.
10. Waxman DJ, Holloway MG. Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Molecular Pharmacology* 2009; 76(2): 215–228.
11. Lamba V, Lamba J, Yasuda K, Strom S, Davila J, Hancock ML, Fackenthal JD, Rogan PK, Ring B, Wrighton SA, et al.: Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 906–922.
12. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(2): 107–121.
13. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(5): 329–342.
14. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50(2): 222–239.
15. Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(9): 2577–2582.

16. Tharpe N. Adverse drug reactions in women's health care. *J Midwifery Womens Health*. 2011; 56(3): 205–213.
17. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(6): 349–351.
18. Drici MD, Clément N. Is Gender a Risk Factor for Adverse Drug Reactions? *Drug Safety* 2001; 24(8): 575–585.
19. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: Evaluation of clinical and experimental evidence. *J. Women's Health* 1998; 7: 547–557.
20. Hreiche R, Morissette P, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome in women: review of current evidence and remaining gaps. *Gend Med* 2008; 5(2): 124–135.
21. Jayasinghe R. Drugs and the QTc interval. *Aust Prescr* 2002; 25: 63–65.
22. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 1–10.
23. Maddrey WC. Drug-Induced Hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S83–S89.
24. Miller MA. Gender-Based Differences in the Toxicity of Pharmaceuticals – The Food and Drug Administration's Perspective. *Internat J of Toxicology* 2001; 20: 149–152.

Zhodnocení účinnosti a rizik v léčbě roztroušené sklerózy

Pavel Štourač

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

V současnosti máme k dispozici v léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy následující léky s různými mechanismy účinku, stupni klinické účinnosti a bezpečnostními profily. Algoritmus léčby vyžaduje komplexní posouzení stavu nemocného a volbu co nejlepšího přípravku z hlediska účinnosti a bezpečnosti. Uvedené léky jsou následující; interferon beta-1a (IFN β -1a), interferon beta-1b (IFN β -1b), glatiramer acetát (GA), teriflunomid, dimethylfumarát, fingolimod, natalizumab a alemtuzumab.

Klíčová slova: léčba roztroušené sklerózy, účinnost, rizika.

Summary

We use for the treatment of relapsing-remitting course of multiple sclerosis the drugs with different mechanisms of action and different clinical efficacy and safety profile. The treatment algorithm involves current clinical status of the patient and long-term efficacy and safety of the drug. The available drugs are as following; interferon beta-1a (IFN β -1a), interferon beta-1b (IFN β -1b), glatiramer acetate(GA), teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimode, natalizumab and alemtuzumab.

Key words: treatment of multiple sclerosis, efficacy, risks.

Úvod

U relabující-remitující formy roztroušené sklerózy (RR-RS) došlo v posledních letech k výraznému pokroku v terapii zavedením nových přípravků, které umožňují účinně individualizovat léčbu s ohledem na klinický průběh onemocnění. Mezi těmito léky jsou i léky perorální a intravenózní, což mnohdy vede ke zlepšení adherence k léčbě u pacientů s roztroušenou sklerózou. Léčiva 1. linie, zejména interferony β a glatiramer acetát, jsou v klinické praxi již téměř 20 let a jejich pozice v léčebném algoritmu zůstává stabilní, zejména díky prokázané bezpečnosti a dostatečné účinnosti u mnoha pacientů. Přípravky určené pro eskalační léčbu, na něž jsou pacienti převáděni v případě nedostatečné klinické účinnosti léky první linie, jsou však zatíženy i potenciálně závažnými nežádoucími účinky. Z uvedeného vyplývá, že důkladné

zvážení všech přínosů a rizik léčby jednotlivými přípravky je velmi aktuální téma a následně sdělení si klade za cíl seznámit čtenáře s oběma aspekty této léčby.

Injekční přípravky v léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy

Do této skupiny zahrnujeme následující léčiva: interferon β -1b (Betaferon inj., Extavia inj.), podávaný subkutánně obden, interferon IFN β -1a (Avonex inj.), podávaný intramuskulárně jedenkrát týdně, pegylovaný interferon β -1a (Plegridy inj.), podávaný jedenkrát za 2 týdny subkutánně, a dále interferon β -1a v dávkách 22 μ g a 44 μ g (Rebif 22 inj. a Rebif 44 inj.), aplikovaný podkožně 3krát týdně. Glatiramer acetát (Copaxone inj. 20 mg a 40 mg) je aplikován v dávkách 20 mg subkutánně každý den nebo v dávkách 40 mg subkutánně 3krát týdně.

Glatiramer acetát (Copaxone). Mechanismus účinku glatiramer acetátu je zcela odlišný od mechanismu účinku interferonů β -1a,b. Glatiramer acetát je syntetický kopolymer složený ze 4 aminokyselin (L-glutamová kyselina, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin) strukturálně podobný myelin bazickému proteinu. Mechanismem účinku GA je jeho vazba na vazebné místo pro antigen na antigen prezentující buňce v MHC molekule II. třídy. Při této vazbě dojde k vytěsnění a rozpoznání patogenních antigenů. Následně dochází k posunu v lymfocytárních subpopulacích od Th1 subpopulace k subpopulaci Th2 s produkcí cytokinů (IL-4, IL-10 a transforming growth factor- β), což vede k příznivému ovlivnění onemocnění (1). V uvedeném smyslu se jedná o první antigen specifickou terapii.

Kontraindikací glatiramer acetátu je přecitlivělost na vlastní účinnou látku nebo na

Tab. 1. Údaje o účinnosti injekčních přípravků (GA, interferony IFN β -1a,b) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí v MRI obraze (%)
Interferon β -1b, s.c. (Betaferon), (Extavia)	33	NS	75	83
Interferon β -1a, s.c. 3x týdně, 22 μ g nebo 44 μ g (Rebif 22 a Rebif 44)	27 (22 μ g) 33 (44 μ g)	30	78	88
Interferon β -1a, i.m. 1x týdně (Avonex)	18	37	NS	50
Interferon β -1a pegylovaný, s.c. 1x za 2 týdny (Plegridy)	36	38	67	87
Glatiramer acetát 20 mg (Copaxone) s.c. 1x denně	29	NA	30	35
Glatiramer acetát 40 mg (Copaxone) s.c. 3x týdně	34	NS	34,7	44,8

Tab. 2. Údaje o účinnosti perorálních přípravků (teriflunomid, DMF, fingolimod) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí v MRI obraze (%)
Fingolimod (Gilenya) 0,5 mg tbl.	53	30	74	82
Teriflunomid (Aubagio) 14 mg tbl.	31–36	30–31	67	80
DMF (Tecfidera) 2x 240 mg tbl.	44–53	38	71–85	74–90

manitol. Z nežádoucích účinků jsou uváděny: bezprostřední reakce po injekci, bolest na hrudi, lipoatrofie a nekróza kůže. Flu-like syndrom je uváděn pouze u 6% nemocných léčených GA na rozdíl od pacientů léčených IFN β -1b, kde je uváděn ve 40–45% léčených pacientů v závislosti na dávce. Zvýšené koncentrace alaninaminotransferázy se vyskytují u pacientů léčených GA ve 4% na rozdíl od pacientů léčených interferony, kde jsou udávány v 11% a 16%. Obdobně je tomu se zvýšením koncentrace aspartát aminotransferázy (9% resp. 13% u interferonů a 3% u GA) (3).

U GA jsou ve srovnání s interferony β -1b častější reakce v místě vpichu: 58% pacientů vs. 48% pacientů na IFN β -1b v dávce 250 μ g a u 55% u IFN β -1b v dávce 500 μ g ($p = 0,0005$). Naopak u GA je vyšší výskyt reakcí po injekci (17% vs. 5% a 6%). Avšak při podávání GA 40 mg třikrát týdně se riziko reakce po injekci snížilo oproti dávkování GA 20 mg denně.

Interferony β -1a,b (Avonex, Plegridy, Rebif 22 a 44, Betaferon, Extavia) jsou podávány subkutánně nebo intramuskulárně v různých dávkovacích a časových schématech. Mechanismus účinku ovlivňuje patogenezí roztroušené sklerózy na několika úrovních zánětlivé kaskády. Jedná se o snížení tvorby interferonu gamma, inhibici antigen prezentujících mechanismů následně vedoucích ke snížení aktivace T lymfocytů, k redukcii adhezivních mechanismů a proteáz na hematoencefalické bariéře ovlivňujících vstup aktivovaných lymfocytů do centrálního nervového systému (4). Tyto přípravky jsou indikovány k léčbě časných stadií roztroušené sklerózy CIS (clinically isolated syndrome – klinic-

ky izolovaný syndrom). Klinická účinnost těchto přípravků je uvedena v tabulce č. 1.

Kontraindikací je přecitlivělost na přirozený nebo rekombinantní IFN β -1a,b, na albumin a na jakoukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. K rizikům podávání IFN β -1a,b dále řadíme hepatotoxicitu, anafylaktické a další alergické reakce, depresi a sebevražedné sklony, městnavou chorobu srdeční, nekrózu v místě vpichu, leukopenii, trombotickou mikroangiopatii, flu-like syndrom, epileptické záchvaty, léky vyvolaný lupus erythematodes. Z metaanalýzy devíti randomizovaných a placebo kontrolovaných klinických studií s 3 980 pacienty vyplynulo, že IFN β -1a,b způsobuje leukopenii, lymfopenii a zvýšení koncentrace jaterních enzymů (5).

Perorální přípravky v léčbě roztroušené sklerózy

Teriflunomid (Aubagio tbl.)

Indikací léčby teriflunomidem (TER) je diagnóza relabující-remitující roztroušené sklerózy. V současné době je TER podáván v dávce 14 mg v tabletách perorálně. Jedná se o aktivní metabolit leflunomidu používaného k léčbě revmatoidní artritidy. TER ovlivňuje aktivní proliferaci lymfocytů inhibicí enzymu dihydroorotát dehydrogenázy. Tento enzym je nezbytný pro *de novo* syntézu pyrimidinu a tímto způsobem TER blokuje vysoký stupeň lymfocytární proliferace. TER nepůsobí na klidové lymfocyty, které jsou schopny proliferace alternativní cestou (6). Účinnost TER na klinické a zobrazovací parametry jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Kontraindikací podávání teriflunomidu je závažné poškození jater, těhotenství a současná terapie leflunomidem. Dle souhrnu údajů o přípravku je nutné brát ohled na hepatotoxicitu a teratogenicitu přípravku. Pokud žena plánuje těhotenství, je nutné snížit koncentraci teriflunomidu v séru na hodnoty pod 0,02 g/l. Toho lze medikamentózně dosáhnout podáváním cholestyraminu po dobu 11 dnů nebo podáváním černého uhlí. Teriflunomid může dále způsobit parciální útlum kostní dřeně (lymfopenii). Léčbu je nutno ukončit v případě vzniku aftózní stomatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Při terapii teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku a eventuálně i ovlivnění respiračního traktu. Je třeba zvýšené pozornosti při současném podávání imunosupresiv a imunomodulačních léků. Léčbu teriflunomidem je možné zahájit až po vyloučení gravidity a sanaci všech infekcí.

Dimethylfumarát (DMF, Tecfidera)

Dimethylfumarát (DMF, Tecfidera) je obdobně jako další přípravky používán k léčbě relabující-remitující formy roztroušené sklerózy. Jedná se o perorální přípravek užívaný v dávce dvakrát 240 mg tbl. denně. Mechanismus účinku je založen na aktivaci endogenních mechanismů zaměřených k omezení oxidativního stresu cestou aktivace nukleárního faktoru (N2F-erythroid 2 – related factor 2). Klinická účinnost přípravku je uvedena v tabulce č. 2.

Kontraindikací léčby je přecitlivělost na účinnou látku a další pomocné látky přípravku. K bezpečnostním opatřením dle SPC patří ukončení terapie, pokud se objeví příznaky anafylaxe

Tab. 3. Údaje o účinnosti intravenózně přípravků (natalizumab, alemtuzumab) (2)

Terapie	Redukce relapsů vs. placebo (%)	Redukce disability (%)	Redukce T2 lézí v MRI obraze (%)	Redukce Gd enhancujících lézí MRI obraze (%)
Natalizumab (Tysabri 300 mg i.v.)	68	42	83	92
Alemtuzumab (Lemtrada) 12 mg i.v.	49–54 vs. interferon β-1a	28–42 vs. interferon β-1a	Hodnoceno jako podíl pacientů s novými/zvětšujícími se T2 a Gd+ lézemi ve srovnání s pacienty na IFN β-1a	

a angioedému. V těchto případech se k terapii DMF nelze vrátit. Ukončení léčby též vyžaduje podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML – dosud dokumentovány 4 případy). Pokud je počet lymfocytů pod $0,5 \times 10^9/l$ více jak 6 měsíců, je to považováno za rizikový faktor vzhledem k rozvoji oportunní infekce. Návaly horka se objevují u 24–38% pacientů léčených DMF, zatímco v placebo skupině byly u těchto pacientů jen ve 4–5% (4). Proteinurie se objevila u 9–12% pacientů léčených DMF oproti placebo, kde se objevila v 8%. Návaly horka a gastrointestinální potíže, zejména průjem, nauzea a abdominální bolest, byly nejčastějšími důvody ukončení terapie (5).

Fingolimod (Gilenya tbl.)

Fingolimod působí jako antagonistu normálního endogenního sfingosin-1 fosfátového (S1P) receptoru. Za fyziologických okolností vycestovávají lymfocyty podél S-1-P koncentračního gradientu z lymfatických uzlin zpět do krevního řečiště. Fingolimod se váže na S-1-P receptory lymfocytů a blokuje je tak v lymfatických uzlinách neschopné dočasně reagovat na S-1-P signalizaci. Předpokládá se, že tímto mechanismem fingolimod retinuje aktivované lymfocyty v lymfatických uzlinách a omezuje tak jejich přístup do centrálního nervového systému, kde působí zánět a tkáňové poškození. Navíc může mít fingolimod i další příznivý vliv vazbou přímo na receptory neuronů a gliových buněk v centrálním nervovém systému. Klinické účinky fingolimodu jsou shrnuty v tabulce č. 2.

Kontraindikace fingolimodu jsou následující: infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci, srdeční selhání třídy III/IV v posledních 6 měsících, AV blok typu Mobitz II. a III. st., sick sinus syndrom současný i v anamnéze, pokud pacient nemá kardiostimulátor. Dále výchozí hodnota intervalu QTC ≥ 500 ms. Léčba antiarytmiky třídy Ia nebo III, hypersenzitivita na fingolimod nebo jinou pomocnou látku. Některé další stavy rovněž představují

bezpečnostní riziko: bradykardie a AV bloky po první dávce, infekce a zejména virové herpetické infekce a kryptokokové infekce. Před zahájením léčby je nutné vyšetření na přítomnost protilátek proti viru varicella zoster, pokud jsou nepřítomny, je vhodné provést vakcinaci. K nežádoucím účinkům patří PML (velmi nízký výskyt tohoto onemocnění – dokumentovány dosud 3 případy u pacientů léčených pouze fingolimodem), zde je doporučeno sledovat počet lymfocytů a při hodnotě $0,2 \times 10^9/l$ léčbu přerušit, makulární edém, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie. Fingolimod může ovlivnit dýchací systém, způsobit hepatopatii a je potencionálním rizikem pro plod. Může způsobit zvýšení krevního tlaku a riziko vzniku bazaliomu. FDA vydala doporučení monitorace EKG, srdeční frekvence a krevního tlaku před podáním a 6 hodin po prvním podání přípravku. Makulární edém jako nežádoucí účinek léčby se projevuje metamorfosií a snížením vizu (11, 12).

Infuzní přípravky v léčbě roztroušené sklerózy

Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab (NTZ) je určen jako eskalační léčba pro pacienty s relabující-remitující formou roztroušené sklerózy, a to pouze v monoterapii. NTZ je monoklonální protilátka proti alfa-4 beta-1 integrinu (Very Late Antigen-4) na aktivovaných T-lymfocytech a jiných mononukleárních buňkách bílé krevní řady. Za fyziologických okolností se váže VLA-4 na adhezivní molekulu (VCAM-1) a umožňuje tak migraci uvedených buněčných elementů do centrálního nervového systému. Klinická účinnost přípravku NTZ Tysabri je uvedena v tabulce č. 3.

Při zvažování přínosu a rizika léčby je nutné individuálně zvážit poměr přínosu a rizika s ohledem na možnost výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Mezi kontraindikace léčby patří PML a hypersenzitivní reakce. V SPC jsou uváděna mezi bezpečnostními riziky herpetická encefalitida a meningitida, hepatotoxicita, imunosuprese a imunizace. Bezpečnostní

profil přípravku byl ověřován v dlouhodobé bezpečnostní studii STRATA s podáváním přípravku intravenózně každé 4 týdny, kde bylo ověřeno, že bezpečnostní profil odpovídá výše uvedeným skutečnostem (14). V souboru 1 094 pacientů se závažné nežádoucí účinky objevily v následujícím pořadí: závažné nežádoucí účinky byly přítomny v 15,6%, infekce ve 4%, benigní a maligní neoplazmata včetně nespecifikovaných cyst a polypů ve 2,3%, gastrointestinální potíže v 1,9% a PML v 0,7% případů. Celkový počet pacientů s výskytem PML léčených NTZ byl v květnu 2013 celkem 343 případů, mortalita činila 23%. V září 2015 bylo diagnostikováno 588 případů PML s mortalitou 23%. Celková incidence PML na 1 000 NTZ léčených pacientů je 4,03 (<http://www.slideshare.net/gavingiovanoni>). V současnosti je vypracován monitorovací protokol zaměřený na včasný záchyt PML zahrnující protilátkový index, tzv. JCV-index, kde hodnoty vyšší jak 0,9 představují zvýšené riziko vzniku PML. U pacientů s prodělanou PML mohou přetrvávat závažná reziduální postižení. Přítomnost protilátek proti JCV, předchozí léčba imunosupresivou a léčba NTZ po dobu delší než 2 roky představuje zvýšené riziko vzniku PML (3).

Alemtuzumab (Lemtrada)

Indikací tohoto přípravku je léčba pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy. ATZ je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka proti CD52 znaku – glykoproteinu exprimovanému na povrchu mnoha buněk bílé krevní řady včetně T a B lymfocytů, NK buněk, monocytů a některých typů dendritických buněk. ATZ lyzuje buňky exprimující CD52. Znak CD 52 hraje roli v aktivaci lymfocytů (7).

Klinická účinnost ATZ je uvedena v tab. č. 3 Kontraindikaci léčby představuje infekce virem HIV. SPC uvádí mezi riziky léčby alemtuzumabem výskyt autoimunitních onemocnění; imunitní trombocytopenii, glomerulární nefropatii, poruchy štítné žlázy a jiné cypopenie. Dále reakci na podání léku, malignity, infekce včetně herpetických virových infekcí, HPV, tuberkulózu, plísňové infekce, listeriové infekce, hepatitidu

ZÍTŘEK CHCI MÍT STEJNĚ SKVĚLÝ JAKO DNEŠNÍ DEN

3x
TÝDNĚ
40 mg/ml



COPAXONE
(glatiramer acetate)

TEVA

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

JE TO O DOBRÝCH DNECH,
NE O TĚCH ZTRACENÝCH

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Copaxone 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jeden ml roztoku obsahuje 40 mg glatirameri acetat. **Indikace:** Lék je indikován pro léčbu relabujících forem roztroušené sklerózy (RS). Přípravek Copaxone není indikován pro primární nebo sekundární progresivní RS. **Dávkování:** Doporučené dávkování u dospělých je 40 mg přípravku Copaxone (jedna předplněná injekční stříkačka) podaného subkutánní injekcí třikrát týdně s odstupem minimálně 48 hodin. **Pediatrická populace:** Přípravek nemá být používán ve věkové skupině do 18 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Copaxone musí být podáván pouze ve formě subkutánní injekce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Studie na zvířatech neprokázaly reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je preferováno vyvarovat se použití přípravku Copaxone během těhotenství, pokud přínos pro matku nepřeváží riziko pro plod. Kojení: Musí být zváženo prospěch pro matku proti relativnímu riziku pro dítě. **Nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce - byly hlášeny u většiny pacientů užívajících přípravek. Postinjekční reakce: vazodilatace, bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie, bolest v zádech, bolest na hrudi, vaginální kandidóza, lymfadenopatie, přírůstek na váze, tremor, oční poruchy. Hlášení podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. **Farmakodynamické vlastnosti:** Cytostatika a imunomodulační léčiva, imunostimulancia, ATC kód: L03AX13. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). **Druh obalu a obsah balení:** Předplněná injekční stříkačka obsahující 40 mg přípravku Copaxone, injekční roztok se skládá z 1ml válce z bezbarvého skla třídy I se vsazenou jehlou, modrým polypropylenovým (nebo polystyrenovým) pístem, pryžovou zátkou a krytím jehly. Lék je dostupný v baleních obsahujících 3 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 59/043/15-C. **Datum první registrace / prodloužení registrace:** Datum první registrace: 21. 1. 2015. **Datum revize textu:** 30. 3. 2017. Před předepsáním léku se seznáme se souhrnem údajů o přípravku, který je dostupný na www.sukl.cz nebo jej získáte na adrese Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Futurama Business park, Sokolovská 651/136A, 180 00 Praha 8, tel.: +420 251 007 101, fax: +420 251 007 110. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

a pneumonii. Během léčby ATZ nelze očkovat živými vakcínami. Sekundární autoimunitní onemocnění se objevují u 20–30% pacientů léčebných ATZ. Z autoimunitních onemocnění se nejčastěji vyskytují poruchy štítné žlázy (20–30%). Závažnější je autoimunitní idiopatická trombocytopenická purpura (1–2%) a vzácně se objevuje nefropatie s tvorbou protilátek proti bazální membráně glomerulů nebo Goodpasturova nemoc (méně než 0,1%), které mohou vést k renálnímu selhání.

V 50% případů se tato onemocnění rozvinou během 24 měsíců, ale mohou se projevit až do 5 let po zahájení léčby. Větší riziko výskytu uvedených autoimunitních komplikací je u pacientů s výskytem autoimunit v rodinné anamnéze (7). Monoklonální protilátky NTZ a ATZ podávané formou intravenózních infuzí mohou být spojeny s reakcí na intravenózní podání. Při podání

ATZ se jako komplikace obvykle objeví urtikární exantém až v 90% případů, který je vysvětlován jako reakce imunitního systému na degradační produkty lyzovaných buněk. Preventivně se podávají antipyretika, antihistaminika a kortikoidy a reakce během několika dní odeznívá.

Závěr

V současné době máme k dispozici pro atakovitou formu roztroušené sklerózy mozkomíšni injekční, infuzní a perorální přípravky s různým stupněm účinnosti a různými nežádoucími vedlejšími účinky, z nichž některé jsou velmi závažné. Lékař musí s ohledem na maximální efektivitu léčby, její bezpečnost a dlouhodobost provést složité rozhodnutí. Pacientův postoj k volbě léčebného přípravku je rovněž velmi důležitý, zejména z hlediska adherence. Vzhledem k tomu, že léčba je dlouhodobá, současný algoritmus

léčby upřednostňuje zpočátku léky méně účinné ale s velmi dobrým bezpečnostním profilem tj. léky první linie (interferony beta-1a,b a glatiramer acetát. Avšak při známkách nedostačné účinnosti nebo vysokého rizika závažných komplikací převedeme pacienta včas na preparát účinnější a/nebo bezpečnější, v současnosti na léky jednapůlté linie tj. Tecfidera a Gilenya. Pokud i na těchto přípravcích pacient není stabilizovaný, má nežádoucí účinky nebo není dostatečná adherence, eskalujeme léčbu na léky druhé linie, tj. Tysabri a Lemtrada. I když lékař a pacient při volbě léčebného přípravku mají určitý prostor k jeho výběru, hlavní osa léčebného algoritmu je určena podmínkami regulačních orgánů. K uvědomění si hlavních přínosů a rizik současné léčby roztroušené sklerózy slouží i tento text.

Práce byla podpořena MZ-ČR – RVO (FNBr, 65269705) a CEITEC MUNI.

LITERATURA

1. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 14593–14598.
2. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease – modifying treatments in multiple sclerosis *J Int Med* 201; 275(4): 350–363.
3. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–897.
4. Wee Yong V, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682–689.
5. Nifkar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010; 32(11): 1871–1888.
6. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman

- MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2012; 365: 1293–1303.
7. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, Walton A, Sawcer SJ, Compston A, Coles AJ. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009; 119: 2052–2061.
8. EMA, Press release. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri, 26.2.2016.
9. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–1097.
10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. Placebo - Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–1107.
11. dostupné na <http://www.slideshare.net/gavingiovannoni/natalizumab-benefit-risk-update-q3-2015>.

12. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, Siders WM, Kaplan JM Investigation of the mechanisms of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009; 128: 260–270.
13. Huggins A, Sergott RC. Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: with special emphasis upon visual safety. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22(6): 447–450.
14. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: incidence, detection and management. *Neurology* 2012; 78: 672–680.
15. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, Hauswirth K, Cristiano LM, Forrestal F, Duda P. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014; 83: 78–86.
16. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich WD, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz, Kolodny S; GLACIER Study Group: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 22: 447–450.

Apixaban již více než dva roky dostupný v léčbě žilní trombembolické nemoci

Debora Karetová, Jan Bultas

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha

Apixaban – přímý orální a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru Xa – je již od roku 2014 schválen pro léčbu akutní žilní trombózy a plicní embolie (kromě registrace pro prevenci systémové embolizace u nevalvulární fibrilace síní a prevenci žilního tromboembolismu v ortopedii). Jde o efektivní a velmi bezpečnou možnost orální monoterapie od stanovení diagnózy tromboembolické nemoci, a to v ambulantním i nemocničním režimu.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc (TEN), apixaban, akutní žilní trombóza, akutní „low risk“ plicní embolie, sekundární prevence TEN.

Apixaban has been available for the treatment of venous thromboembolic disease for more than two years

Apixaban – a direct, oral, selective activated factor Xa inhibitor – has been approved since the year 2014 for the treatment of acute venous thrombosis and the so-called low-risk pulmonary embolism (in addition to the registration for the prevention of systemic embolization in non-valvular atrial fibrillation and the prevention of venous thromboembolism in orthopaedics). It is an effective and very safe option for oral monotherapy since the establishment of the diagnosis of thromboembolic disease in both outpatient and inpatient settings.

Key words: thromboembolic disease (TED), apixaban, acute venous thrombosis, acute low-risk pulmonary embolism, secondary prevention of TED.

Úvod

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie tvoří klinickou jednotku „tromboembolická nemoc“ (TEN), v anglickém jazyce označovanou jako Venous Thromboembolic Event (VTE). TEN stojí v prevalenci kardiovaskulárních chorob na 3. místě, pouze Evropanů je jí postiženo ročně více než 1 milion.

V léčbě flebotrombózy a plicní embolie stále dominují antikoagulanty – v akutní i dlouhodobé medikaci. Pouze u malého procenta nemocných s obrazem tzv. „flegmasie“, tedy u rozsáhlé ileofemorální trombózy, volíme léčbu trombolytickou, preferenčně katétre podávanou (pokud nejsou kontraindikace podání fibrinolytika);

stejně pak trombolýzou léčíme pouze tzv. „high risk“ plicní embolie („masivní“, hemodynamicky destabilizující PE), u PE aplikujeme trombolytikum systémově. Ať již je nemocný léčen trombolytikou, nebo tzv. konzervativně, zůstává na antikoagulantech následně několik měsíců. Dle posledních, 10. ACCP Doporučení z roku 2016, je minimální doba následné léčby stanovena na 3 měsíce: například v situaci trombózy provokované faktorem, který již dále nepůsobí (operace, úraz apod.), případně u velmi malých distálních trombóz. Většina nemocných však vzhledem buď k trvání působení rizikového faktoru, případně pro recidivu stavu, nebo také u idiopatického vzniku je indikována k antikoagulační léčbě

na 6 a více měsíců. Kromě tzv. „vyvolávajících činitelů trombózy“ a celkového trombofilního statutu léčeného poměrujeme vhodnost délky antikoagulační léčby rizikem vzniku krvácení u daného pacienta. Delší antikoagulační léčba je provázána signifikantním snížením vzniku rekurence nemoci, která je nejvyšší v prvních měsících od stanovení diagnózy, nicméně v určité míře přetrvává i déle.

Zatímco ještě nedávno v akutní i dlouhodobé antikoagulační léčbě byly dostupné pouze hepariny a jediný orální přípravek – antagonist vitamínu K warfarin, v současnosti máme k dispozici plejádu přímých orálních inhibitorů koagulační kaskády: přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban,

Tab. 1. Základní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti apixabanu

Základní vlastnosti apixabanu	
mechanismus účinku	přímý, specifický, orální, reverzibilní inhibitor faktoru Xa, bez nutnosti bioaktivace
nástup účinku	30–60 min
dosazení maximálního účinku	2–3 hod
biologická dostupnost	50–85 %, bez vlivu potravy
bioeliminace	hepatální (75 %) a renální (25 %)
interakce farmakokinetické	s inhibitory a induktory oxidázy CYP3A4/5 a eliminační pumpou glykoproteínu P
interakce farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky (protidestičkovými léky i antikoagulancii)
eliminační poločas	v dávce ≥ 5 mg je $t_{1/2}$ 11–14 hodin (s průměrem 12,7 hodin a s rozmezím 7–27 hod), v dávce $\leq 2,5$ mg se $t_{1/2}$ zkracuje na 4–7 hod
doba nutná k odeznění účinku při plánované intervenci	intervenční výkon s nízkým a středním rizikem krvácení při ClCr nad 50 ml/min: vysazení na 24–36 hod, při ClCr pod 30 ml/min až 4 dny, u výkonu s vysokým rizikem vysazujeme i při dobré filtraci na 48 hodin, při renálním selhání až na 4 dny
vazba na bílkoviny plazmy	87–95 %
antidotum	specifické antidotum andexanet a není dosud dostupné (ve fázi schvalování)
možnosti ukončení účinku	aktivita je inhibována koncentrátem koagulačních faktorů protrombinového komplexu; apixaban není dialyzovatelný
sledování efektu (indikováno pouze ve specifických situacích – např. před neodkladnou intervencí či při krvácení)	aktivita anti-Xa (např. Rotachrom assay po kalibraci na apixaban); ostatní testy – INR, aPTT, diluovaný TT – nehodí se k monitorování fyziologické hodnoty testů nevylučují účinnou koncentraci apixabanu

rivaroxaban a brzy již i edoxaban) a jediný přímý inhibitor faktoru II – trombinu (dabigatran etexilát). V praxi je zásadní odlišností skutečnost, že apixaban a rivaroxaban lze užít jako monoterapii od stanovení diagnózy žilní trombózy a nízkorizikové plicní embolie, kdežto dabigatran a edoxaban mohou být podány až po iniciální 5–10denní léčbě některým z nízkomolekulárních heparinů případně po podání nefrakcionovaného heparinu. V monoterapii 2 výše zmíněnými xabany však naopak musíme dbát na užít vyšší dávky v akutní fázi (u apixabanu po dobu 1 týdne, u rivaroxabanu po dobu 3 týdnů). Dabigatran a edoxaban po zaléčení heparinem podáváme pak následně trvale v jedné určené dávce (ale pozor: buď v základní síle, nebo redukované dle SPC jednotlivých přípravků). V České republice je medikace těmito novými orálními antikoagulancii možná po dobu 1 roku bez omezení (aniž by bylo nutno doložit nemožnost léčby warfarinem, jako je tomu u fibrilace síní), pro následnou léčbu je ale nutno žádat o schválení revizními lékaři zdravotních pojišťoven.

U apixabanu je zřejmé, že v základní registrační studii (AMPLIFY) byla prokázána jeho non-inferiorita proti konvenční léčbě LMWH/warfarin při současné signifikantní a klinicky významné redukci velkých krvácivých příhod. Apixaban se tak v roce 2014 stal jedním ze základních přípravků k léčbě žilní trombózy (provázené plicní embolií) nebo i při nízkorizikové plicní embolii samotné.

Charakteristika apixabanu

Apixaban je přímý perorálně účinný inhibitor faktoru Xa, je tedy součástí rodiny „xaba-

nů“. Faktor Xa je blokován jak volný, tak vázaný. Apixaban má dokonce několikanásobně vyšší afinitu k f. Xa vázaném v koagulu, proti afinitě k volnému f. Xa v plazmě.

Inhibice faktoru Xa apixabanem je charakterizována jako **přímá** (jedná se o inhibici katalytického místa faktoru Xa, není nutné působení přes antitrombin, jako je tomu u heparinu a jeho derivátů), **kompetitivní** (kompetitivní vazbou je zachován vztah mezi dávkou a efektem, který je v terapeutických dávkách lineární, antikoagulační účinek je přímo úměrný hladině apixabanu v plazmě a trvá pouze po tuto dobu) a **selektivní** (inhibice faktoru Xa je vysoce specifická, ve srovnání např. s warfarinem, který inhibuje aktivaci mnoha faktorů).

Farmakokinetické vlastnosti apixabanu jsou uvedeny v tabulce 1 a zajišťují dobře předvídatelný efekt po celou dobu dávkovacího intervalu. Ten závisí, vedle stabilní biologické dostupnosti, také na nízké variabilitě biotransformace i bioeliminace. Konkrétně na minimálním ovlivnění těchto veličin variací renálních či jaterních funkcí, na farmakogenetické výbavě či na interakci s potravou a s léky.

Apixaban – etablovaný lék v léčbě trombembolické nemoci

Účinnost a bezpečnost apixabanu v léčbě flebotrombózy a plicní embolie byla ověřena v základní studii s názvem AMPLIFY. V této dvojité slepé studii byl podáván apixaban (iniciálně po dobu 7 dnů v dávce 2 × 10 mg denně a následně v dlouhodobé fázi dávka 2 × 5 mg) a srovnáván s konvenční léčbou enoxaparinem s přechodem na warfarin. Enoxaparin byl podáván v běžném režimu – dávce 1 mg na kilogram, a sice 2 × denně, alespoň po dobu 5 dnů. Medián

doby podávání enoxaparínu činil 6,5 dne. Kvalita antikoagulační léčby warfarinem byla posuzována parametrem doby strávené v terapeutickém rozmezí – hodnota TTR (Time in Therapeutic Range, daná hodnotou INR 2–3) a činila 61 %, častěji byli nemocní warfarinem „poddávkováni“ než „předávkováni“. Vlastní studie trvala 6 měsíců. Do studie byli zařazováni nemocní nad 18 let věku s proximální žilní trombózou (postižení minimálně popliteální žíly nebo výše), nebo nemocní s plicní embolií. Zařazeno bylo téměř 5 500 nemocných.

Primárním *ukazatelem efektu* byla recidiva symptomatické flebotrombózy nebo úmrtí ve vztahu k flebotrombóze, primárním *bezpečnostním ukazatelem* byl výskyt velké krvácivé příhody nebo kombinace velké a klinicky významné hemoragické příhody.

Rekurence TEN byla definována jako fatální nebo nefatální plicní embolizace a hluboká žilní trombóza. Důležitá byla definice úmrtí ve vazbě na TEN, která buď byla přímo prokázána, nebo nebyla dokumentována její jiná příčina a plicní embolie tak nemohla být zcela vyloučena. Druhotný ukazatel účinnosti léčby zahrnul symptomatickou rekurenci v kombinaci s úmrtím na kardiovaskulární příhody nebo úmrtí z jakéhokoliv důvodu nebo úmrtí související s TEN a velkým krvácením. Primárním bezpečnostním ukazatelem bylo velké krvácení, druhotným pak součet velkých a klinicky významných krvácení, přičemž definice velkého krvácení byla dána poklesem hemoglobinu o minimálně 2 g/dl, nutností podání dvou a více transfuzí, krvácením do kritického orgánu nebo úmrtím v souvislosti s krvácením. Výsledky jsou prezentovány v tabulce 2. Je patrné, že vedle ne-

signifikantního poklesu tromboembolických příhod bylo pozorováno také nevýznamné snížení celkové i kardiovaskulární mortality (asi o pětinu). Efekt léčby na rekurenci a úmrtí byl tedy v obou větvích porovnatelný, pozitivní trend ve prospěch apixabanu nedosáhl significance. Naopak oba primární bezpečnostní ukazatele (velké a klinicky významné krvácivé příhody) byly významně nižší při léčbě apixabanem, pokles o dvě třetiny byl vysoce významný. Výskyt ostatních nežádoucích příznaků, včetně zvýšení jaterních testů apod., se mezi skupinami neliší.

Důležitá hodnota – čistý klinický přínos – porovnávající současně účinnost i bezpečnost (rekurence TEN + velké krvácení) při léčbě apixabanem byl významně ve prospěch nového antikoagulantia. Pokles o 38 % byl klinicky i statisticky významný (HR 0,62, 95 % CI 0,47 až 0,83).

Shrneme-li, pak léčba tromboembolické nemoci apixabanem je minimálně stejně účinná jako konvenční léčba enoxaparinem s přechodem na warfarin, je však významně bezpečnější. Pokles výskytu velkých krvácení o dvě třetiny je jistě výborným výsledkem. Kombinovaný ukazatel účinnosti i bezpečnosti dohromady poklesl rovněž významně, téměř o 40 %. Navíc lze říci, že účinnost i bezpečnost byla při podávání apixabanu stejná bez ohledu na to, zda nemocní byli léčeni pro žilní trombózu nebo plicní embolii.

Přínos apixabanu v extenzi léčby (tedy v sekundární prevenci recidivy TEN)

Délka léčby se odvíjí od rizika recidivy příhody, přičemž minimální doba léčby je stanovena na 3 měsíce. Jak bylo již řečeno, při izolované bérkové trombóze nebo i trombóze proximální, pominula-li riziková situace (chirurgický výkon, sádrová fixace, šestinedělí, imobilizace z interních příčin apod.), je postačující antikoagulace

Tab. 2. Základní ukazatele účinnosti a bezpečnosti apixabanu ve srovnání s enoxaparinem/warfarinem ve studii AMPLIFY

UKAZATELE – studie AMPLIFY (apixaban)	redukce rizika RR (95 % CI)
První nefatální či fatální tromboembolická příhoda (TEN)	0,84 (0,60–1,18)
Úmrtí během léčebného období	0,79 (0,53–1,19)
Velké krvácení či klinicky relevantní krvácení	0,44 (0,36–0,55)
Velké krvácení	0,31 (0,17–0,55)
Čistý klinický přínos (rekurence TEN + velké krvácení)	0,62 (0,47–0,83)

tříměsíční. U řady stavů však volíme základní antikoagulační dobu delší – zejména jedná-li se o idiopatickou trombózu nebo trvá-li i nadále riziko vzniku trombózy (snížená mobilita, nutná hormonální léčba atd.), případně jde již o recidivu stavu apod., pak je žádoucí alespoň šestiměsíční antikoagulační léčba. Popř. prodloužíme dobu antikoagulace po dobu trvání rizikové situace na „medikaci dlouhodobě“. Stejně tak v případě průkazu větší plicní embolie (intermediate nebo dokonce high risk PE) prodloužíme antikoagulační léčbu na 6–12 měsíců, délku léčby pak ovlivňuje i event. přítomnost plicní hypertenze při kontrolních echokardiografických vyšetřeních. Prokážeme-li významný trombofilní stav u nemocného s proximální flebotrombózou nebo PE, doporučuje se minimálně 12 měsíců trvající antikoagulace, většinou však léčbu opět vedeme „dlouhodobě“. Takovým stavem je zejména přítomnost abnormální hladiny antikoagulačních proteinů nebo trombogenní mutace několika faktorů. Nutno však zdůraznit, že relativně v populaci často se vyskytující mutace, zejména heterozygotie mutace V. koagulačního faktoru („leidská“) a mutace pro protrombin, zvyšuje riziko recidivy relativně málo a léčba u těchto hereditárních trombofilii nemusí přesahovat 1 rok. Dlouhodobě (neohraňčeně) vedeme léčbu také u pacientů s rekurentními trombózami, zejména komplikovanými plicní embolizací, s trombó-

zami v nezvyklých lokalitách či s přítomností vážných trombofilních stavů (vrozených nebo získaných – myeloproliferativní stavy, idiopatické střevní záněty, autoimunitní stavy s nutností dlouhodobé imunosupresivní léčby kortikoidy apod.). Optimální doba terapie u těchto stavů není definitivně stanovena a postoj se vyvíjí, vždy v kontextu rizika recidivy a rizika vzniku krvácení u daného pacienta.

Příchod nových antikoagulantů a jejich klinické zkoušení právě v extenzi léčby ukázala řadu zajímavých skutečností. Šlo o léčbu nemocných, kdy sice bylo možno již podle platných pravidel antikoagulační medikaci ukončit, na druhou stranu bylo bezpečné ji vést i déle než po stanovenou minimální nutnou dobu. V těchto studiích extendované léčby bylo zjištěno u všech nových resp. přímých orálních antikoagulantů výrazné snížení rizika recidivy TEN (o 80–90 %). Toto bylo doloženo v příslušných studiích u apixabanu, rivaroxabanu, dabigatranu a také u warfarinu (tab. 3). Překvapivě o třetinu kleslo riziko rekurence i při medikaci acetylsalicylovou kyselinou a o polovinu při léčbě sulodexidem. Tedy se zdá, že čím déle léčíme, tím více snižujeme riziko rekurence, přičemž v daných studiích s NOAC se ukázalo, že jde o léčbu bezpečnou. Nejnověji publikovaná studie s rivaroxabanem v extenzi léčby – EINSTEIN CHOICE – ukazuje, že dávky rivaroxabanu 20 mg i 10 mg denně snižují relativní riziko rekurence

Tab. 3. Snížení rizika rekurence VTE při extenzi léčby antikoagulantii (oproti placebo): při léčbě přímými orálními antikoagulantii, warfarinem, sulodexidem a acetylsalicylovou kyselinou (ASA)

Lék (studie)	rekurence TEN (pokles při akt. léčbě o počet procent)	velké krvácení (aktivní léčba/placebo)
rivaroxaban 1 × 20 mg (EINSTEIN EXT)	82 %	0,7 % / 0 % nevýzn. zvýšení rizika
apixaban 2 × 2,5 mg (AMPLIFY EXT)	81 %	0,2 % / 0,5 % riziko nezměněno
apixaban 2 × 5,0 mg (AMPLIFY EXT)	80 %	0,1 % / 0,5 % riziko nezměněno
dabigatran 2 × 150 mg (RESONATE)	92 %	0,3 % / 0 % nevýzn. zvýšení rizika
warfarin (PADIS PE)	85 %	0,4 % / 0,1 % nevýzn. zvýšení rizika
sulodexid 2 × 500 LSU (SURVET)	50 %	neudáno
kyselina acetylsalicylová 100 mg (WARFASA)	42 %	0,5 % / 0,5 % riziko nezměněno
kyselina acetylsalicylová 100 mg v enterosolventní formě (ASPIRE)	26 % (NS)	1,9 % / 1,5 % nevýzn. zvýšení rizika

TEN statisticky významně (o 70 %), ve srovnání s větví léčenou aspirinem (ASA 100 mg, enteric coated), při srovnatelném riziku krvácení, které celkově bylo nízké. Dříve publikovaná studie porovnávající léčbu dabigatranem s warfarinem (REMEDY) ukázala srovnatelnou účinnost obou postupů, ale vyšší bezpečnost dabigatranu.

Medikace apixabanem 2×2,5 mg (dávka registrovaná pro pokračující léčbu po 6 měsících, navazující na podání dávky základní – tj. 2×5 mg, po úvodní týdenní medikaci dávkou 2×10 mg) se v bezpečnosti nelišila od podávaného placeba.

Při porovnání výsledků studií s přímými orálními antikoagulancii – RE-SONATE, EINSTEIN EXT a AMPLIFY EXT nenajdeme výraznější rozdíly v účinnosti, pokles proti placebu činil 80–90%.

Zásadní rozdíly nebyly doloženy ani v bezpečnosti, tj. v incidenci velkých a klinicky významných krvácení, jejich výskyt byl vzácný (pod 1 %). Při užití nižší dávky apixabanu (2×2,5 mg) se riziko krvácení nelišilo proti placebo, což apixaban bezpečností favorizuje.

Jistým problémem je, že na jednu stranu máme tedy doklady, že prodloužením léčby můžeme snižovat počty recidiv, na druhou stranu ale náklady na péči o tyto nemocné takto narůstají.

Apixaban v léčbě žilní trombózy – závěr

Možno shrnout, že apixaban – přímý inhibitor faktoru Xa – má výhody v rychlém

nástupu účinku (maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 2 hodinách) a dlouhé době působení (plazmatický $t_{1/2}$ je 8–14 hod). Apixaban je převážně metabolizován v játrech a vylučován stolicí (cca 70 %), z menší části je eliminován i ledvinami (25 %). Díky tomu i u nemocných s mírnou nebo středně těžkou poruchou renálních funkcí není nutná úprava dávkování.

Základní registrační studie – AMPLIFY i AMPLIFY-EXT – ukázaly a praxe nyní dokládá, že jde o účinnou a bezpečnou léčbu. Důležité je zdůraznit, že apixaban je nutno podávat v 3stupňovém dávkování: v prvním týdnu po stanovení diagnózy 2×10 mg, dále do doby léčby 6 měsíců 2×5 mg a v extenzi léčby 2×2,5 mg.

LITERATURA

1. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(1): 74–81.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, and AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 799–808.
3. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 699–708.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
5. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S for the EINSTEIN

- investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.
6. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of venous Thromboembolism. *New Engl J Med* 2017; 376(13): 1211–1222.
7. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959.
8. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 36: 1959.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *Circulation.* 2014; 129(7): 764–772.
10. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembo-

- lism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10; 361(24): 2342–2352.
11. Schulman S, RE-MEDY, RE-SONATE Trial Investigators. Extended anticoagulation in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368(24): 2329.
12. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1406–1415.
13. Pernod G, Sanchez O, Coiutraud F, et al. The PADIS_PE Randomization Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(1): 31–40.
14. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The SURVET Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Circulation.* 2015; 132(20): 1891–1897.

Herpesviry a rezistence k antivirotické terapii

Miroslav Fajfr, Vlasta Štěpánová

Ústav klinické mikrobiologie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Herpetické viry patří mezi významné patogeny v imunosuprimované populaci, což vede ke stoupající spotřebě antiherpetik a také ke stoupajícímu problému se vznikem rezistence k těmto lékům. Článek stručně pojednává o nejdůležitějších zástupcích z antiherpetik, o základních mechanismech vzniku rezistence a u vybraných herpetických virů také o současných znalostech o prevalenci rezistentních kmenů a genetických změnách spojených se vznikem rezistence.

Klíčová slova: herpetické viry, antivirotika, rezistence.

Herpesviruses and resistance to antiherpetics

Herpesviruses belong to important pathogens in immunosuppressed population, which lead to increased consumption of antiherpetics and of course also in increased level of resistant viruses to these therapeutics. This paper review basic informations about the most important members of antiherpetics, basic mechanisms resistance to antiherpetics and up to date knowledge about resistance prevalence and genomic changes associated to resistance.

Key words: herpesviruses, antivirals, resistance.

Úvod

Lidské herpesviry, zástupci virové čeledi *Herpesviridae*, se tradičně dělí do tří podčeledí, *Alpha-*, *Beta-* a *Gammaherpesvirinae*. Jednotlivé podčeledi se od sebe odlišují celou řadou vlastností, od generační doby přes schopnost růstu na tkáňových kulturách, po rozdílnou klinickou manifestaci včetně schopnosti onkogeneze u gamaherpesvirů. Podle obecného schématu se člověk setká s herpesviry v útlém dětském věku a séroprevalence v dospělé populaci dosahuje vysokých hodnot, mezi 60–100% podle typu viru (1). Určitou výjimkou je herpes simplex virus typ 2 (HSV2) se séroprevalencí v dospělé populaci kolem 20–50%, a nebo lidský herpetický virus 8 (HHV8), kdy séroprevalence nedosahuje 5% (1).

Velmi důležitou vlastností herpetických virů je jejich schopnost latentní infekce a následné reaktivace při oslabení imunitního systému hostitele. Právě tato vlastnost řadí herpetické

viry mezi jedny z nejdůležitějších virových patogenů ve skupině pacientů s imunosupresí. Častá reaktivace herpetických infekcí u těchto pacientů vede k užívání specifické virostatické terapie a u některých skupin pacientů (zejména po transplantacích) i k dlouhodobé profylaxi těmito terapeutiky. To s sebou podobně jako v bakteriální říši nese problém vzniku a stoupající prevalence rezistence herpetických virů k těmto lékům. Tento přehledový článek přináší stručný souhrn informací o problematice rezistence herpesvirů k antiherpetikům, respektive pouze u těch herpetických virů, proti kterým máme účinnou terapii (HSV 1, HSV2, VZV, CMV a HHV6).

Antiherpetická terapie

Herpetické viry patří mezi nemnoho virových čeledí, u nichž je k dispozici účinná kauzální antivirotická (virostatická) terapie. Mezi základní léky proti infekcím způsobeným herpes simplex virem (HSV) a varicella-zoster virem

(VZV) patří acyclovir (ACV) a penciclovir (PCV) a jejich esterové deriváty – valaciclovir (VACV) a famciclovir (FCV). Jedná se o tzv. nukleosidová analoga, jejichž účinná forma vyžaduje vždy trifosforylaci a cílovým místem je virová polymeráza (2, 3). Dalším antivirotikem z této skupiny je brivudin (BVD), který má prokázanou aktivitu proti HSV1 a VZV. Brivudin patří mezi velmi účinná antivirotika s EC_{50} pro VZV v rozmezí 0,001–0,003 $\mu\text{g/ml}$ a pro HSV1 o jeden řád vyšší. Velmi zajímavé je, že i když velmi dobře funguje u viru HSV1, nefunguje u viru HSV2 (EC_{50} pro HSV2 je 10 $\mu\text{g/ml}$), což je způsobeno změnou v jedné aminokyselině v aktivním místě HSV2 TK (4). Zcela stejné schéma platí i u základních léků proti cytomegaloviru (CMV), tedy gancicloviru (GCV) a jeho valyl-esterového derivátu valgancicloviru (VGCV), pro účinnou formu vyžadují trifosforylaci a cílovým místem je opět virová polymeráza (2). Podle studií je prokázaná dobrá aktivita gancicloviru i k HSV (ID_{50} 0,2–8,0 μmol)

a in vitro nejistá aktivita u EBV (ID_{50} 1–4 μ mol), VZV (ID_{50} 4–40 μ mol) a lidskému herpetickému viru 6 (EC_{50} 3,1–5,8 μ mol) (2, 5). Podobně je popisována i nejistá in vitro aktivita acycloviru k infekcím virem Epstein-Barrové (EBV) či lidských herpetických virů 6 a 7 (HHV6 a HHV7) (2).

Jako rezervní (pro poměrně vysokou toxicitu) antiherpetika je možno použít analoga pyrofosfátu foscarnet (FOS) a acyklický analog cytidinu cidofovir (CDV). Místem účinku obou těchto antivirotik je virová polymeráza, přičemž FOS nevyžaduje fosforylaci a CID vyžaduje pouze difosforylaci buněčnými kinázami (2, 3). Poměrně novým antivirotikem s účinkem na CMV je maribavir (MBV). Jedná se o derivát benzimidazolu, který funguje jako kompetitor ATP v místě jeho vazby na virovou thymidinkinázu. Jedná se tedy o antivirotikum se zcela jiným mechanismem účinku, neboť nejenže nepotřebuje fosforylaci pro svůj účinek, ale jeho cílem není ani virová polymeráza, jak je tomu u všech předchozích antivirotik (6).

Základní mechanismus vzniku rezistence

V rámci replikačního cyklu herpesvirů probíhá i přepis mateřské DNA do dceřiných, které jsou poté součástí nově tvořených virových partikulí. Pro tento krok je zcela nezbytná funkce virem kódované polymerázy (virová DNA dependentní DNA polymeráza), která v rámci replikačního cyklu funguje jako enzym syntézy komplementárních vláken virové DNA. To je důvodem, proč je tento enzym hlavním cílem valné většiny antiherpetik, protože bez funkční virové polymerázy není virus schopen replikace a infekce se tak zastavuje.

Trifosforylace nutná pro vznik účinných forem antiherpetik je velmi důležitý krok spojený s tvorbou rezistentních mutant, neboť první fosforylace je prováděna pomocí virových thymidinkináz (TK). Trifosforylovaná forma léčiv pak působí jako kompetitivní inhibitor virové DNA polymerázy. Pokud je inkorporována do replikované DNA, pak zamezí její další replikaci (2, 3). Mutace v genu pro enzym TK patří mezi hlavní místo vzniku rezistentních mutant, neboť změny v aktivní části enzymu vedou ke změně schopnosti fosforylovat nukleosidová analoga. Obecně mohou nastat tři varianty defektu TH. Buď nedojde k vytvoření funkční TK (Thymidinekinase negative mutants), nebo je vytvořen

enzym se sníženou funkcí (TK low producer mutants). Vzácně dojde k vytvoření substrátově specifického enzymu (TH altered mutant, enzym funkční pouze pro thymidin, ale ne již např. pro ACV) (3). Enzym TK není pro virus vitálně nezbytný, ale hraje pravděpodobně důležitou roli v patogenitě viru, neboť u TK low producer mutací byla zaznamenána na zvířecích modelech snížená patogenita a TK negativní mutanty mají dle studií velmi omezenou (i když za určitých situací možnou) schopnost reaktivace (3).

Protože cílové místo většiny antiherpetik je virová polymeráza (pol), mohou se některé mutace v genu pro tento enzym projevit také ztrátou funkčního enzymu nezbytného pro replikaci viru. Mutace v genu pro virovou polymerázu tak patří mezi druhé nejčastější místo mutací spojených s rezistencí na antiherpetika, ale v porovnání s mutacemi v genech pro TK velmi minoritní. Důvodem je fakt, že virová polymeráza patří, na rozdíl od TK, k esenciálním enzymům pro virovou replikaci, a tak jakákoli mutace v tomto polyproteinu virus znevýhodňuje (3).

Herpes simplex virus

Podezření na infekci virem HSV s rezistencí na antivirotika lze vyslovit při přetrvávání aktivních ložisek i přes 7–10denní standardní antivirotickou léčbu nebo při objevení se nových nebo atypických ložisek v průběhu této terapie (7). Pro HSV platí, že u klinických izolátů je cca 95 % rezistentních kmenů spojených se změnami v genu UL23 – genu pro virovou TK, a zbylých 5 % pak v genu UL30 – genu pro virovou polymerázu (3, 7).

V genu UL 23 bylo identifikováno celkem 6 konzervativních úseků, přičemž změny v regionech tzv. „ATP-binding site“ (část enzymu TK vážící se s ATP), „nucleoside-binding site“ (část enzymu TK vážící se s substrátem – nukleosidem) a Cys 336 (HSV1), resp. 337 (HSV2), jsou nejvíce spojovány se vznikem ACV-rezistentních mutant (3, 7). Podle dřívějších studií byla změna v cca 50 % spojena s delecí/inzercí (frame shift mutace, tj. delece nebo inserce úseku genu vede k posunu čtecího rámce, a tím k vytvoření změněného produktu, nebo k vytvoření stop kodonu) a v 50 % se substitucí 1 nukleotidu (single aa substituce, tj. změna nukleotidu za nukleotid, a tak v určitých případech i ke změně vedoucí k vytvoření jiné aminokyseliny). Dle recentních

studií nyní převládá v 62–80 % změna typu delece/inzerce (3, 8). Rezistence HSV k PCV je popisována se změnami v UL23 genu, nejčastěji ve shodných regionech jako u ACV-rezistentních mutant, v 96 % se jedná o frame shift mutaci (3). Výsledkem těchto změn v genu UL23 jsou změny ve funkčnosti enzymu TK. Mutace v genu UL23 jsou spojeny s rezistencí na jeden typ antivirotika (a jeho derivátů). Celkem je v genu UL23 popsáno 134 mutací spojených s rezistencí k antiherpetikům a počet tzv. přirozených polymorfismů (tj. změn sekvence genu) bez vztahu ke vzniku rezistence, je dokonce mnohonásobně vyšší. To s sebou přináší mnohdy obtížné hodnocení při diagnostice rezistentních kmenů metodou sekvenční analýzy (9).

Mutace v genu pro virovou polymerázu mají velkou důležitost, protože vzniklá rezistence bývá velmi často sdružena s rezistencí k dalším antiherpetikům s účinkem na virovou polymerázu (7, 9). V genu UL30 bylo identifikováno celkem 7 konzervativních regionů – I–VII. Mutace spojované s rezistencí na ACV a jeho esterovým derivátům jsou nejčastěji popisovány v regionu II, III a VI a vzácněji i δ -regionu C. Rezistence k FOS je pak popisována nejčastěji v regionech II, III a VI, méně často v nekonzervativním úseku mezi regionem VI a I. Z výše uvedeného vyplývá, že velmi často se jedná o sdruženou rezistenci na ACV a FOS, která je nejvíce popisována u mutací v regionech II a VI. Mutace S724N (region II) a L778M (region VI) je pak spojena s rezistencí k ACV (a jeho esterovým derivátům), FOS a se sníženou citlivostí k CDV (7, 9). Na rozdíl od mutací v genu UL23 se u genu UL30 jedná nejčastěji o single aa substituce, méně často pak o inserce/delece (7).

Prevalence rezistentních mutant se významně liší dle stavu imunity hostitele. V imunokompetentní populaci bývá prevalence rezistence k ACV udávána nejčastěji mezi 0,1–0,7 %, vyšší procento je ale popisováno např. u pacientů s herpetickou keratitidou, a to až v 6,4 %, což velmi pravděpodobně souvisí s délkou podávaných antiherpetik (7). Zcela jiná situace je u pacientů s imunopresí, kdy je prevalence rezistentních mutant popisována u 3,5–14 % pacientů (pacienti HIV pozitivní, pacienti po transplantaci solidního orgánu nebo hematopoetických buněk) (7, 8). Výjimečně je udávána prevalence až 29–36 %, a to ve studiích u hematologických pacientů po alogenní transplantaci (7, 10).

Vzácněji byly také popsány mutace bez selekčního tlaku podávaného antivirotika (7). Informace o rezistenci HSV k antiherpetikům jsou z území ČR velmi sporadické. Např. v práci brněnských autorů zabývajících se terapií očních infekcí způsobených HSV1 bylo selhání terapie popsáno u 14 % pacientů, ale bez potvrzení genotypizací nebo provedením stanovení EC₅₀ (11).

Varicella zoster virus

Podezření na selhání terapie u infekcí virem VZV lze vyslovit při perzistenci klinických příznaků VZV infekce po více jak 10–14denní terapii ACV (7). I přes to, že VZV náleží do stejné podčeledi jako HSV, má poměrně významné změny v genetické výbavě. Hlavním rozdílem je významně nižší CG poměr v genomu VZV (46 %) oproti HSV (68 %), strukturální odlišnosti v molekule DNA i celková velikost genomu (7, 12).

Podobně jako u HSV jsou hlavními místy pro vznik mutací spojenými s rezistencí na antivirotika dva geny, gen pro VZV thymidinkinázu (ORF36) a gen pro virovou polymerázu (ORF28). V genu ORF36 se nachází několik homopolymerních úseků a ty se zdají být častým místem pro vznik mutací spojených s rezistencí na ACV, a to nejčastěji formou delece/inzerce (3, 7). Mutace typu single aa substituce jsou pak nacházeny po celém genu, ale s jistou predispozicí pro dva úseky – „ATP binding site“ a „nucleotide binding site“, kde jsou tyto mutace nacházeny častěji než v jiných úsecích.

DNA polymeráza má velmi podobnou strukturu jako u HSV, také je popsáno 6 konzervativních úseků. Mutace v tomto genu jsou nejčastěji typu substituce single aa. Predominantním místem pro mutace spojené se vznikem rezistence je tzv. katalytická část virové polymerázy, konkrétně pak úseky II a III (7, 12). Některé mutace v genu ORF 28 jsou spojené se vznikem zkřížené rezistence k ACV a FOS, nicméně kmeny s rezistencí k FOS jsou poměrně vzácné. V porovnání s HSV jsou také mnohem méně popisovány tzv. přirozené polymorfismy, a zdá se tedy, že genom VZV je mnohem konzervativnější.

V imunitně kompetentní populaci byla rezistence na antivirotika u VZV popsána pouze u pacientů s rekurentní VZV keratitidou. Více popisovaných případů je u pacientů s imunosupresí, a to u pacientů s HIV a po transplantacích solidních orgánů nebo hemopoetických buněk. Prevalence ale není ani u těchto pacientů známa,

neboť většinou jsou publikovány pouze jednotlivé kazuistiky u pacientů nereagujících na terapii. Nicméně podle jedné z nemnoha větších studií byly v souboru 87 pacientů s hematologickou diagnózou u 27 % izolátů VZV nalezeny změny v genomu spojované se vznikem rezistentních mutací (13), což by mohlo nasvědčovat, že nejméně v této skupině pacientů je prevalence rezistence podobná jako u HSV.

Lidský cytomegalovirus

Podezření na přítomnost rezistence je definováno stavem, kdy po 14denní terapii antivirotikem nedojde ke snížení viremie nebo u pacientů po transplantacích orgánů dojde k rozvoji CMV choroby v době podávání nebo krátce po ukončení dlouhodobé profylaxe ganciclovirem (14, 15).

Stejně jako u předchozích virů je rezistence na antivirotika spojována s mutacemi ve dvou genech – genu pro CMV thymidinkinázu (CMV-TK, gen UL97) a genu pro virovou polymerázu (pol, gen UL54). Gen UL 97 má na rozdíl od HSV a VZV celkem 9 (I–IX) konzervativních úseků a popsané mutace spojené se vznikem rezistence jsou buď typu single aa substituce, nebo typu frameshift mutace (delece 1–17 aminokyseliny). Nejčastěji jsou mutace nacházeny v místě „ATP-binding site“ (kodony 460–520) a „substrate binding site“ (kodony 590–607) a sedm nejčastějších – M460I, M460V, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W – pak tvoří více jak 80 % všech dosud zaznamenaných mutací. Zbýlé se pak nacházejí mimo tyto úseky, popsány byly např. v konzervativním úseku IVB a VII ale i jinde (14, 15). Změny v genu pro CMV-TK jsou nejčastěji spojovány se vznikem rezistence ke GCV a jeho esterovým derivátům. Nicméně experimentálně (po selekčním tlaku maribaviru) byla v tomto genu prokázána i mutace spojená se vznikem rezistence k MBV, a to při single aa mutacích v kodonech 353, 397, 409 a 411. Tyto kmeny vykazovaly 9–200násobné zvýšení ID₅₀ a rezistence nebyla spojená s rezistencí na jiná antivirotika (6).

Gen pro virovou polymerázu má několik konzervativních domén – exonukleázové domény I–III (Exo I–III) a dále 7 konzervativních úseků (I–VII) v části zodpovědné za polymerizaci (12, 13). Mutace v tomto genu jsou nacházeny ve velmi širokém úseku – kodony 300–1 000, a na rozdíl od mutací v genu UL97 zde nejsou zaznamenána žádná jasná predispoziční mís-

ta, což klade zvýšené nároky na detekci těchto mutací (14, 15). Nicméně se dle literárních údajů zdá, že zkřížená rezistence GCV+CDV je spojována častěji se změnami v části genu Exo a v regionu V, zatímco zkřížená rezistence FOS+GCV a FOS+CDV+GCV spíše v regionu III genu UL54 (6). V klinických izolátech se mnohem častěji a dříve (ve více jak 90 %) objevují mutace v genu pro TK než v genu pro virovou polymerázu, patrně ze stejných důvodů, jako je tomu u viru HSV (14). Dokonce se udává, že mutace v genu pro virovou polymerázu se objevují téměř vždy již u kmene s koexistující mutací v genu pro TK, samostatné mutace v genu pro virovou polymerázu jsou popisovány velmi raritně (6).

Co se týká prevalence rezistentní populace, je udávána v rozmezí 0–17,6 % u pacientů po transplantaci plic, 0–6,2 % u pacientů po transplantaci ledvin a 0–7,9 % (až 14,5 % u vysoce rizikových pacientů) u pacientů po transplantaci kostní dřeně (6, 16). Situace s rezistencí cytomegaloviru ke GCV je obdobná jako v jiných pracích. V práci hradeckých autorů bylo ze 40 pacientů u 7 prokázáno selhání GCV v terapii, ale pouze u dvou (5 %) byl prokázán i genetický substrát pro tuto rezistenci (17). Rizikovými faktory vzniku rezistence jsou jako u předchozích virů – typ a míra imunosuprese, délka antivirotické terapie, a u transplantovaných pacientů pak i sérostatus jak dárce, tak příjemce orgánu (6, 16).

Lidský herpetický virus 6

Infekce, resp. reaktivace HHV6 patří mezi významné komplikace imunosuprese zejména u pacientů po transplantacích, a u této skupiny pacientů je i nezdíka léčena GCV. Vznik rezistence je spojován s mutacemi v genu pro virovou thymidin kinázu (U69) a genu pro virovou polymerázu (U38) (3). Údajů o mutacích spojených s rezistencí na antivirotika není u tohoto viru mnoho a většinou se jedná pouze o kazuistiku. V genu U69 jsou mutace soustředěny do subdomén VIb a XI a změny vedou k rezistenci ke GCV. V genu pro virovou polymerázu jsou mutace soustředěny v δ -regionu C (rezistence k FOS), regionu VII (polyvalentní rezistence FOS, GCV, CDV) a v úseku genu za regionem V (časté polymorfismy, ale i polyvalentní rezistence FOS, GCV, CDV) (3). Údaje o prevalenci rezistentních kmenů HHV6 v literatuře zcela chybí.

Závěr

Závěrem je třeba se zmínit o problematice definice rezistence. Podle studií se totiž zdá, že velká část případů, kdy antivirotická terapie nefunguje, není spojena s nálezem mutací v genu, která by tuto rezistenci vysvětlovala. Hovoří se o tzv. klinické rezistenci, která je zapříčiněna

celou řadou faktorů od non compliance pacienta, přes nevhodné dávkování po negenetické mechanismy spojené se selháním účinku antivirotika. Identifikace typu rezistence (klinická nebo genetická) je důležitá pro další léčebný postup. U klinické formy je třeba zajistit standardní podávání antivirotika, ale při prokázané

mutaci spojené s rezistencí je nutno postupovat podle vypracovaných postupů spojených buď s navýšením dávky antivirotika, nebo se změnou v antivirotikum záložní.

Publikace vznikla za podpory MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

LITERATURA

1. Cohen JI. Chapter 135 Introduction to Herpesviridae in Mandell, Douglas, and Bennett's, Principles and practice of infectious diseases, 7th Edition, Churchill Livingstone, 2010.
2. Whitley RJ. Chapter 37 Other antiviral agents in Finch, Greenwood, Norrby and Whitley's Antibiotic and Chemotherapy: Anti-Infective Agents and Their Use in Therapy, 9th Edition, Elsevier, 2010.
3. Piret J et Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than cytomegalovirus. Rev. Med. Virol. 2014; 24: 186–218 DOI:10.1002/rmv.1787.
4. De Clercq E. Discovery and development of BVDU (brivudin) as a therapeutic for the treatment of herpes zoster. Biochem Pharmacol. 2004; 68(12): 2301–2315.
5. Bounaadja L, Piret J, Goijette N et Boivin G. Evaluation of Epstein-Barr virus, human herpes virus 6 (HHV-6) and HHV-8 antiviral drug susceptibilities by use of real-time PCR-based assays. J Clin Microbiol 2013;51:1244–46. DOI:10.1128/JCM.03234-12.
6. Laurain NS and Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. Clin Microb Rev 2010; 23(4): 698–712.
7. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. Curr Opin Infect Dis. 2016; 29(6): 654–662.
8. Burel S, Aime C, Hermet L, et al. Surveillance of herpes simplex virus reesistance to antivirals: 4-year survey. Antiviral Res 2013; 100: 365–372.
9. Sauerbrei A, Bohn-Wippert K, Kaspar M, et al. Database on natural polymorphisms and resistance-related non-synonymous mutations in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus types 1 and 2. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(1): 6–16. doi: 10.1093/jac/dkv285.
10. Mofin F et Thouvenot D. Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. J Clin Virol 2003; 26(1): 29–37.
11. Hlinomazová Z, Loukotová V, Horáčková M, Šerý O. The treatment of HSV1 ocular infections using quantitative real-time PCR results. Acta Ophthalmol. 2012; 90(5): 456–460.
12. Topalis D, Gillemont S, Snoeck R, Andrei G. Distribution and effects of amino acid changes in drug-resistant α and β herpesviruses DNA polymerase. Nucl Acids Res 2016; 44(20): 9530–9554 doi: 10.1093/nar/gkw875.
13. van der Beek MT, Vermont CL, Brediu RG, et al. Persistence and antiviral resistance of VZV in hematological patients. Clin Infect Dis 2013; 56(3): 335–343.
14. El Chaer F, Shah DP and Chemaly RF. How I treat resistance cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood 2016; 128(23): 2624–2636.
15. Gilbert C, Boivin G. Human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(3): 873–883.
16. Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, et al. Clinical aspects of cytomegalovirus antiviral resistance in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2013; 56(7): 1018–1029.
17. Vejražková E, Hubáček P, Kutová R, et al. Ganciclovir treatment failure in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus infection—a single centre experience. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2015; 64(3): 160–168.

Nežádoucí účinky metoklopramidu (Degan) – z pohledu pacienta

Ľubica Cibičková¹, Miroslava Jelínková²

¹3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, Fakultní nemocnice Olomouc

²Neurologická ambulance, Nemocnice Hranice, a. s.

Metoklopramid je v praxi hojně používaný a také účinný lék, který má u řady stavů své místo, avšak podávat bychom jej měli vždy s vědomím možných nežádoucích účinků. Kazuistika popisuje rozvoj únavy, ospalosti a akatizie, a postupně vznik parkinsonského syndromu následovaného úzkostně-depresivním stavem. Léčba závažných nežádoucích účinků si vyžádala podání amantadinu, clonazepamu a později také antidepresiv.

Klíčová slova: metoclopramid, nežádoucí účinky, parkinsonský syndrom.

Abstract

Metoclopramide is a widely used and potent drug. It is indicated in many cases, but it should always be administered with respect to its potential side effects. This case report describes the development of fatigue, drowsiness and akathisia with gradual progress into Parkinson's syndrome, anxiety and depression. The therapy of these severe side effects included amantadine and clonazepam followed later by antidepressants.

Key words: metoclopramide, side effects, Parkinson's syndrome.

Úvod

Metoklopramid (Degan) je lék indikovaný k terapii nauzey a zvracení při infekcích a podávání chemoterapie, k prevenci pooperační nauzey a zvracení a k léčbě diabetické gastroparézy. Jedná se o často podávaný lék, proto nelze opomenout jeho možné nežádoucí účinky.

První zmínky o nežádoucích účincích metoklopramidu jsem našla v publikaci z roku 1968, kde byly popsány extrapyramidové motorické poruchy u dětí (1). Nyní databáze Pubmed nabízí více než 100 článků, které se problematikou nežádoucích účinků při užívání metoklopramidu zabývají. Také samotný příbalový leták upozorňuje na možné nežádoucí účinky, z nichž některé jsou časté (únava, ospalost a neklid) a vyskytují se až u 10% pacientů. Přesto těmto nežádoucím účinkům nebývá věnována do-

statečná pozornost a v úvahu jsou brány spíše dystonie, což je nežádoucí účinek vzácný.

Z tohoto důvodu jsem se rozhodla kazuistiku ilustrující nežádoucí účinky podaného metoklopramidu (Degan) napsat. Tuto kazuistiku píše sama o sobě. O to bude můj popis autentičtější a čtenářům snad více podtrhne důležitost na možné nežádoucí účinky Deganu myslet. Sama jsem dosud Degan podávala svým pacientům bez vědomí níže popsaných nežádoucích účinků, které jsem „měla možnost“ zakusit sama na sobě. Byť to byla zkušenost velmi nepříjemná, věřím, že i z ní je možno vytěžit poučení.

Kazuistika

Moje rodina v posledních několika dnech překonala gastroenteritidu. Bohužel jsem i přes to, že mi ještě nebylo zcela dobře, šla do práce.

Aniž bych tušila, co se mi může stát, užila jsem tabletu Deganu v domnění, že mi bude líp. Do několika hodin se však dostavila výrazná obluzečnost a pocit na omdlení. S těmito příznaky jsem byla hospitalizována a vzhledem k tomu, že u mě byly iniciálně přítomny příznaky gastroenteritidy, byl mi Degan i nadále podáván, 10 mg i. v. 3x denně. Nadále se pak u mě stupňovala výrazná obluzečnost spojená se zpomaleností, pocitem velkého vyčerpání, únavou a ospalostí, ale zároveň jsem pro výrazný vnitřní neklid spát bez hypnotik nedokázala. Vzhledem k trvajícím nauzeám a zažívacím obtížím mi byl Degan podáván i nadále, celkem po dobu 5 dnů. Přestože se u mě nápadně neprojevil asi nejznámější extrapyramidový nežádoucí účinek Deganu, a sice akutní dystonie, s postupem času se u mne rozvinul parkinsonský syndrom – více a více jsem pociťovala

nepříjemnou nutnost pohybovat končetinami i rty, ztuhlost končetin i čelisti nedovolující se normálně najíst ani se usmát, tekly mi sliny i slzy a nedokázala jsem pořádně zaostřit. Nebyla jsem schopná normálně telefonovat, číst, sledovat televizi, stále jsem byla v jakémsi obluzení s vnitřním neklidem nedovolujícím mi zůstat v klidu – musela jsem se neustále vrtět a měnit polohy, a to i v noci. Poté, co mě zdravotní sestra díky své osobní zkušenosti upozornila na to, že by se třeba mohlo jednat o nežádoucí účinek Deganu, začala jsem po tomto pátrat a Degan mi byl na mou žádost vysazen. Po vysazení začalo obluzení a také nauzea ustupovat a z nemocnice jsem byla propuštěna. Parkinsonské příznaky se však nadále zhoršovaly, a proto jsem ještě tentýž den šla na neurologickou ambulanci, kde mi byl neurologickou diagnostikován sekundární parkinsonský syndrom s generalizovanou extrapyramidovou rigiditou, hypomímií, jemným tremorem horních končetin a vymizelými synkinezemi horních končetin při chůzi. Jako léčba mi byla podána tableta biperidenu (Akineton). Avšak místo úlevy nastoupilo ještě zhoršení potíží a nežádoucí účinky léčby – neklid, strach, závrať a nespavost. Tyto příznaky byly velmi intenzivní. Prochodila jsem tehdy doslova celou noc a nemohla se dočkat rána, abych šla znovu na neurologickou ambulanci. Zde jsem vzhledem k neúčinnosti Akinetonu dostala infuzi amantadinu (PK-Merz). Infuze kapalala 3 hodiny, což byl pro mě nepředstavitelně dlouhý čas, kdy jsem měla vydržet vleže, protože jsem měla tak vystupňovaný neklid, že jsem se musela neustále pohybovat. Přestože se mi bezprostředně po infuzi neulevilo, již za 2 hodiny jsem začala pocítovat zlepšení – dokázala jsem v klidu ležet, zavřít oči a dokonce i usnout. To byla pro mne obrovská úleva. Pokračovali jsme v podávání dalších dvou infuzí amantadinu a poté již parkinsonský syndrom natolik ustoupil, že mohlo být podávání ukončeno. K infuzní terapii mi byla ordinována také malá dávka clonazepamu (¼ tablety Rivotril 0,5 mg) vzhledem k tomu, že se při podávání amantadinu také mohou vyskytnout některé nežádoucí účinky. Z těch se dostavila především úzkost. Postupně se u mne však rozvinula také deprese, která rovněž patří k častým nežádoucím účinkům Deganu a na kterou se v běžné praxi málo myslí. Léčba antidepressivy měla naštěstí promptní efekt a nyní již můžu říct, že po 4 měsících od „příhody“ s Deganem se cítím zdráva.

Diskuze

Degan (metoklopramid) je antagonist a dopaminových D2 receptorů a je často užívaným prokinetikem. Nelze však opomenout fakt, že se jedná zároveň o neuroleptikum, které má své možné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují při podávání obvyklých terapeutických dávek málo často a jsou jen mírné a přechodné, jejich výskyt však závisí na vyšší dávce, na celkovém trvání léčby a také genetické predispozici (2).

Přestože mezi nejznámější nežádoucí účinky léčby metoklopramidem patří dystonie (repetitivní mimovolní neúčelné stahy jednoho nebo více svalů), jedná se o příznak vzácný (0,2% pacientů). Naopak časté nežádoucí účinky, jako jsou únava, ospalost a neklid (přibližně u 10% pacientů), mohou být (jako se to stalo u mě) přehlédnuty. Jedná se totiž o příznaky nespecifické, které mohou být způsobeny celou řadou onemocnění. Taktéž u mě přítomné zařivací potíže včetně trvajících nauzey a problémy s příjmem potravy (na čemž se podílela také rigidita čelisti) byly iniciálně způsobeny gastroenteritidou, nicméně jejich přetrvávání bylo již dáno nežádoucími účinky metoklopramidu, což bylo obtížné od sebe odlišit.

Akutní dystonické reakce spíše připoutají pozornost lékaře a jsou také nejčastějším typem extrapyramidových nežádoucích účinků při užívání metoklopramidu (3). Metoklopramid je zodpovědný téměř za třetinu všech poruch pohybu způsobených léky, přičemž akatizie (psychomotorický neklid) a dystonie (repetitivní mimovolní neúčelné stahy jednoho nebo více svalů) bývají přítomny časněji na začátku podávání metoklopramidu, zatímco tardivní dyskineze (mimovolní pohyby) a parkinsonský syndrom se vyskytují až při dlouhodobém podávání (2, 4). Akatizie se může vyskytnout i po podání jediné dávky metoklopramidu a zahrnuje pocit neklidu, napětí, neschopnost vydržet v klidu a může být zaměněna za anxieta (2). Obdobně také u mne se na začátku podávání metoklopramidu projevila nejdříve akatizie a postupně se rozvinul parkinsonský syndrom s extrapyramidovými příznaky. Parkinsonský syndrom s tremorem a rigiditou byl popsán po podávání metoklopramidu u starších žen, přičemž autoři zdůrazňují jeho poddiagnostikovanost (5). Parkinsonské příznaky mohou i po vysazení metoklopramidu plně odeznít až za 4–6 měsíců (5).

Kromě příznaků z oblasti neurologie však může metoklopramid způsobit i psychické poruchy. Již v r. 1986 byl popsán případ pacienta, u kterého po perorálním podání došlo k rozvoji dysforie, depresivní nálady se suicidálními tendencemi, insomnií a labilitou splňující kritéria pro diagnózu organického psychosyndromu (6). Také další kazuistická sdělení upozorňují na možnost rozvoje dlouho trvajících potíží ve smyslu obluzení, úzkosti, únavy, panické poruchy, akatizie a depresí v trvání řady měsíců po podání byť malé dávky metoklopramidu (7, 8). Vzhledem k tomu, že psychiatrické komplikace léků primárně nepoužívaných v psychiatrii nejsou časté, nebývá na ně pomýšleno (8). Nicméně také v SPC Deganu je uvedeno, že během léčby metoklopramidem se mohou vyskytnout stavy depresí jako nežádoucí účinky, a to dokonce velmi často. Bohužel v běžné praxi málo myslíme na to, že lék primárně podávaný pro interní onemocnění může vyvolat i příznaky z oblasti neurologie či psychiatrie.

Nežádoucí účinky jsou častější při užití vysokých dávek metoklopramidu (já jsem kromě jedné 10 mg tablety dostávala ještě 5 dnů 3 ampule á 10 mg, tedy celkem 150 mg i. v.), u mladších žen (to se mě také ještě týká) a dětí (3), ale také u starších pacientů a u diabetiků (2, 4) a u pacientů s polypragmácií (5) či anamnézou neurologického onemocnění (2). K rizikovým vyvolávajícím momentům v klinické praxi patří zejména nasazení neuroleptika za současně probíhající infekce a dehydratace (9), což byl také můj případ. Riziko výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků se snižuje, pokud celková denní dávka metoklopramidu nepřevyšuje 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla mně podávaná dávka.

Přestože byly některé důvody, proč se nežádoucí účinek měl větší šanci vyskytnout právě u mě (jak jsem uvedla výše), jsou reakce na metoklopramid velmi nevyzpytatelné a potenciálně život ohrožující (3). Svou roli může sehrát také genetická predispozice, a sice polymorfismus CYP2D6, který zpomaluje metabolismus metoklopramidu (2).

Léčba nežádoucích účinků metoklopramidu by měla být co nejčasnější. To závisí především na tom, aby na tyto nežádoucí účinky bylo pomýšleno. Obvykle je právě jeden z prvních příznaků – akatizie – nerozpoznána a zaměněna za anxieta (2). Jako první léčebné opatření by

mělo být přerušeno podávání metoklopramidu. V zahraniční literatuře je jako první volba k terapii akutních nežádoucích účinků doporučován diphenhydramin (antihistaminikum a antiparkinsonikum, u nás však není dostupný) anebo alternativně midazolam (2). Akutní dystonie má být řešena podáním anticholinergika či antihistaminika i. v. / i. m. (3). U mě byl nejdříve vyzkoušen biperiden (Akineton) jakožto anticholinergikum a antiparkinsonikum. Tento lék ovlivňuje především tremor a rigiditu, avšak u mě již nebyl efektivní. Proto následovalo podání amantadinu (PK-Merz), který působí jako antagonist na NMDA-receptorech v bazálních gangliích. Ovlivňuje všechny základní symptomy při par-

kinsonismu, výrazněji potlačuje rigiditu a hypokinezi než třes a je vyhrazen pro středně těžké případy Parkinsonského syndromu.

Závěr

Metoklopramid je v praxi hojně používaný a také účinný lék, který má u řady stavů své místo, avšak podávat bychom jej měli (tak jako i jiné léky) vždy s vědomím možných nežádoucích účinků a jen v co nejnižší dávce a po nezbytě dlouhou dobu. Pacienty je potřeba po jeho nasazení bedlivě sledovat, a pokud se jednou nežádoucí účinky vyskytnou, nesmí již být pacientovi metoklopramid ani jiná neuroleptika včetně thiethylperazinu (Torecan) nikdy podána,

jinak hrozí rozvoj maligního neuroleptického syndromu.

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní doktorce Miroslavě Jelínkové z neurologické ambulance Nemocnice Hranice, a. s., (spoluautorce tohoto sdělení), která se mě s velkou ochotou ujala, diagnostikovala a správně zaléčila můj akutní parkinsonský syndrom. Mé poděkování patří také MUDr. Martinu Nevrlému z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, s kterým byla má léčba konzultována.

Také děkuji své mamince i manželovi, že mi byli v mé nemoci stálou oporou.

LITERATURA

1. Witzel K. Extrapyramidal motor disorders in children as a side effect of therapy with neuroleptics and the new antiemetic metoclopramide. *Arch Kinderheilkd.* 1968; 177(3): 277–283.
2. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2008; 23(5): 292–299.
3. Tianyi FL, Agbor V, Njim T. Motoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report. *BMC Res Notes* 2017; 10: 32.
4. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug in-

- sight: from disturbed motility to disordered movement – a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3(3): 138–148.
5. de Ronde MW, Kingma HJ, Munts AG. Severe parkinsonism due to metoclopramide: the importance of early recognition. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(26): A6037.
 6. Weddington WW Jr, Banner AJ. Organic affective syndrome associated with metoclopramide: a case report. *J Clin Psychiatry.* 1986; 47(4): 208–209.

7. Dahl E, Diskin AL. Long-lasting adverse effects after short-term low dose treatment with metoclopramide for vomiting. *Int Marit Health* 2014; 65(1): 16–19.
8. Anfinson TJ. Akathisia, panic, agoraphobia, and major depression following brief exposure to metoclopramide. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(1): 82–93.
9. Rektorová I. Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou. *Neurologie pro praxi* 2009; 10(6): 360–362.

