

Klinická farmakologie a farmacie

2017

3

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Possible interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus in kidney transplant patients

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Může být pregabalin efektivní u léčby deprese?

Dlouhodobě působící antipsychotika v praxi

Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pastí

Antiresorpční látky a osteonekróza čelustí z pohledu stomatologie

KAZUISTIKY

Intratekální podání léčiv u onkologického pacienta s refrakterní bolestí

MEDICAMENTA NOVA

Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolemie

Odefsey a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Jan Strojil, Jiří Orság, Tomáš Fürst, Karel Urbánek, Pavel Anzenbacher, Karel Krejčí
Possible interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus in kidney transplant patients

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 7** Miroslav Sekot
Může být pregabalin efektivní u léčby deprese?
- 10** Libor Ustohal
Dlouhodobě působící antipsychotika v praxi
- 16** Zdeněk Zadák, Alena Tichá, Radomír Hyšpler
Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti
- 19** Peter Plachý, Katarína Sobolíková, Peter Stanko
Antiresorpční látky a osteonekróza čelistí z pohledu stomatologie

KAZUISTIKY

- 23** Jana Gregorová, Petra Holečková
Intratekální podání léčiv u onkologického pacienta s refrakterní bolestí

MEDICAMENTA NOVA

- 28** Vladimír Bláha
Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie
- 35** David Jilich
Odefsey a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

INFORMACE

- 39** Štefan Alušík
Zemřel prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc.

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 31, 2017, číslo 3, 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 Kříška, 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, prof. 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 Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlik, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, doc. RNDr. Nina Škottová, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 77900 Olomouc
 tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac
 a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik
 vydávaných v ČR.

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

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

Possible interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus in kidney transplant patients

Jan Strojil¹, Jiří Orság², Tomáš Fürst³, Karel Urbánek¹, Pavel Anzenbacher¹, Karel Krejčí²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

²Department of Internal Medicine III – Nephrology, Rheumatology and Endocrinology, Faculty Hospital Olomouc, Czech Republic

³Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Aims: Tacrolimus is the mainstay of transplant immunosuppression in kidney graft recipients. It is most commonly used in combination with mycophenolate mofetil. Literature data on the existence and significance of drug-drug interaction of these two drugs is contradictory and inconclusive for kidney transplant patients. The aim of the study was to confirm and quantify the interaction in kidney transplant patients.

Methods: A total of 4,220 tacrolimus level measurements spanning 5 years in 181 renal graft recipients in a single transplant center were analyzed. Change in dose needed to achieve a unit concentration was used as a surrogate for drug clearance variability. A regression multivariate model was constructed to identify significant predictors of tacrolimus dose required to reach a unit concentration.

Results: The model identified significant predictors of tacrolimus dose, including hematocrit, liver function, body weight, prednisone dose, and age. The coefficient for mycophenolate mofetil dose was -8.76×10^{-4} (standard error 1.35×10^{-4} , $p < 0.001$), i.e. each 1000 mg increase of mycophenolate dose lead on average to a 15.1 % reduction in the dose of tacrolimus required to reach the same concentration.

Conclusions: Based on our analysis, the interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus reported previously in liver transplant patients is present in kidney transplant patients as well. After prospective validation, a pharmacokinetic model could be used to predict tacrolimus level changes following adjustment of mycophenolate mofetil doses.

Key words: mycophenolate mofetil, tacrolimus, interaction, transplant, therapeutic drug monitoring.

Interakce mezi mykofenolát mofetilem a takrolimem u pacientů po transplantaci ledviny

Cíle: Takrolimus je základem imunosuprese u příjemců transplantované ledviny. Nejčastěji je užíván v kombinaci s mykofenolát mofetilem. Údaje o existenci a významu interakce těchto dvou léků u pacientů po transplantaci ledvin jsou protichůdné a nejednoznačné. Cílem této studie bylo potvrdit a kvantifikovat tuto interakci u pacientů po transplantaci ledvin.

Metody: Bylo analyzováno celkem 4 220 měření hladin takrolimu v období 5 let u 181 pacientů s renálním štěpem v jednom transplantčním centru. Změna dávky potřebné k dosažení jednotkové koncentrace byla použita jako náhradní parametr pro popis variability clearance léku. Regresní multivariační model byl sestaven tak, aby identifikoval významné prediktory dávky takrolimu potřebné k dosažení jednotkové koncentrace.

Výsledky: Model identifikoval významné prediktory dávky takrolimu jako hematokrit, jaterní funkce, tělesnou hmotnost, věk pacienta a jeho dávku prednisonu. Koeficient dávky mykofenolát mofetilu byl $-8,76 \times 10^{-4}$ (standardní chyba $1,35 \times 10^{-4}$, $p < 0,001$). Každé zvýšení dávky mykofenolátu o 1 000 mg tedy vedlo v průměru k 15,1% snížení dávky takrolimu potřebné k dosažení stejné koncentrace.

Závěr: Na základě naší analýzy je interakce mezi mykofenolát mofetilem a takrolimem, identifikovaná již dříve u pacientů po transplantaci jater, přítomna také u pacientů po transplantaci ledviny. Po prospektivní validaci by pro stanovení změn hladiny takrolimu po úpravě dávky mykofenolát mofetilu mohl být použit farmakokinetický model.

Klíčová slova: mykofenolát mofetil, takrolimus, interakce, transplantace, terapeutické monitorování léků.

Introduction

Tacrolimus is currently the mainstay of transplant immunosuppression in kidney graft recipients (1, 2). It is most commonly used in combination with mycophenolate mofetil. Literature data on the existence and significance of drug-drug interaction of these two drugs is contradictory (3–5).

Tacrolimus has a narrow therapeutic index, variable absorption and interaction-prone metabolism and therefore requires routine therapeutic drug monitoring with frequent dose adjustments. It is a substrate for CYP3A4 (and 3A5, 3A7 and 3A43) and is almost completely metabolized with only less than half a percent of the dose appearing in urine and stool as unchanged compound (6). Unlike with its predecessor ciclosporin, serum concentrations of tacrolimus seem to be more affected by genetic polymorphism (7). Consequently, the systemic clearance (CL) and the oral bioavailability (F) vary widely and are susceptible to drug-drug and drug-food interactions that lead to large variability in oral clearance and in $T_{1/2}$ (8 h to over 100 h) (8).

For therapeutic drug monitoring (TDM) of tacrolimus, trough levels (C_0) seem to be a better predictor of total drug exposure (9, 10) and are traditionally used for routine TDM of tacrolimus. This is however still being challenged and consensus has not been reached yet on the optimal strategy for tacrolimus TDM (11).

Drug-drug interactions resulting in drug levels outside of the respective therapeutic ranges can lead to increased risk of graft rejection and/or toxicity (12, 13).

The drug label for mycophenolate mofetil lists interaction with tacrolimus as a recognized interaction that was observed in liver transplant patients while kidney transplant patients seemed to be unaffected (14).

The aim of this study was to confirm and try to quantify the interaction between tacrolimus and mycophenolate mofetil in kidney transplant recipients in the setting of routine clinical practice.

Methods

Blood levels collected as part of routine therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolate mofetil at a single site transplant centre (University Hospital Olomouc, Czech

Tab. 1. Target therapeutic ranges of tacrolimus

Serum concentration (µg/L)		Time from transplantation
FK C_0	10–20	Days 1–14
	10–15	Days 15–30
	5–10	> 30 days

Abbreviations: FK C_0 – trough level of tacrolimus

Republic) between June 2006 and July 2012 were analyzed retrospectively. All transplanted patients who had at least two measurements of tacrolimus and mycophenolate levels during the study period were considered for the analysis. Due to high variability in the early post-transplant period (15) and limited availability of exact dosing information, we disregarded levels measured during the first 30 days following transplantation or until discharge from the initial hospitalization, whichever occurred later.

Of a total of 185 transplanted patients considered for the study, 181 were included in the analysis, 4 were excluded because they did not meet the inclusion criteria (insufficient follow-up).

Drug levels were obtained from the hospital information system. All levels were measured using immunochemical methods used for routine clinical practice in the accredited hospital laboratory. Therapeutic ranges applicable for patients included in the study are listed in Table 1. Information on drug prescription was retrieved from drug prescription database managed by the Department of Pharmacology which includes all prescriptions filed in the hospital (16). All discharge reports and outpatient visit reports in the studied period were retrieved and information on dose adjustments and changes in prescribing that was not captured in the prescription database was recorded, i.e. temporary dose adjustments, pauses in medication and instructions given to the patient. All patients signed informed consent agreeing to data collection and analysis.

Data scrubbing

The primary dataset included 4,912 tacrolimus levels and 1,350 mycophenolate levels, from which levels measured in the early post-transplant period were excluded. Information from medical records was used to exclude measurements that were considered invalid by the nephrologist or the laboratory. The reasons for exclusion included – non C_0 levels in patients who took the drug before coming for the blood

draw, laboratory errors and identified non-adherence. After exclusion of these measurements, 3,318 tacrolimus and 1,112 mycophenolate levels coming from 181 patients were for the final analysis.

Quantitative effect of drug interaction

For each data point, a dose per kilogram of body weight needed to achieve a unit concentration was calculated. This parameter was used as a surrogate for metabolic clearance of the drug, in a manner similar to the method used by Oteo et al (15):

dose to reach unit concentration =

$$\frac{\text{dose [mg]}}{\text{body weight [kg]}} \div \text{concentration} \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \right]$$

A multivariate linear regression model of this normalized dose of tacrolimus was then fitted to assess the variability of this normalized dose. The model included as predictors the dose of mycophenolate mofetil, the dose of prednisone, age, weight, hematocrit, AST, ALT, time from transplantation, patient sex, dose of prednisone, creatinine level, glomerular clearance, and body height. By iterative process the model eliminated non-significant predictors until only those significant remained.

Statistical methods

All statistical analyses were performed in the R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and MatLab (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts). Significance level was set to 5 %.

Results

The analysis included 111 male and 70 female kidney transplant recipients, two of which were recipients of live-donor grafts.

Average age of the population was 45.5 years at the time of transplantation (46.6 for men; 43.9 for women; $p > 0$); the youngest patient was 13.5 years old and the oldest was 72.8.

Tab. 2. Demographic parametrs of the patient population

Parameter	N (%)	Min	Max	Median
Patient age [years]	181 (100.0)	13.5	72.8	52.2
Men	111 (61.3)	16.9	68.5	47.9
Women	70 (38.7)	13.5	72.8	45.3
Time from Tx [years]		0.1	20.7	3.8
Body weight [kg]		37	126	75
Tacrolimus level [µg/L]		0.1	32.8	6.4
Daily tacrolimus dose/b.w. [mg/kg]		0.001	0.18	0.04
Prednisone dose [mg]		0.0	30	6,25
Mycophenolate dose [g]		0.0	2.0	1.0
Mycophenolate level [mg/L]		0.2	12.4	2.2
ALT [µkat/L]		0.07	5.59	0.35
AST [µkat/L]		0.08	5.85	0.38
Hematocrit		0.19	0.54	0.38
Creatinine [µmol/L]		52	879	149
GFR (MDRD) [mL/sec]		0.08	1.99	0.58

Tx – transplantation; ALT – Alanine aminotransferase; AST – Aspartate transaminase; GFR – glomerular filtration rate; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

Tab. 3. Coefficients of the model estimating the effect of significant predictors

	Baseline	Estimate	Standard Error	Significance
Intercept		5.80e-03	3.31e-04	<0.001
Prednisone dose [mg]	0	-4.93e-05	2.15e-05	0.02
Mycophenolate dose [g]	0	-8.76e-04	1.35e-04	<0.001
Time from Tx [years]	0	1.59e-04	1.99e-05	<0.001
Body weight [kg]	75	-1.33e-05	6.45e-06	0.03
Anti-infective treatment	0	-7.24e-04	2.63e-04	0.005
Presence of a metabolic inhibitor	0	-3.01e-03	5.14e-04	<0.001
Tacrolimus dose/b.w. [mg/kg]	40	1.48e-04	3.26e-06	<0.001
Age [years]	50	-2.26e-05	7.08e-06	0.001
Sex	0	5.89e-04	1.99e-04	0.003
Dosing interval (12 or 24 hr)	12	1.15e-03	2.07e-04	<0.001
ALT [µkat/L]	0.35	-1.47e-03	4.38e-04	<0.001
AST[µkat/L]	0.38	2.83e-03	6.82e-04	<0.001
Hematocrit	0.38	-1.15e-02	1.61e-03	<0.001

Tx – transplantation; ALT – Alanine aminotransferase; AST – Aspartate transaminase; b.w. – body weight; presence of anti-infective treatment and presence of metabolic interaction take values of 0 or 1 (absent or present); sex takes values 0 or 1 (male or female); dosing interval takes values 1 or 2 (once or twice daily); the intercept then refers to dose required to reach a unit concentration in a patient with baseline characteristics

A total of 3,318 measurements of trough concentrations (C_t) were included in the analysis. The average period covered by data 3.1 years, on average each patient had 19 data points with drug levels (4–60).

The average dose to achieve a unit concentration of tacrolimus group was 8.3 l/kg ($\pm$ 6.6), this value was not significantly affected by concomitant prescription of a non-interacting anti-infective (8.37 ± 5.90 , $p = 0.63$).

Table 2 summarizes the parameters describing the variation of normalized dose of tacrolimus, their standard errors and statistical significance.

The effect of mycophenolate mofetil dose was statistically significant ($p < 0.001$); every 1000 mg of dose increase resulted in a reduction

of the dose of tacrolimus required to reach the same concentration by 0.88 l/kg (15.1 % of the baseline dose, $p < 0.001$).

The other significant predictors (full list and values in Table 3) were included in the model to separate the effect of mycophenolate mofetil from the other expected predictors of tacrolimus dose required to reach concentration.

The baseline patient to whom the predictors are related is described in Table 2. As expected the effect of concurrent prescription of an interacting CYP inhibitors was largest in magnitude; reduction of dose required by up 50 %. The estimate for effect of hematocrit was the largest ($-1.15e-02$) but since the range of hematocrit is limited to a narrow range of values with small

absolute difference, the absolute effect on the dose was relatively small.

The dose to reach a unit concentration also increased with treatment duration, each year from the time of transplantation increased the required dose from baseline dose by 2.8 %.

Discussion

The reported interaction between prednisone and tacrolimus was found in our population (4), but the effect was small and significance was not as high as with the other predictors. This could be partially explained by the fact that most patients were treated by the same dose of prednisone throughout the studied period there was therefore little data that could support the effect.

Interacting medication (esp. at the level of hepatic metabolism) is an expected powerful predictor of tacrolimus levels. A much smaller effect was observed in the presence of systemic anti-infective treatment without a described drug-drug interaction, possibly due to changes in pharmacokinetic parameters during acute infection.

Most of the published literature concerning tacrolimus and mycophenolate interaction deals with effects of tacrolimus on mycophenolate levels (17–19) where an increase in exposure to mycophenolic acid (MPA) is observed. The suggested mechanism is a possible effect on enterohepatic cycling of MMF with possible renal impairment resulting from increased levels. The literature data is scarcer on the presence of an interaction in the opposite direction.

The drug label of mycophenolate mofetil lists interaction with tacrolimus as a recognized interaction that was observed in liver transplant patients while kidney transplant patients seemed to be unaffected (14). In liver transplant recipients, twice daily dosing of 1.5 g of mycophenolate mofetil led to an approx. 20 % increase in tacrolimus AUC. The effect we observed in our population of kidney transplant recipients is in the same direction and of similar magnitude as the one reported for liver transplant patients.

A study by Kagaya et al. investigated drug interaction between MPA and tacrolimus in 71 Japanese kidney transplant recipients and found no significant effect of MPA on tacrolimus levels, but failed to confirm the effect of tacrolimus on MPA as well (3). The same study also found no

effect of UGT2B7 genotype and CYP3A5 genotype on the kinetics of MPA.

Pirsch et al. reported a non-significant increase in tacrolimus AUC_{0-12} following introduction of 1, 1.5, or 2 g/day of MMF to a tacrolimus based immunosuppression in stable kidney transplant recipients (5).

Drawbacks of the study include its non-intervention retrospective design which on the other hand allowed us to include a larger population with longer follow-up then would be feasible for a prospective study. However, the data from the prescription database was meticulously hand-checked for validity against patient's clinical files, noting of any temporary dose adjustments, patient instructions, mentions of reported non-compliance or non C_0 level measurements that were excluded from the final analysis. This time-consuming process ensured that the analysed dataset was of higher quality than simply combining laboratory and prescription database without validation of the data.

The data points are most likely not fully independent and patients with longer follow-up and

more data points will have higher weight in the model. This drawback was accepted to keep the model simple and avoid introducing further bias by manual selection of "interesting" data points.

Due to the effect of healthy survivors we would expect patients with the longest follow-up to be those with stable levels and low incidence of toxicity/rejection, therefore skewing the data away from large effects.

In this case, a retrospective analysis can never fully distinguish between cause and effect, but the change in dose/level ratio observed for tacrolimus suggests that tacrolimus is indeed the victim drug.

Possible mechanisms of this interaction include an effect on absorption of tacrolimus or possibly interaction at the level of CYP3A4 and CYP3A5 which are involved in the metabolism of both tacrolimus and mycophenolic acid (MPA); converting MPA to 6-O-desmethyl-MPA (CYP2C8 is also involved in this transformation) (20).

Strengths of this study include a reasonably large population (over 180 transplanted patients) and validated prescription and laboratory data checked against clinical documentation.

Because pharmacokinetics can change in the presence of disease and complex medication as seen in transplanted patients, having a real-life patient population can be more informative for clinical practice than small studies done on healthy volunteers. A more thorough examination of the dataset using a population PK model developed by Åsberg et al (21) is being prepared for publication.

Conclusion

A possible drug-drug interaction between mycophenolate mofetil and tacrolimus leading to higher levels of tacrolimus had been previously reported in liver-transplant patients but not in kidney graft recipients. Based on our analysis, the interaction of similar magnitude and the same direction seems to be present in kidney transplant population. Routine therapeutic drug monitoring of both drugs can mitigate the significance of this interaction. The presence of the interaction needs to be confirmed using a validated PK model.

Supported by grant IGA_LF_2014_012

REFERENCES

- Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009; 69(16): 2227–2243.
- Borel JF. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr*. 2002; 114(12): 433–437.
- Kagaya H, Miura M, Satoh S, Inoue K, Saito M, Inoue T, et al. No pharmacokinetic interactions between mycophenolic acid and tacrolimus in renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33(2): 193–201.
- FDA. Prograf FDA Label [Internet]. [cited 2013 May 17]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050708s027,050709s021lbl.pdf
- Pirsch J, Bekersky I, Vincenti F, Boswell G, Woodle ES, Alak A, et al. Coadministration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in stable kidney transplant patients: pharmacokinetics and tolerability. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40(5): 527–532.
- Möller A, Iwasaki K, Kawamura A, Teramura Y, Shiraga T, Hata T, et al. The disposition of ^{14}C -labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos*. 1999; 27(6): 633–636.
- Duricová J, Grundmann M. [Cytochrome P450 3A polymorphism and its importance in cyclosporine and tacrolimus therapy in transplanted patients]. *Ceska Slov Farm*. 2007; 56(5): 220–224.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(10): 623–653.
- Jørgensen K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A, et al. C₂ (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(8): 1487–1490.
- Cantarovich M, Fridell J, Barkun J, Metrakos P, Besner JG, Deschênes M, et al. Optimal time points for the prediction of the area-under-the-curve in liver transplant patients receiving tacrolimus. *Transplant Proc*. 1998; 30(4): 1460–1461.
- Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009; 31(2): 139–152.
- Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999; 68(1): 55–62.
- Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, et al. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(4): 828–833.
- Roche Registration Limited. Souhrn údajů o přípravku – CELLCEPT 250 MG POR CPS DUR 100X250MG [Internet]. 2009 [cited 2012 Mar 20]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cellcept/cellcept.htm>
- Oteo I, Lukas JC, Leal N, Suarez E, Valdivieso A, Gastaca M, et al. Pathophysiological idiosyncrasies and pharmacokinetic realities may interfere with tacrolimus dose titration in liver transplantation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67(7): 671–679.
- Urbánek K, Kolár M, Lovecková Y, Strojil J, Santavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32(4): 403–408.
- Vidal E, Cantarel C, Capdevila L, Monforte V, Roman A, Pou L. Mycophenolate mofetil pharmacokinetics in transplant patients receiving cyclosporine or tacrolimus in combination therapy. *Pharmacol Toxicol*. 2000; 87(4): 182–184.
- Filler G, Zimmering M, Mai I. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil are influenced by concomitant immunosuppression. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(2): 100–104.
- Zucker K, Tsaroucha A, Olson L, Esquenazi V, Tzakas A, Miller J. Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation. *Ther Drug Monit*. 1999; 21(1): 35–43.
- Picard N, Cresteil T, Prémaud A, Marquet P. Characterization of a phase 1 metabolite of mycophenolic acid produced by CYP3A4/5. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(6): 600–608.
- Åsberg A1, Midtvedt K, van Guilder M, Størset E, Bremer S, Bergan S, Jelliffe R, Hartmann A, Neely MN. Inclusion of CYP3A5 genotyping in a nonparametric population model improves dosing of tacrolimus early after transplantation. *Transpl Int*. 2013; 26(12): 1198–1207.

Může být pregabalin efektivní u léčby deprese?

Miroslav Sekot

Psychiatrická klinika 1. LF VFN a UK, Praha

Pregabalin je lék ze skupiny antiepileptik indikovaný pro léčbu generalizované úzkostné poruchy a neuropatické bolesti. Ačkoliv antidepresivní působení pregabalinu nebylo dosud prokázáno, může pregabalin pozitivně ovlivnit náladu pacientů s bolestivými syndromy různé etiologie. V článku jsou popsány dvě kazuistiky léčby pregabalinem u pacientek s depresivní symptomatikou.

Klíčová slova: pregabalin, generalizovaná úzkostná porucha, deprese, bolest, benzodiazepiny.

Could pregabalin be effective medication in treatment of depressive disorder?

Pregabalin belongs to a group of antiepileptics and it is indicated for the treatment of generalized anxiety disorder and neuropathic pain. Although the antidepressant effect of pregabalin has not been proven, pregabalin can positively affect the mood of patients with pain syndromes of various etiologies. Two case studies of pregabalin treatment in patients with depressive symptomatology are described in this article.

Key words: pregabalin, generalized anxiety disorder, depression, pain, benzodiazepines.

Pregabalin je chemický analog neurotransmiteru kyseliny gama-amino-máselné (GABA). Mechanismus jeho účinku se vyznačuje afinitou k podjednotce $\alpha_2\text{-}\delta$ napětí řízeného kalciového kanálu v parenchymu centrálního nervového systému a moduluje influx kalcia v terminálním neuronu.

Pregabalin patří do skupiny antikonvulzivních blokátorů Ca kanálů, dále má schválenou indikaci pro generalizovanou úzkostnou poruchu, neuropatickou bolest a epilepsii, dávkovací rozmezí je 150–600 mg. Dle dávkovacího schématu je doporučeno zvyšování dávky o 150 mg týdně. Pregabalin se metabolizuje jen minimálně a většinou je vylučován v nezměněné podobě močí (1).

Pregabalin a generalizovaná úzkostná porucha

Generalizovaná úzkostná porucha patří mezi velmi častá duševní onemocnění a v minulosti byla nazývána úzkostnou neurózou. Jedná se o poruchu charakterizovanou volně plynoucí úzkostí a chronickou ústanností. Incidence u žen

je dvakrát častější ve srovnání s muži. Postihuje okolo 4–8 % populace, ačkoliv jakákoliv data bývají nepřesná, neboť generalizovaná úzkostná porucha bývá velice často nediagnostikovaná a neléčená (1, 2). Kromě toho se jeví pregabalin jako slibný lék v léčbě sociální fobie (3).

Pregabalin a závislost na benzodiazepinech

Benzodiazepinová anxiolytika a hypnotika bývají po alkoholu a nikotinu nejčastěji zneužívanou psychoaktivní látkou v běžné populaci, přičemž indikace jejich nasazení je v psychiatrii velmi relativní. Jedinou absolutní indikací je odvykávací stav u závislosti na alkoholu a nebo benzodiazepinech samotných. V akutnějších psychiatrických stavech, jako je akutní stresová porucha, posttraumatická stresová porucha, úzkostná a depresivní porucha, je jejich indikace velmi relativní. Přestože se nedoporučuje delší podávání benzodiazepinů než čtyři týdny, v praxi je tato doba běžně překračována, pacienti je nezdědka užívají i po dobu několika let. Kazuistická sdělení poukazují na možnost

redukce či dokonce vysazení benzodiazepinů u těchto pacientů (4, 5).

Diabetická neuropatie

Pregabalin je efektivní zejména v léčbě diabetické neuropatie. Samozřejmě, že zásadní zůstává léčba základního onemocnění vedoucí ke stabilizaci glykémie. U diabetické neuropatie neexistuje léčebný postup, který by dokázal obnovit funkci nervových vláken. Gabapentin a zejména pregabalin jsou léky, které mohou snížit intenzitu bolesti a jiných neurologických příznaků. Pregabalin má podobný farmakologický profil jako gabapentin, ale 6× silnější afinitu na $\alpha_2\text{-}\delta$ podjednotku, a má také výhodnější farmakokinetiku, což umožňuje podávání nižších dávek, a to pouze 2× denně (6).

Použití pregabalinu u fibromyalgie a ostatních bolestivých syndromů

Fibromyalgie je chronický, nezánettlivý muskuloskeletální syndrom, je jedním z projevů mimokloubního revmatismu, charakterizo-

vaný plošnou bolestí se ztuhlostí, který nemá zjevnou příčinu v synovitidě a/nebo myozitidě. Fibromyalgie bývá rozlišována primární a sekundární, přičemž nejčastější příčinou sekundární fibromyalgie bývá revmatoidní artritida a systémový lupus erythematosus. Prevalence v populaci bývá 3–10 %, s výraznější převahou žen. Postiženy bývají častěji střední a vyšší věkové skupiny (věk 40–70 let). Příčina primární fibromyalgie není dosud zcela objasněna. Kromě bolestivých příznaků jsou přítomny často příznaky, jako je únava, deprese, poruchy spánku, paměti, syndrom dráždivého tračníku a bolesti hlavy (7, 8).

Pregabalin je v současné době indikován pouze u GAD a bolestivých syndromů. V jiných indikacích není proplácen zdravotními pojišťovnami v České republice. Zajímavá je recentní studie Arnoldové, kdy depresivním pacientům s fibromyalgií byl podáván pregabalin, anebo placebo. U pacientů užívajících pregabalin došlo k podstatné redukci algických a depresivních symptomů oproti srovnávací skupině (6). Kromě toho u depresivních pacientů s neuropatickou bolestí po podávání pregabalinu může docházet k snížení intenzity prožívání onemocnění a redukci suicidálních fantazií a tendencí (9). Na druhé straně mohou mít antiepileptika negativní dopad na rozvoj suicidalitu u primárně depresivních pacientů (10, 11). Kazuistická sdělení však přinášejí doklady i o možném depresivním působení pregabalinu, kde může docházet i k suicidálnímu jednání. Kustermann v roce 2014 publikoval kazuistiku 20letého pacienta léčeného citalopramem pro depresivní poruchu, u kterého nikdy v minulosti nebylo přítomno sebevražedné chování a u kterého po nasazení pregabalinu došlo k závažnému suicidálnímu pokusu intoxikací ibuprofenem v kombinaci s alkoholem (12).

LITERATURA

1. Hajda M, Kamarádová D, Praško JP. Léčba generalizované úzkostné poruchy pomocí pregabalinu. *Psychiatr. Praxi* 2015; 16(3): 101–104.
2. Doubek P, Anders M. Generalizovaná úzkostná porucha. *Maxdorf* 2013; 7–9.
3. Kawalec P, Cierniak A, Pilc A, Nowak G. Pregabalin for the treatment of social anxiety disorder. *Expert Opin Invest Drugs* 2015; 24(4): 585–594.
4. Kmoch V. Pacient s generalizovanou úzkostí a jeho závislost na zolpidemu – léčba pregabalínem a motivační rozhovory. *Psychiatr. Praxi* 2015; 16(2): 60–63.
5. Tkáč J. Pregabalin v léčbě generalizované úzkosti a lé-

Kazuistika 1

Pacientka 45letá, vdaná, matka dvou dětí, původním povoláním podkladní v hypermarketu, manželství líčí jako dysharmonické. Psychiatrickou ambulanci navštívila pro medicínsky nevysvětlitelné bolesti hlavy. Kromě somatoformních příznaků je plně vyvinutý depresivní syndrom, anhedonie, plačtivost, ztráta zájmů. Pro plně rozvinutou agorafobickou symptomatiku není schopna cestovat sama hromadnými dopravními prostředky. Anamnesticky významný abúzus alkoholu u matky, od které se brzy separovala a vdala se, aby unikla z jejího dosahu. Kromě artrózy kolenou nebyla zjištěna žádná závažná somatická porucha. Léčena zprvu antidepresivy ze skupiny SSRI (escitalopram, sertralin), pro nedostatečný efekt přechod na venlafaxin. Byla hospitalizována na otevřeném psychiatrickém oddělení, kde byl přidán pregabalin v dávce 300 mg pro die. Po léčbě dochází k ústupům bolesti hlavy, zlepšení nálady, pacientka absolvovala roční skupinovou psychoterapii, rozhoduje se setrvat v manželství, hledá však mechanismy, které jí mohou pomoci celou situaci zvládat. Agorafobická symptomatika zůstává nezměněná, pacientka jezdí převážně autem, k cestování hromadnými prostředky není motivována.

Kazuistika 2

Pacientka 60letá, vdaná, matka dvou dětí, v psychiatrické ambulantní péči je nyní 6 let. Při zahájení léčby jako hlavní potíže uvádí výraznou depresivní náladu, spojenou s úzkostí, dále byly přítomny příznaky depersonalizace a derealizace. Žije s manželem, manželství popisuje jako spokojené. Pracovala jako pomocná síla v kuchyni, později kvůli artrotickým potížím ukončila pracovní poměr. Dále byla přítomna výrazná sociálně fobická problematika, vyhýbá

se nákupům a kontaktům s lidmi. Sestry a matka též léčeny pro depresivní potíže. Somaticky léčena dosud konzervativně pro artrózu kolene, nyní je objednána k implantaci umělého kolenního kloubu. Léčena ambulantně různými antidepresivy, poslední dobou užívala venlafaxin a trazadon. Absolvovala terapeutický pobyt v denním stacionáři, pro zhoršení depresivní symptomatiky a sociálně fobické příznaky symptomatiku byla hospitalizována v psychiatrickém lůžkovém zařízení s komunitním psychoterapeutickým programem. Od této hospitalizace léčena pregabalínem v dávce 300 mg, kromě této medikace užívala ještě 150 mg venlafaxinu a 100 mg trazodonu. Po změně medikace pocituje celkové zklidnění, ústup perfekcionalistického chování, zlepšení sociálního fungování a sekundárně i zlepšení nálady.

Závěr

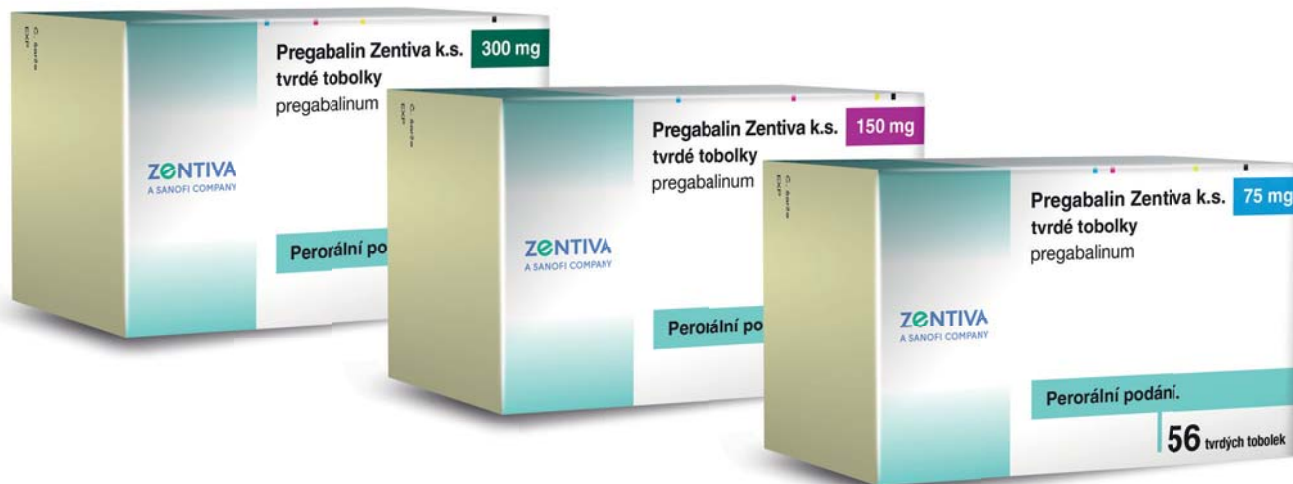
Absolutní indikací pregabalinu zůstává generalizovaná úzkostná porucha a bolestivé syndromy různé etiologie. Depresivní symptomatika může být ovlivněna, zejména pokud se jedná o sekundární etiologii onemocnění např. u somatických onemocnění. Další výhodou podávání pregabalinu je možnost ovlivnění nadužívání analgetik a benzodiazepinových anxiolytik. U těžkých depresivních epizod by pregabalin neměl být podáván pro možné riziko zhoršení základního onemocnění a suicidálního jednání. Současný výzkum zatím neprokázal jasnou indikaci pregabalinu u depresivní poruchy. Jeho přednosti spočívají spíše v efektivitě u častých komorbidit depresivních poruch, jako jsou zejména úzkostné poruchy nebo somatoformní poruchy. Pro svůj analgetický efekt může být pregabalin účinný u různých bolestivých syndromů, které jsou často spojené s depresivními poruchami.

6. kové závislosti na alprazolamu. *Psychiatr. praxi* 2015; 16(1): 24–26.
6. Bednařík J, Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(Suppl. E): 25–30.
7. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015; 42(7): 1237–1244.
8. CaboMeseuger A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata. Fibromyalgia: Prevalence, Epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jul 19; pii: S0025–7753(17)30477–3.

9. Hall TD, Shah S, Feberwee HM, Vandermost M, King MA. Changes in mood, depression and suicidal ideation after commencing pregabalin for neuropathic pain. *Aust Fam Physician* 2014; 43(10): 705–708.
10. Kalinin W. Suicidality and antiepileptic drugs? Is there a link? *Drug Saf*. 2007; 30: 123–142.
11. Arana A, Wenworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Eng J Med* 2010; 363: 542–551.
12. Kustermann A, Möbius C, Oberstein T, Müller HH, Kornhuber J. Depression and attempted suicide under pregabalin therapy. *Annals of General Psychiatry* 2014; 13: 37.

Pregabalin

od firmy Zentiva



Zkrácená informace o přípravku Pregabalin Zentiva k.s. 75 mg tvrdé tablety, Pregabalin Zentiva k.s. 150 mg tvrdé tablety, Pregabalin Zentiva k.s. 300 mg tvrdé tablety

Léčivá látka: Pregabalinum 75 mg nebo 150 mg nebo 300 mg v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** Neuropatická bolest: Přípravek Pregabalin Zentiva k.s. je indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých. **Epilepsie:** Přípravek Pregabalin Zentiva k.s. je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. **Generalizovaná úzkostná porucha:** Přípravek Pregabalin Zentiva k.s. je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD) u dospělých. **Dávkování:** Dávkovací rozmezí je 150 až 600 mg denně rozdělených buď do dvou, nebo tří dávek. Počáteční dávka je 150 mg denně. Maximální dávka je 600 mg denně. Případné vysazení pregabalinu postupně minimálně po dobu 1 týdne. Snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu. U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávek. Bezpečnost a účinnost pregabalinu u dětí a dospívajících do 17 let věku nebyla stanovena. **Starší pacienti** mohou vyžadovat snížení dávky vzhledem ke snížené funkci ledvin. Lze podávat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s diabetem může vzniknout potřeba úpravy dávek léčivých přípravků užívaných ke snížení glykémie. V případě hypersenzitivní reakce zahrnující příznaky angioedému je nezbytné ihned pregabalin vysadit. Pacienti měli být instruováni ke zvýšené opatrnosti z důvodu možného výskytu závratí, somnolence, ztráty vědomí, zmatenosti a poruchy mentálních funkcí. Možný, většinou přechodný, výskyt rozmazaného vidění, snížení zrakové ostrosti, změny zorného pole, ztráty zraku; tyto oční příznaky může vyřešit nebo zlepšit vysazení pregabalinu. Hlášený případ selhání ledvin. Možné příznaky z vysazení: nespavost, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, křeče, hyperhidróza a závratě. Na začátku léčby je nutné o této skutečnosti informovat pacienta. Mohou se vyskytnout epileptické záchvaty včetně status epilepticus a záchvatů tonicko-klonického typu (grand mal). Opatrnost u starších pacientů se zhoršenou kardiovaskulární funkcí v indikaci neuropatie z důvodu hlášených případů městnavého srdečního selhání. Opatrnost u léčby centrální neuropatické bolesti v důsledku poranění míchy. Nutné monitorovat příznaky sebevražedných myšlenek a chování; poučení pacientů. Při současném podávání pregabalinu a opioidních léků je vhodné přijmout opatření pro prevenci zácpy. Nutná opatrnost u pacientů se zneužíváním léků v anamnéze. Byly hlášeny případy encefalopatie. Obsahuje laktózu. **Interakce:** Pregabalin se vylučuje převážně v nezměněné formě močí, podléhá u člověka zanedbatelnému metabolismu (méně než 2 % dávky se objeví v moči jako metabolity), neinhibuje metabolismus léků in vitro a neváže se na plazmatické bílkoviny. Není tedy pravděpodobné, že by vedl k farmakokinetickým interakcím nebo byl jejich příčinou. Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. Pregabalin má zjevně aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Není známo riziko pro člověka, ženy v reprodukčním věku musí užívat účinnou antikoncepci. Ženy v těhotenství smíjí přípravek Pregabalin Zentiva užívat, pouze je-li to nezbytné. Pregabalin se vylučuje do mateřského mléka, je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání pregabalinu. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Pregabalin může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pregabalin může vyvolávat závratě a somnolenci, a proto může ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** závratě, somnolence, bolest hlavy; **časté:** nazofaryngitida, zvýšená chuť k jídlu, euforická nálada, zmatenost, podrážděnost, dezorientace, nespavost, snížení libida, ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, amnézie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, hypestezie, sedace, porucha rovnováhy, letargie, rozmazané vidění, dvojité vidění, vertigo, zvracení, pocit na zvracení, zácpa, průjem, flatulence, břišní distenze, sucho v ústech, svalové křeče, artralgie, bolesti zad, bolesti končetin, cervikální spazmy, erektilní dysfunkce, periferní otoky, otoky, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, zvláštní pocity, únava, zvýšení tělesné hmotnosti; **méně časté:** neutropenie, hypersenzitivita, anorexie, hypoglykemie, halucinace, panická ataka, neklid, agitovanost, deprese, depresivní nálada, povznesená nálada, agresivita, kolísání nálady, depersonalizace, obtíže s hledáním slov, abnormální sny, zvýšení libida, anorgazmie, apatie, synkopa, stupor, myoklonus, ztráta vědomí, psychomotorická hyperaktivita, dyskineze, posturální závratě, intenzívní třes, nystagmus, kognitivní porucha, porucha mentálních funkcí, porucha řeči, hyporeflexie, hyperstezie, pocíty pálení, ageuzie, malátnost, ztráta periferního vidění, poruchy zraku, otok očí, porucha zorného pole, snížení zrakové ostrosti, bolest očí, astenopie, fotopsie, suchost očí, zvýšené slzení, podráždění oka, hyperacuze, tachykardie, atrioventrikulární blokáda I. stupně, sinusová bradykardie, městnavé srdeční selhání, hypotenze, hypertenze, návaly horka, zčervenání, pocit chladných končetin, dušnost, epistaxe, kašel, zduření nosní sliznice, rýma, chrápání, sucho v nose, gastroezofageální reflux, zvýšená sekrece slin, hypestezie v ústech, papulární vyrážka, urtikárie, hyperhidróza, pruritus, otok kloubů, myalgie, svalové záškuby, bolesti šije, svalová ztuhlost, inkontinence moči, dysurie, sexuální dysfunkce, opožděná ejakulace, dysmenorea, bolesti prsů, generalizovaný otok, otok obličeje, pocit tísně na prsou, bolest, horečka, žízeň, třesavka, astenie, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny glukózy v krvi, pokles počtu krevních destiček, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, pokles hladiny draslíku v krvi, snížení tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Při předávkování nejčastěji somnolence, stav zmatenosti, agitovanost a neklid. Léčba spočívá v obecných podpůrných postupech a může v případě potřeby zahrnovat hemodialýzu. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Balení:** PVC/alu blistry. **Velikost balení:** 56 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Registrační čísla:** Pregabalin Zentiva k.s. 75 mg: EU/1/16/1166/012, Pregabalin Zentiva k.s. 150 mg: EU/1/16/1166/018, Pregabalin Zentiva k.s. 300 mg: EU/1/16/1166/027. **Datum revize textu:** 27. 2. 2017. **Výdej je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k.s., budova ARGO, Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: (+420) 233 086 333, fax: (+420) 233 086 222, www.zentiva.cz.**

Určeno pro odbornou veřejnost.

Datum přípravy: září 2017
Kód materiálu: SACS.GPGAZ.17.09.1063

ZENTIVA
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

Dlouhodobě působící antipsychotika v praxi

Libor Ustohal

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

CEITEC MU, Brno

Článek shrnuje základní údaje o dlouhodobě působících neboli depotních antipsychotických, která jsou v současnosti dostupná v České republice. Jedná se o čtyři antipsychotika I. generace (flufenazin, flupentixol, haloperidol a zucklopentixol) a čtyři antipsychotika II. generace (aripiprazol, olanzapin, risperidon a paliperidon). Zaměřuje se zejména na zahájení léčby a dávkování. Diskutovány jsou rovněž i základní výhody a nevýhody depotní formy, její účinnost v prevenci relapsu a riziko nežádoucích účinků ve srovnání s perorální formou antipsychotik.

Klíčová slova: depotní antipsychotika, LAI, schizofrenie, flufenazin, flupentixol, haloperidol, zucklopentixol, risperidon, paliperidon, olanzapin, aripiprazol.

Long-acting injectable antipsychotics in clinical practice

The article summarizes basic data concerning long-acting injectable or depot antipsychotics, which are currently available in the Czech Republic. They include four first generation antipsychotics (fluphenazine, flupenthixol, haloperidol and zuclopenthixol) and four second generation antipsychotics (aripiprazole, olanzapine, risperidone and paliperidone). It focuses especially on the treatment initiation and dosage regimen. Basic advantages and disadvantages of depot formulation are discussed as well as its efficacy in the prevention of relapse and the risk of adverse-events compared to oral formulation of antipsychotics.

Key words: depot antipsychotics, LAI, schizophrenia, fluphenazine, flupenthixol, haloperidol, zuclopenthixol, risperidone, paliperidone, olanzapine, aripiprazole.

Úvod

Dlouhodobě působící antipsychotika nebo také depotní antipsychotika (v anglicky psané literatuře zpravidla označovaná jako Long-acting injectable antipsychotics – LAI APs) jsou v poslední době hodně diskutované téma v léčbě schizofrenie. Souvisí to s rozšiřující se nabídkou této lékové formy. V současnosti máme na českém trhu k dispozici osm různých antipsychotik nabízených ve formě depotních injekcí – čtyři náleží do skupiny antipsychotik I. generace a čtyři do skupiny antipsychotik II. generace. Z I. generace se konkrétně jedná o flufenazin, flupentixol, haloperidol a zucklopentixol, z II. generace pak o aripiprazol, olanzapin, paliperidon a risperidon.

Dlouhodobě působící antipsychotika I. generace

Prvním z depotních antipsychotik I. generace je flufenazin dekanóat. Dle SPC je indikován k použití v dlouhodobé léčbě psychotických poruch, např. chronické schizofrenie. Jeden mililitr obsahuje 25 mg, což je také průměrná doporučená dávka. Začínat lze dávkou 12,5 mg nebo přímo 25 mg, přičemž tato dávka by měla stačit na čtyři týdny, u některých pacientů až šest týdnů, v indikovaných případech je nutné dobu podávání snížit na tři týdny. Maximální jednorázová dávka je 100 mg (1). Meyer ve svém přehledu doporučuje podávat flufenazin dekanóat jednou za dva týdny, a to v dávce 12,5 až 100 mg tak, aby bylo dosaženo plazmatické

koncentrace flufenazinu 1,0 ng/ml s tím, že koncentrace nad 2,0 ng/ml jsou většinou špatně tolerovány, i když existují pacienti, kteří tolerují a zároveň vyžadují k dostatečnému účinku plazmatickou koncentraci 3,0 ng/ml, či dokonce vyšší (2; viz Tab. 1). Nevýhodou flufenazinu dekanóatu může být vyšší incidence lokálních reakcí vzhledem k použitému olejovému vehikulu a také vyšší riziko extrapyramidových nežádoucích účinků ve srovnání s antipsychotiky II. generace. Výhodou je naopak příznivější profil metabolických nežádoucích účinků, nižší riziko sedace a nižší riziko hyperprolaktinémie než např. u risperidonu (2).

Dalším depotním antipsychotikem I. generace, které máme k dispozici, je flupentixol

Tab. 1. Přehled depotních antipsychotik

Název depotního antipsychotika (firemní označení)	Dávkování a interval podávání	Indikace	Nutnost perorální suplementace při převodu	Mechanismus účinku (receptorový profil) (31)	Poznámky
Flufenazin dekanoát (Afluditen)	12,5–100 mg/ (2–)3–6 týdnů	Dlouhodobá léčba psychotických poruch, např. chronické schizofrenie	Ne	Silné antidopaminergní (antagonismus na D2 receptorech) a slabé anticholinergní působení	
Flupentixol dekanoát (Fluanxol Depot)	20–40 mg/ 2–4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie a jiných psychóz, zejména s příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení s netečností, nedostatkem energie, skleslou náladou a stažeností	Není nezbytná, po dobu týdne se však doporučuje postupně vysazovat p.o. medikaci	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 a D3 receptorech) s preferenční blokádou presynaptických dopaminových receptorů; nízké anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný u pacientů s depresivními příznaky (např. depresivního typu schizoafektivní poruchy)
Haloperidol dekanoát (Haloperidol Decanoat-Richter)	(25–) 50–300 (–400) mg/ (2–) 4 týdny	Léčba schizofrenie a jiných psychóz, ale také u dalších mentálních nebo behaviorálních poruch, kde je jasně indikována udržovací antipsychotická léčba	Není nezbytná	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 a D3 receptorech), silné až střední alfa1-adrenolytické působení, zanedbatelné anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný u pacientů, u nichž nelze depotními antipsychotiky II. generace stav uspokojivě kompenzovat
Zuklopentixol dekanoát (Cisordinol Depot)	200–400 mg/ 2–4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie a jiných psychóz, zejména jsou-li přítomny příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení doprovázené agitovaností, neklidem, hostilitou a agresivitou	Není nezbytná	Silné antidopaminergní působení (antagonismus na D2 receptorech, řazen však mezi středněpotentní antipsychotika), silná afinita i k 5-HT2A receptorům (přesto má vlastnosti antipsychotika I. generace), slabé anticholinergní a antihistaminergní působení	Vhodný zejména u pacientů, u nichž v akutní léčbě byl účinný zuklopentixol acetát (vhodné podat současně s jeho poslední dávkou); u kterých byly přítomny známky agitovanosti, hostility či agresivity
Risperidon mikrosféry (Risperdal Consta)	25–50(–75) mg/2 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálních antipsychotikách	Ano, po dobu tří týdnů od první aplikace	Antagonista D2, 5-HT2A, 5-HT7, alfa1, alfa2 a H1 receptorů, zanedbatelný anticholinergní účinek (řazen do skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů – SDA)	Interval podávání nutno zachovat, pro většinu pacientů vhodné vyšší dávky pro udržovací terapii (37,5–50 mg), léčivo nutno skladovat v chladničce
Paliperidon palmitát pro měsíční podávání (Xeplion)	50–150 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na paliperidonu nebo risperidonu	Ne	Aktivní metabolit risperidonu (9-hydroxyrisperidon), odlišuje se především vyšším poměrem afinit k 5-HT2A/D2 receptorům (řazen do skupiny serotoninových a dopaminových antagonistů – SDA)	Pacient musí být stabilní na p.o. paliperidonu nebo risperidonu, převod se zahajuje dávkou 150 mg, 8. den následovaný dávkou 100 mg, obě do deltového svalu, další za čtyři týdny od druhé dávky; většina pacientů potřebuje k udržovací léčbě vyšší dávky (100–150 mg)
Paliperidon palmitát pro tříměsíční podávání (Trevicta)	175–525 mg/ 3 měsíce	Indikován pro pacienty stabilizované na depotním paliperidonu podávaném jedenkrát měsíčně (kterým byl aplikován alespoň v průběhu čtyř měsíců)	Ne		Určený pro pacienty stabilizované na měsíčním paliperidonu palmitátu (alespoň po dobu 4 měsíců), dávka odpovídá 3,5násobku měsíční dávky
Olanzapin pamoát (Zypadhera)	150–300 mg/ 2 týdny nebo 300–405 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem	Ne	Antagonista D2, 5-HT2A (s vyšší afinitou než k D2), 5-HT2C, muskarinových, H1 a alfa1 receptorů (řazen do skupiny multireceptorových antagonistů – MARTA)	Pacient musí být stabilní na p.o. olanzapinu; pro riziko tzv. postinjekčního syndromu je nutné po každé aplikaci sledování ve zdravotnickém zařízení po dobu 3 hodin
Aripiprazol monohydrát (Abilify Maintena)	300–400 mg/ 4 týdny	Udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálním aripiprazolu	Ano, po dobu 14 dnů od první aplikace v dávce 10–20 mg/den	Parciální agonista D2 receptorů, silně se váže na D3 receptory, je parciálním agonistou 5-HT1A receptorů a antagonistou 5-HT2A receptorů, má střední afinitu vůči alfa adrenerním receptorům a H1 receptorům	Pacient musí být stabilní na p.o. aripiprazolu, standardní dávka 400 mg, dávka 300 mg jen při výskytu nežádoucích účinků, které jsou obecně poměrně vzácné

dekanoát. Je dle SPC indikován k použití v udržovací léčbě schizofrenie a jiných psychóz, zejména s příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení s netečností, nedostatkem energie, skleslou náladou a stažeností (3). Tím se toto antipsychotikum nabízí jako vhodná volba pro pacienty s depresivními příznaky, např. depresivním typem schizoafektivní poruchy. Jeden

mililitr olejového roztoku obsahuje 20 mg účinné látky. Obvyklá terapeutická dávka se pohybuje v rozmezí 20 až 40 mg jednou za dva až čtyři týdny, někteří pacienti potřebují i vyšší dávky než 40 mg, čehož lze dosáhnout i právě zkrácením intervalu podávání (viz Tab. 1). Pokud je pacient převáděn z perorálního flupentixolu, na němž je stabilizován, doporučuje se podat čtyřnásobek

denní dávky jedenkrát za dva týdny nebo její osminásobek jedenkrát za čtyři týdny, po dobu jednoho týdne se doporučuje podávat i perorální medikaci, avšak v nižší dávce. Aplikuje se intramuskulárně do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Není vhodný u pacientů vyžadujících sedaci (3). K častějším nežádoucím účinkům patří extrapyramidové nežádoucí účin-

ky, může také zvyšovat chuť k jídlu a tělesnou hmotnost (3), byť méně než některá antipsychotika II. generace (4).

Třetím antipsychotikem I. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je haloperidol. Jedná se o incizivní antipsychotikum se silnou afinitou k D2 receptorům, na kterých uplatňuje své antagonistické působení. Je to do současnosti asi nejčastěji používané antipsychotikum I. generace, které bývá často využíváno jako komparátor ve studiích s novějšími antipsychotiky. Haloperidol dekanóat je dle SPC indikován k léčbě schizofrenie a jiných psychóz, ale také u dalších mentálních nebo behaviorálních poruch, kde je jasně indikována udržovací antipsychotická léčba. Máme jej k dispozici v ampulích o objemu 1 mililitr, které obsahují 50 mg haloperidolu (5). Doporučuje se začínat dávkou 50 mg, kterou lze v případě potřeby zvyšovat každé čtyři týdny o 50 mg až na 300 mg, což je maximální dávka (Meyer udává širší dávkovací interval 25 až 400 mg á čtyři týdny) (2). Obvyklý dávkovací interval je jedenkrát za čtyři týdny, lze jej ale zkrátit na polovinu, zvláště pokud je potřeba podávat vyšší dávky (nedoporučuje se totiž aplikovat do jednoho injekčního místa více než 3 ml, tedy 150 mg haloperidolu) (5, viz Tab. 1). Cílová plazmatická koncentrace by se měla pohybovat mezi 3–5 ng/ml, přičemž nežádoucí účinky se nejvíce projevují nad koncentrací 15 ng/ml (2). Aplikuje se hluboko intramuskulárně. V případě převodu z perorálního haloperidolu (pro ilustraci např. z dávky 10 mg pro die) doporučuje Meyer určit dávku dle následující rovnice: $10 \text{ mg} \times 30 \text{ dnů} \times 65\%$ (což je průměrná biologická dostupnost) = 195 mg á měsíc, což znamená zhruba dvacetinásobek denní perorální dávky. Zdůrazňováno je ale, že jakmile se dosáhne rovnovážného stavu, stačí k udržení stabilní plazmatické koncentrace nižší dávky než na počátku vzhledem k nasycení tkáňových kompartmentů (2). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří kromě lokální reakce v místě vpichu extrapyramidové nežádoucí účinky, naopak je zatížen nižším rizikem metabolických nežádoucích účinků včetně přírůstku hmotnosti, má nízké riziko rozvoje sedace a ve srovnání s risperidonom či paliperidonom i nižší riziko hyperprolaktinémie (5, 4, 2). Citovaný Meyer jej doporučuje zejména pro pacienty, kteří zůstávají symptomatictí i na maximálních dávkách depotních antipsychotik II. generace (2).

Posledním z depotních antipsychotik I. generace na našem trhu je zyklopentixol dekanóat. Dle SPC je indikován k udržovací léčbě schizofrenie a jiných psychóz, zejména jsou-li přítomny příznaky jako halucinace, bludy, poruchy myšlení doprovázené agitovaností, neklidem, hostilitou a agresivitou. Jeden ml látky obsahuje 200 mg zyklopentixolu, obvyklá udržovací dávka se pohybuje mezi 200 až 400 mg každé dva až čtyři týdny, přičemž injekci o objemu vyšším než 2 ml je vhodné rozdělit na dvě aplikační místa. Aplikuje se intramuskulárně do horního vnějšího kvadrantu gluteální oblasti. Přechází-li se z perorální formy, doporučuje se podávat osminásobek denní dávky jednou za dva týdny nebo šestnáctinásobek jedenkrát za čtyři týdny, přičemž první týden se má ještě podávat i perorální zyklopentixol, avšak v nižší dávce. Ještě častější je přechod z injekční formy (semidepotní formy), kdy je v rámci akutní léčby podáván zyklopentixol acetát (Cisordinol Acutard). V tomto případě se doporučuje současně s poslední injekcí zyklopentixolu acetátu (většinou se podává dávka 100 mg) aplikovat současně intramuskulárně 200 až 400 mg zyklopentixolu dekanóatu. Obě formy zyklopentixolu lze smísit v jedné injekční stříkačce (6, viz Tab. 1). K hlavním nežádoucím účinkům depotního zyklopentixolu patří (vyjma možné lokální reakce) extrapyramidové nežádoucí účinky, dále možné metabolické nežádoucí účinky včetně přírůstku hmotnosti (patrně vyšší než u haloperidolu, ale nižší než např. u olanzapinu) a únava (zyklopentixol působí sedativně) (6, 4). Zyklopentixol dekanóat je v současnosti dle zkušeností z našeho pracoviště nejvýhodnější použít u pacientů, u nichž byl během akutní léčby účinný zyklopentixol acetát čili u pacientů, kteří byli v průběhu akutní fáze psychózy agitovaní, hostilní či případně agresivní.

Dlouhodobě působící antipsychotika II. generace

Prvním antipsychotikem II. generace dostupným na našem trhu byl depotní risperidon. Uveden byl už v roce 2003. Neobsahuje olejové vehikulum jako depotní antipsychotika I. generace, ale využívá systému tzv. mikrosfér. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálních antipsychotikách. Je k dispozici ve třech různě silných dávkách – 25 mg, 37,5 mg a 50 mg (7). Původně doporučená úvodní dávka 25 mg

se ukazuje pro většinu pacientů jako příliš nízká, většina pacientů potřebuje vyšší dávky – 37,5 mg nebo 50 mg, někteří by potřebovali i vyšší dávky, jak uvádí například Meyer, který u pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 50 mg doporučuje aplikovat 75 mg ($2 \times 37,5 \text{ mg}$) (2, viz Tab. 1). Dávky vyšší než 50 mg však nejsou dle SPC doporučovány (7), a nemusí být proto akceptovány zdravotními pojišťovnami. Jako druhou možnost zmiňuje přejít na depotní I. generace. Tento autor rovněž uvádí přibližný převod mezi perorálním risperidonom a depotním – každé 2 mg perorálního se rovná 25 mg depotního (2). Při potřebě vyšší dávky by byla možná (a v praxi se provádí asi nejčastěji) i kombinace s nižší dávkou perorálního risperidonu. Interval dávkování je zde vzhledem ke zmíněnému systému mikrosfér fixní – jedenkrát za dva týdny (7). Při nasazování depotního risperidonu je třeba podávat perorální risperidon po dobu tří týdnů a také počítat s tím, že změna v dávkování depotního risperidonu (snížení či zvýšení, popř. zmeškaná dávka) se projeví až zhruba za čtyři týdny (2). Depotní risperidon je třeba skladovat v chladničce. Výhodou depotního risperidonu je jeho účinnost (patří ke čtyřem nejúčinnějším antipsychotikům společně s olanzapinem, amisulpridem a samozřejmě klopazinem) a nižší riziko vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků než v případě antipsychotik I. generace (8, 2). Riziko metabolických nežádoucích účinků včetně přírůstku hmotnosti je střední (nižší než například u olanzapinu, ale vyšší než u aripiprazolu či haloperidolu) (4), k dalším možným nežádoucím účinkům patří hyperprolaktinémie (8, 2).

Dalším antipsychotikem II. generace dostupným v depotní formě je paliperidon čili 9-hydroxyrisperidon. Jedná se o krystalické kompozitum. Vyvinut byl s cílem překonat nevýhodu nutnosti častější aplikace depotního risperidonu a jeho delšího převodu z perorální medikace. Schválení se dočkal v roce 2009. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů stabilizovaných na paliperidonu nebo risperidonu (9). Depotní paliperidon neboli paliperidon palmitát je schválen v dávkách 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg a 150 mg. Při zahájení léčby se první den podává 150 mg do deltového svalu, osmý den se podává rovněž do deltového svalu 100 mg a poté se pokračuje za čtyři týdny udržovací dávkou, kterou už lze aplikovat i do gluteální oblasti. Vzhledem k tomuto převodu není třeba

perorální suplementace paliperidonem nebo risperidonem (2, viz Tab. 1). Při převádění z jiného perorálního antipsychotika se však doporučuje postupně je vysadit během jednoho týdne po první injekci, v případě multireceptorových antagonistů v průběhu dvou až tří týdnů a v případě klopazinu, pokud by měl být i ten vysazen, v průběhu delšího období. Podobně jako v případě depotního risperidonu se dle našich zkušeností ukazuje, že původně doporučovaná průměrná udržovací dávka 75 mg á čtyři týdny je pro většinu pacientů příliš nízká, vhodnější jsou dávky 100 nebo 150 mg. Výhody a nevýhody spojené s depotním paliperidonem jsou podobné jako u risperidonu.

V nedávné době byl na náš trh uveden i depotní paliperidon určený k aplikaci jedenkrát za tři měsíce. Jedná se o první antipsychotikum s takto dlouhým intervalem podávání. Je vyráběn ve čtyřech dávkách – 175 mg, 263 mg, 350 mg a 525 mg. Převádění na něj mohou být pacienti stabilizovaní na depotním paliperidonu podávaném jedenkrát měsíčně (kterým byl aplikován alespoň v průběhu čtyř měsíců), přičemž dávka je 3,5násobkem dávky tohoto měsíčního depotu (10, viz Tab. 1). Tříměsíční paliperidon je vhodný pro pacienty dlouhodobě stabilizované, což umožní prodloužení intervalu kontrol na úroveň běžnou u stabilizovaných pacientů léčených perorální medikací, a může tak odstranit jeden argument pacientů proti depotní medikaci – nutnost častějšího docházení k lékaři. Potenciálně vhodný však může být i u forezních pacientů (samozřejmě opět jen u těch, kteří jsou stabilizovaní na jedenkrát měsíčně podávaném depotním paliperidonu), protože v případě, že zmeškají vizitu, otevírá se delší časové okno, ve kterém je možné zjednat nápravu, případně i v součinnosti s úřady.

Třetím antipsychotikem II. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je olanzapin. Olanzapin pamoát byl schválen pro užívání v EU v roce 2008 a v USA o rok později. Jedná se o takřka nerozpustnou sůl určenou k rozpuštění v dodávaném rozpouštědle a intramuskulárnímu podání, přičemž je třeba aplikovat jej hluboko do gluteální oblasti. Indikován je dle SPC k udržovací léčbě schizofrenie u pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem (11). Dodáván je ve třech dávkách – 210 mg, 300 mg a 405 mg. Uvádí se, že dávka 210 mg á dva týdny nebo 405 mg á čtyři týdny odpovídá

při zahájení léčby perorální dávce 10 mg a dávka 300 mg á dva týdny 15 až 20 mg. Po dvou měsících léčby pak odpovídá 10 mg perorálního olanzapinu 150 mg á dva týdny nebo 300 mg á čtyři týdny, 15 mg odpovídá 210 mg á dva týdny nebo 405 mg á čtyři týdny a dávce 20 mg odpovídá 300 mg á dva týdny. Při začátku léčby není třeba perorální suplementace (11, viz Tab. 1). Výhodou olanzapinu je jeho vysoká účinnost a ovlivnění nejen pozitivních, ale i negativních a afektivních příznaků schizofrenie, nevýhodou jsou metabolické nežádoucí účinky a dále riziko rozvoje tzv. postinjekčního syndromu (post-injection delirium/sedation syndrome – PDSS). Riziko jeho rozvoje je poměrně nízké – lze jej očekávat u cca 1,03 % pacientů a 0,07 % aplikovaných injekcí, jeho průběh však může být závažný. V případě PDSS totiž dochází k rozvoji sedace různé závažnosti a případně i deliria, což jsou stavy, které si mnohdy vyžadují hospitalizaci. Úmrtí ve spojitosti s PDSS však hlášeno nebylo, k odeznění všech jeho příznaků dochází zpravidla do 72 hodin. V průběhu PDSS byla zaznamenána extrémně vysoká plazmatická koncentrace olanzapinu. K rozvoji PDSS dochází nejčastěji během první hodiny po aplikaci a takřka vždy do tří hodin po aplikaci, proto je podmínkou aplikace tříhodinová observace pacienta ve zdravotnickém zařízení (2, 12, 13).

Posledním antipsychotikem II. generace, které máme k dispozici v depotní formě, je aripiprazol, jenž byl schválen k užívání v roce 2013. Jedná se o lyofilizovaný, obtížně rozpustný prášek, ze kterého se vytváří vodní suspenze až před jeho aplikací (podobně jako v případě jiných depotních antipsychotik II. generace). Jeho indikací je dle SPC udržovací léčba schizofrenie u pacientů stabilizovaných na perorálním aripiprazolu (14). Bývá dodáván ve dvou dávkách 400 mg a 300 mg. Léčbu se doporučuje zahajovat dávkou 400 mg a tato dávka je také vhodná jako udržovací; jen u jedinců, u nichž se na ní vyskytnou nežádoucí účinky, se doporučuje dávku při příští aplikaci snížit na 300 mg. Po dobu čtrnácti dnů od první aplikace je doporučeno podávat i perorální aripiprazol v dávce 10 až 20 mg (14, viz Tab. 1). Výhodou depotního aripiprazolu je dle našich zkušeností jeho dobrá snášenlivost, nízké riziko metabolických nežádoucích účinků (4), ale i extrapyramidových (u některých pacientů se může vyskytnout akatizie nebo tremor) a rovněž minimální riziko hyperprolaktinémie (2, 14).

Pro zahájení léčby dlouhodobě působícími antipsychotiky II. generace existují určitá indikační omezení úhrady – lze je podávat pacientům se schizofrenií a negativním skóre v dotazníku DAI-10 (Drug Attitude Inventory) s potvrzenou noncompliancí k perorální léčbě, kteří byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění.

Výhody a nevýhody dlouhodobě působících antipsychotik

Dlouhodobě působící antipsychotika jsou především indikována u pacientů se sníženou compliancí. Ani tato forma však nemůže sama o sobě vyřešit problém zcela noncompliantních pacientů, kteří ji mohou odmítnout od počátku nebo se prostě nedostavit na další aplikaci. Výhodou však je, že v případě léčby depotním antipsychotikem ošetřující lékař přesně ví, zda a od kdy je jeho pacient noncompliantní, což není málo. Při podezření na noncomplianci u perorální léčby je vhodné provést vyšetření na stanovení plazmatické koncentrace antipsychotika (Therapeutic Drug Monitoring – TDM). V případě nulové hladiny či hladiny blízké nule je noncompliance prakticky jistá, v případě hladiny pod doporučeným terapeutickým rozmezím je situace složitější. Může se jednat o parciální noncomplianci, ale také použití příliš nízké dávky u pacienta, např. v důsledku toho, že pacient je rychlý metabolizér nebo současně užívá induktor izoenzymu CYP 450, kterým je dané antipsychotikum metabolizováno (nemusí to být jen jiné léčivo, hladiny olanzapinu a zvláště klopazinu může výrazně snížit i kouření tabáku) (15–17). I v případě depotních antipsychotik, zvláště u antipsychotik I. generace, lze využít TDM (viz výše).

Za hlavní výhody depotních antipsychotik považuje např. Česková zlepšení adherence k léčbě, dále to, že není třeba připomínat medikaci, nejsou problémy s absorpcí z gastrointestinálního traktu, obchází se metabolismus prvního průchodu a není riziko náhodného nebo úmyslného předávkování. K nevýhodám řadí sníženou flexibilitu dávkování, to, že úprava na optimální dávku je časově náročnější, opožděný ústup nežádoucích účinků po vysazení a občasné kožní reakce v místě vpichu (18).

Jako důležitá se ukazuje i v případě použití depotních injekcí komunikace s pacientem. Např. ve studii z roku 2015 dokazují její auto-

ři, že změna v komunikačním stylu psychiatrů vedla u řady pacientů, kteří původně depotní medikaci odmítali, ke změně rozhodnutí (19). Ani souhlas s depotní medikací však nemusí problém s compliancí vyřešit. Např. v recentně publikované studii se ukázalo, že riziko vysazení perorální antipsychotické medikace z jakékoli příčiny bylo vysoké (konkrétně 69%), avšak i u pacientů na depotní medikaci bylo toto riziko poměrně značné (57%), proto její autoři doporučují, aby i terapie dlouhodobě působícími antipsychotiky byla doprovázena strategiemi posilujícími adherenci k léčbě (20).

V roce 2011 byla publikována metaanalýza zpracovávající výsledky deseti randomizovaných dlouhodobých studií, které zařadily celkem 1 700 participantů. Metaanalýza ukázala, že depotní medikace signifikantně redukovala riziko relapsů (21). K jinému závěru došla metaanalýza Kishimota et al. publikovaná o tři roky později. Do ní byly zařazeny randomizované kontrolované studie (RCT) o délce alespoň šest měsíců srovnávající depotní a perorální antipsychotika. Zařazeno bylo celkem 21 studií s celkovým počtem 5 176 participantů. Co se týče rizika relapsů, bylo riziko u obou forem medikace obdobné (lepší se ukázala jen depotní antipsychotika I. generace, konkrétně depotní flufenazin). Autoři metaanalýzy zdůrazňují, že design RCT je méně reprezentativní pro situaci v podmínkách běžné klinické praxe (22). Výhody a nevýhody randomizovaných kontrolovaných studií versus naturalistických studií probírá podrobně např. Fagiolini se svými kolegy, přičemž zdůrazňuje, že populace pacientů v RCT je výrazně homogenní, existuje zde řada vylučovacích kritérií a studie je také prováděna za kontrolovaných podmínek speciálně vyškolenými pracovníky, které se mnohdy liší od podmínek běžné klinické praxe (častější a delší kontroly atd.) (23). K tomuto tématu se v český psané odborné literatuře vyjadřuje v roce 2014 i Příkryl a Příkrylová Kučerová (24).

K obdobnému výsledku jako metaanalýza Kishimota et al. došla i recentní metaanalýza, do které bylo zařazeno 21 RCT a která zkou-

mala rozdíl ve vysazení z jakékoli příčiny jako svůj primární výstup (konkrétně proporce ze všech randomizovaných pacientů, u kterých byla v průběhu jednotlivých studií medikace vysazena či změněna, a to z jakéhokoli důvodu). Rozdíl v tomto výstupu však nenalezla, jen v případě aripiprazolu se ukázala jeho depotní forma jako lepší. Nenalezla ani rozdíly ve svých sekundárních výstupech – ve vysazení pro nežádoucí účinky, extrapyramidové symptomy, zvýšení hladin prolaktinu (zde se jako mírně lepší jevil depotní risperidon oproti perorálnímu), přírůstek hmotnosti, nonresponsi, relaps a neúčinnost (zde byl mírně účinnější perorální olanzapin oproti depotní formě) (25).

Poněkud odlišného výsledku dosáhla jiná recentní metaanalýza RCT, která se však zaměřila na pacienty s kratším průběhem onemocnění. Zařazeno do ní bylo pět studií s celkovým počtem 1 022 pacientů. Dlouhodobě působící antipsychotika překonala perorální ve výstupech jako přerušení léčby pro neúčinnost a také pro nonadherenci, naopak nebyl rozdíl mezi přerušením léčby z jakékoli příčiny, z důvodu nežádoucích účinků či úmrtí, ani ve zlepšení psychopatologie měřené škálou Positive and Negative Syndrome Scale (26). Toto zjištění podporuje názor vyjádřený v Doporučených postupech psychiatrické péče IV, že depotní antipsychotika jsou vhodná právě u pacientů s kratším trváním onemocnění, u kterých je zvláště vysoké riziko noncompliance (27).

Další dvě metaanalýzy, zaměřené na srovnání bezpečnosti depotních a perorálních antipsychotik, nezjistily rozdíl v počtu všech závažných a ve více než 90% ostatních nežádoucích účinků (v případě depotních antipsychotik byla častější akineze, změny v hladinách LDL-cholesterolu a také anxieta; naopak u perorálních antipsychotik byly častější změny hladin prolaktinu); depotní a perorální antipsychotika se nelišila ani v riziku mortality (28, 29).

Většina studií se nezaměřuje na kvalitu života. Zajímavou výjimku tvoří recentně publikovaná studie, která zkoumala rozdíly mezi kvalitou

života na udržovací léčbě depotními antipsychotiky a perorálními antipsychotiky. Její autoři zjistili, že pacienti léčení depoty reportovali během terapie v průběhu šesti měsíců zlepšení takřka všech hodnocených složek kvality života v kontrastu s pacienty na perorální medikaci. Studie však byla poměrně malá a krátkého trvání, takže by její výsledky měly být ještě ověřeny, i tak ale představuje zajímavý příspěvek do debaty o místu depotních antipsychotik v léčbě schizofrenie (30).

Závěr

V současnosti máme k dispozici širokou nabídku dlouhodobě působících neboli depotních antipsychotik I. generace (flufenazin, flupentixol, haloperidol, zuklopentixol) i II. generace (aripiprazol, olanzapin, risperidon a paliperidon – ten je nově i k aplikaci jedenkrát za tři měsíce), což obohacuje naše možnosti v léčbě schizofrenie, případně jiných psychóz. I když některé údaje, pocházející především z randomizovaných kontrolovaných studií, nepotvrzují významné snížení počtu relapsů na depotní medikaci ve srovnání s perorální medikací, jeví se tato forma vhodná zejména u pacientů s kratším trváním onemocnění, jak i uvádějí současná doporučení Psychiatrické společnosti ČLS JEP a jak bylo prokázáno ve výše uvedené metaanalýze (27, 26). Ne vždy je ale těmto pacientům nabízena (18). Ani depotní medikace však sama o sobě nemůže vyřešit problém noncompliance, ale může v jeho řešení v podmínkách běžné klinické praxe napomoci. Naopak studie poměrně jasně ukazují, že není třeba se výrazně obávat nežádoucích účinků nebo dokonce rizika mortality, obojí je srovnatelné při užití perorální i depotní antipsychotické medikace.

Tato práce byla finančně podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) a projektu (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

LITERATURA

1. Afluditen, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
2. Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. CNS Spectrums 2013; 18: 58–68.
3. Fluanxol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
4. Ustohal L, Ustohal L. Přírůstek hmotnosti, obezita a schizofrenie. Čes a slov Psychiatr 2017; 113(1): 26–31.
5. Haloperidol Decanoat-Richter, Souhrn údajů o přípravku, 2013.

6. Cisordinol Depot, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
7. Risperdal Consta, Souhrn údajů o přípravku, 2015.
8. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Halanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013; 382: 951–962.

9. Xeplion, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
10. Trevicta, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
11. Zypadhera, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
12. Bushe CJ, Falk D, Anand E, Casillas M, Perrin E, Chhabra-Khanna R, Detke HC. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice. BMC Psychiatry 2015; 15: 65.

13. Miyamoto S, Fleischacker WW. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psych* 2017; 4: 117–126.
14. Abilify Maintena, Souhrn údajů o přípravku, 2016.
15. Češková E, Vrzalová M. Optimalizace farmakoterapie schizofrenní poruchy. *Psychiatr praxi* 2012; 13(4): 156–159.
16. Šilhán P, Kacířová I, Hýža M, Uřínová R, Češková E, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin léčiv v psychiatrii – možnosti a využití v praxi. *Psychiatr praxi* 2016; 17(1): 10–14.
17. Mayerová M, Turjap M, Ustohal L, Pivnička J, Češková E. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací olanzapinu a klopazinu. *Čes a slov Psychiatr* 2016; 112(4): 177–187.
18. Češková E. Postoje psychiatrů k depotní léčbě. *Psychiatr praxi* 2013; 14(3): 102–104.
19. Weiden PJ, Roma RS, Velligan DI, Alphas L, DiChiara M, Davidson B. The challenge of offering long-acting antipsychotic therapies: A preliminary discourse analysis of psychiatrist recommendations for injectable therapy to patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(6): 684–690.
20. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bezin J, Pariente A. Risk of discontinuation of antipsychotic long-acting injections vs. oral antipsychotics in real-life prescribing practice: a community-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135: 429–438.
21. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia – A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127: 83–92.
22. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: A meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40(1): 192–213.
23. Fagioli A, Rocca P, De Giorgi S, Spina E, Amodeo G, Amore M. Clinical trial methodology to assess the efficacy/effectiveness of long-acting antipsychotics: Randomized controlled trials vs naturalistic studies. *Psychiatry Res* 2017; 247: 257–264.
24. Příkryl R, Příkrylová Kučerová H. Jak číst výsledky klinických studií srovnávající dlouhodobě působící injekční a perorální antipsychotika v léčbě schizofrenie? *Čes a slov Psychiatr* 2014; 110(5): 259–263.
25. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res* 2017; 183: 10–21.
26. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res* 2016; 246: 750–755.
27. Češková E, Příkryl R, Pěč O. Schizofrenie u dospělých. In Raboch J, Uhlíková P, Kellerová P, Anders M, Šusta M (eds.). *Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. Praha: Psychiatrická společnost ČLS JEP 2014; s. 44–51.
28. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016; 176: 220–230.
29. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2016; 42(6): 1438–1445.
30. Pietrini F, Spadafora M, Tatini L, Talamba GA, Andrisano C, Boncompagni G, Manetti M, Ricca V, Ballerini A. LAI versus oral: A case-control study on subjective experience of antipsychotic maintenance treatment. *Eur Psychiatry* 2016; 37: 35–42.
31. Pečeňák J. Antipsychotiká. In Pečeňák J, Kořínková V (eds). *Psychofarmakologie*. Bratislava: Wolters Kluwer 2016; s. 249–357.

Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasti

Zdeněk Zadák, Alena Tichá, Radomír Hyšpler

Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Hořčík je významným faktorem v celé řadě metabolických reakcí, zejména při tvorbě energie, ve funkci mitochondrií, je součástí kofaktorů enzymů a moduluje funkci transportních pump a kanálů buněčné membrány. Deficit hořčíku je v populaci industriálně rozvinutých zemí velmi častý a pohybuje se kolem 33 % ve všech věkových skupinách mužů i žen. Diagnostika deplece hořčíku v organismu je složitá, vzhledem k tomu, že se tento iont vyskytuje v biologických systémech v několika frakcích, dále proto, že jeho maximum je obsaženo intracelulárně. Klinická symptomatologie hořčíkové deplece je velmi široká od minimálních obtíží až po život ohrožující arytmie. Správná suplementace hořčíku se řídí striktními pravidly, zejména pokud jde o cestu podání (perorální nebo parenterální).

Výskyt hypomagnezemie, zejména v industriálně rozvinutých zemích, je stále významný fenomén, který vyvolává značné medicínské problémy a je podceňován z klinického i preventivního hlediska.

Klíčová slova: hypomagnezemie, suplementace hořčíku, klinické projevy.

Magnesium supplementation: pharmacological mechanisms, routes of administration, and pitfalls

Magnesium is a significant factor in a whole range of metabolic reactions, particularly in energy production, in mitochondrial function, being a part of enzyme cofactors and modulating the function of transport pumps and cell membrane channels. Magnesium deficiency is very common in the population of industrialized countries, ranging around 33% in all male and female age groups. The diagnosis of magnesium depletion in the body is difficult, given that this ion is present in biological systems in several fractions and, furthermore, because its maximum is contained intracellularly. The clinical symptomatology of magnesium depletion is very broad, ranging from minimal complaints to life-threatening arrhythmias. Proper magnesium supplementation follows strict rules, particularly in terms of the route of administration (oral or parenteral).

The occurrence of hypomagnesaemia, mainly in industrialized countries, remains a major phenomenon causing substantial health problems, and is underrated from both the clinical and preventive viewpoint.

Key words: hypomagnesaemia, magnesium supplementation, clinical manifestations.

Úvod

Hořčík (magnézium) patří mezi nejrozšířenější prvky v zemské kůře a tím se zčásti vysvětluje jeho multifunkční postavení v živé přírodě. Hořčík je hlavním intracelulárním kationtem kovového charakteru, jeho koncentrace v cytosolu se pohybuje kolem hodnoty 0,5 mmol/l (na rozdíl od cytosolového volného ionizovaného vápníku, který činí pouze 0,0001 extracelulární koncentrace). Hořčík vykazuje jen velmi malý extracelulární koncentrační gradient ve srovnání s intracelulární koncentrací.

K lepšímu porozumění role hořčíku ve fyziologických dějích – vápník i hořčík jsou charakteristické malé kationty, které velmi pevně váží vodu. Vzhledem k vodnímu plášti, který je pevně vázán na povrch iontu, se jeví tato částice jako poměrně velká. Na rozdíl od vápníku vytváří hořčík vazby s neutrální dusíkovou skupinou, jako jsou aminoskupiny, a kromě toho se váže ke kyslíku speciálně v kyselých skupinách. Výsledkem je, že se hořčík váže na protein. Z toho důvodu se specifického stanovení hořčíku dosahuje obtížně.

Hořčík je významnou složkou ve velkém množství enzymatických reakcí, zejména ve funkci enzymů, jejichž je kofaktorem nebo substrátem. Hořčík vytváří pravidelně komplexy s fosfotransferázami a hydrolázami, jako jsou ATPázy, které mají centrální roli v energetickém metabolismu buňky. Hořčík zajišťuje mitochondriální integritu a v procesu vazby na buněčnou membránu moduluje funkci transportních pump a kanálů. Tímto způsobem ovlivňuje např. přenos cytosolové koncentrace vápníku a hořčíku intracelulárně. Obecně můžeme tvrdit, že hořčík má stabilizující

a ochranný účinek na membrány, který může být zprostředkován elektrickým nábojem a inhibicí fosfolipázy A2.

Fyziologické a patofyziologické role hořčíku

Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu

Hořčík je absorbován převážně v ileu a kolonu. Absorpce hořčíku z gastrointestinálního traktu má primárně pasivní charakter paracelulárního mechanismu. Děje se tak pomocí koncentračního spádu. Současně s tím existuje i mechanismus antiportu vyjádřený $2\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$. Existuje také mechanismus symportu vyjádřený vztahem $\text{Mg}^{2+} - 2\text{Cl}^-$.

Hormonální modulace transportu hořčíku

Klíčovými hormony v regulaci metabolismu hořčíku jsou parathormon, kalcitonin a vitamin D. Jejich účinky jsou velmi podobné účinku na hospodaření vápníkem. Parathormon také podobným způsobem uvolňuje hořčík z kostní hmoty a zvyšuje jeho absorpci v tenkém střevě. Mechanismus působení vitaminu D na absorpci hořčíku ze střeva je zprostředkován nezávislým aktivním transportním mechanismem. Poměrně málo dat je o účinku kalcitoninu na metabolismus hořčíku.

Aldosteron vykazuje poměrně malý efekt na vylučování hořčíku ledvinami. Inzulín zvyšuje intracelulární vstup Mg^{2+} , který má receptorový charakter a je závislý na dávce Mg. Téměř opačně než inzulín působí glukagon. S účinkem glukagonu je synergický účinek argininu a vazopresinu. Tento děj je zprostředkován funkcí adenylcyklázy a cAMP (1).

Významný je účinek alfa-1-adrenergických agonistů a beta-adrenergických agonistů na eflux Mg^{2+} v srdečních a jaterních buňkách. Hořčík se podílí na regulaci excitability CNS cestou inhibičního neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná). Touto cestou se Mg^{2+} uplatňuje jako ochranný faktor při neurotoxickém poškození a při potlačení nadhřaničního stresu (2).

Četné klinické studie ukazují, že pacienti trpící diabetem mellitem mají zvýšený výskyt hypomagnezemie a deficit hořčíku je prokazatelně svázán s výskytem a rychlostí rozvoje diabetických komplikací, zejména diabetickou retinopatií a diabetickou nefropatií. Hypomagnezemie těsně koreluje se stupněm a závažností hyperglykémie.

Z obecného pohledu však neexistuje zcela specifický hormon nebo endokrinní mechanismus, který by byl preferenční pro Mg, jak to pozorujeme u vápníku nebo sodíku.

Příjem a potřeba hořčíku

Důležitým zdrojem v potravě jsou ořechy, cereálie, listová zelenina a luštěniny. Velmi rozdílná však je biologická dostupnost hořčíku z uvedených potravin, protože současný exces fosfátů, vápníku a fytátů velmi snižuje absorpci hořčíku. Ostatní potraviny, jako maso, ryby, mléko a většina ovoce, jsou chudými zdroji hořčíku a postrádají vyšší biologickou dostupnost. Běžná pitná voda může krytí necelých 10 % denní potřeby hořčíku, přičemž jsou výrazné rozdíly v iontovém složení vody a obsahu hořčíku v různých geografických oblastech. Doporučená dietní dávka (RDA) pro hořčík je stanovena na 350 mg za den pro muže a 280 mg za den pro ženy (3). Potřeba hořčíku stoupá během těhotenství a laktace (355 mg/den). Současné dietní studie ukazují, že průměrný příjem hořčíku v industriálních zemích je často pod požadovanou hodnotou RDA (4).

Hodnocení rovnováhy hořčíku v organismu – obtíže a úskalí

V těle dospělého člověka je obsaženo 21–28 g (přibližně 1 mol) hořčíku. Z toho polovina je přítomna v měkkých tkáních a další polovina v kostech. Pouze 1 % celkového hořčíku je obsaženo v plazmě a v červených krvinkách. Z toho je zřejmé, že stanovení plazmatické koncentrace hořčíku není spolehlivým ukazatelem jeho rovnováhy, případně deficitu. V plazmě je hořčík obsažen ve třech frakcích. Je to:

1. ultrafiltrabilní ionizovaná frakce hořčíku (70–80 %),
2. vázaná v biologických komplexech (1–2 %),
3. neultrafiltrabilní frakce (20–30 %).

Referenční hodnoty pro celkovou koncentraci hořčíku v krvi jsou 0,65–1,05 mmol/l, pro ionizovanou frakci hořčíku 0,55–0,75 mmol/l. Pro celkový hořčík v erytrocytech docházíme k hodnotám 1,65–2,65 mmol/l. V současné době je pro klinické účely nejlépe využitelná hodnota ionizovaného hořčíku.

Poměrně komplikovaný je problém průkazu deficitu hořčíku. Vyplývá ze skutečnosti, že plazmatický hořčík tvoří pouze 1 % celkové jeho zásoby a většina tohoto minerálu je umístěna

intracelulárně. Z těchto důvodů se dává přednost stanovení koncentrace hořčíku v erytrocytech. Možností pro průkaz dlouhodobého deficitu hořčíku je stanovení hořčíku ve vlasech. Zde ovšem musí být poměrně velká opatrnost v interpretaci. Další možností hodnocení stavu hořčíku a jeho zásob je analýza moči. Podle našich vlastních zkušeností jsou jeho snížené hodnoty u významné části populace (deficit u 14 %, nedostatek u 42 %).

Vzhledem k problémům se správným sběrem moči za 24 hodin je lépe vztáhnout koncentraci hořčíku v moči na miligram kreatininu. Přes obtíže se spolehlivostí stanovení odpadu hořčíku za 24 hod. můžeme deficit předpokládat, pokud bude exkrece hořčíku do moči menší než 0,5 mmol/24 hod. Další problémy s hodnocením odpadu hořčíku do moči jsou způsobeny zejména zevními faktory. V první řadě dietou v době sběru moči. Daleko přesnější pro zhodnocení celkového deficitu hořčíku v organismu je intravenózní zátěžový test hořčíkem, který dá lepší informaci, je však z technického hlediska náročnější (5).

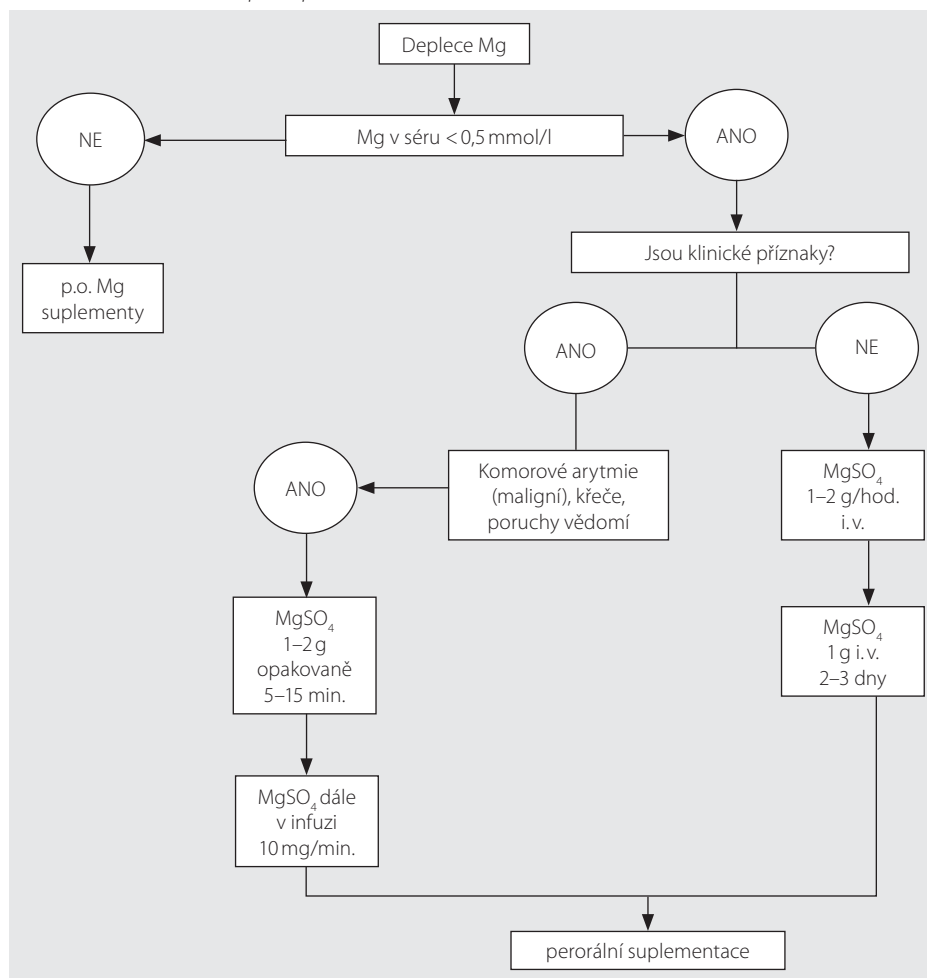
Další okolnosti, které musíme respektovat při stanovení hořčíku v plazmě, jsou následující:

1. Odběr krve musí být proveden bez zaškrcení u sedícího pacienta. Nedoporučuje se využít svalové pumpy ke zlepšení venózního odběru.
2. Změny pH a pokles tenze CO_2 zřetelně ovlivňuje rovnováhu hořčíku v séru. Z tohoto důvodu je důležitý anaerobní odběr s použitím Vacutaineru.
3. Nedoporučuje se používat k odběru heparin jako protisrážlivé činidlo, vzhledem k vazbě hořčíku na heparin.
4. Dáváme přednost stanovení ionizovaného hořčíku v plné krvi nebo v plazmě z venózní krve a musíme mít na zřeteli, že plazmatická koncentrace hořčíku reprezentuje pouze 1 % celkové zásoby hořčíku v těle.

Terapie hypomagnezemie

Léčba hypomagnezemie se zakládá na zjištění poklesu koncentrace hořčíku v plazmě pod 0,5 mmol/l, dále na sníženém odpadu hořčíku močí a závažnosti klinické a laboratorní symptomatologie. Hlavními klinickými příznaky jsou svalové křeče, závažné srdeční komorové arytmie, hypokalemie rezistentní na přívod draslíku, psychické deprese, neurologické příznaky (zejména parestázie), zvracení, zmatenost až kóma. Před účinnou suplementací hořčíku je třeba zhodnotit mož-

Obr. 1. Indikační schéma pro suplementaci hořčíku



nost iatrogenního vzniku (z léčiv je to např. podávání blokátorů protonové pumpy, thiazidů, cisplatiny, gentamycinu, cyklosporinu A). Indikační schéma pro suplementaci hořčíku demonstruje obr. 1.

Důležité poznámky k úpravě hypomagnezemie – pastí v suplementaci

- 1) Mírná asymptomatická hypomagnezemie je upravována dietními opatřeními a nutričními suplementy. Přitom je však nutné vzít v úvahu následující skutečnosti:
 - Mg se špatně vstřebává za přítomnosti potravin obsahujících volný tuk, se kterými jsou vytvářena nevstřebatelná mýdla (strava v zařízeních rychlého občerstvení).

- Hodnoty uvádějící obsah Mg v potravinách nemusí odpovídat biologické dostupnosti tohoto prvku pro organismus. Biologická dostupnost z některých potravin i při vysokém obsahu je nízká (ovlivnění přítomnosti hrubé vlákniny, fytátů, organických kyselin).
- V minerálních vodách je Mg dobře dostupné, pokud je ve formě uhličitanu, tam, kde je síran hořečnatý, je dostupnost z gastrointestinálního traktu nízká (má spíše mírný projímavý účinek).
- 2) Při akutní symptomatické hypomagnezemii (křeče, dysrytmie) je indikováno podání Mg výhradně paraterálně (6). Je nutné zajistit účinek hořčíku v minutách nebo desítkách minut. Úprava deplece Mg se při perorál-

ním podání (šumivé tablety, doplňky stravy) projeví až za relativně dlouhou dobu (desítky hodin nebo spíše dny). Mg ze střeva se vstřebává pomalu, je z portálního oběhu zadrženo v játrech a v systémovém oběhu (a tím ve svalech, mozku, myokardu) se objeví až se zpožděním. Nelze tak očekávat efekt perorálně podaných přípravků s hořčíkem pro akutní řešení svalových křečí nebo dysrytmií.

- 3) Při řešení akutních projevů hypomagnezemie intravenózní cestou se po překročení ledvinního prahu asi 50% podaného hořčíku vyloučí močí. Po parenterálním podání je hladina hořčíku již krátce po podání vyšší, než je očekávání, protože k rovnováze mezi extracelulární a intracelulární koncentrací Mg probíhá pomalu. Následně však dojde opět k poklesu hořčíku, který vyžaduje další suplementaci. Tato past může být klinicky významná v případech výrazné klinické symptomatologie z deficitu hořčíku při rozhodování o pokračování v infuzním podávání Mg (7).

Závěr

Hořčík je mimořádně důležitý prvek, jehož deficit má četné akutní i chronické symptomy. Důležitost hořčíku bývá v klinické medicíně podhodnocena. Některé komplikace z deficitu hořčíku mají výrazné chronické i akutní důsledky (vznik maligních arytmií, případně současně s hypokalemií rezistentní na léčbu). To má zásadní význam pro osud nemocného. Málo jsou doceněny interakce s léčivými a mnohdy je nesprávně interpretován údaj o obsahu hořčíku v potravinách ve vztahu k jeho biologické dostupnosti. Podobně je málo využívána znalost vyhodnocení laboratorních nálezů, zejména význam plazmatických koncentrací hořčíku, stanovení ionizovaného Mg^{2+} , odpadu Mg do moči a zátěžového testu k objektivizaci významné deplece hořčíku intracelulárně.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

LITERATURA

1. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000; 294: 1–26.
2. Seelig MS. Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (A Review). J Am Coll Nutr 1994; 13(5): 429–446.

3. National Research Council (US). Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC:National Academy Press, 1989.
4. USDA. Continuing survey of food intake by individuals 1989 and 1990, USDA Public Use Data Tape. Washington, DC:USDA, 1990.
5. Cohen I, Laor A. Correlation between bone magnesium

- concentration and magnesium retention in the intravenous magnesium load test. Magnes Res 1990; 3: 271–274.
6. Fairley J, Glassford NJ, Zhang L, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. J Crit Care 2015; 30: 1349–1358.
7. Ayuk J, Gittoes NJL. Treatment of Hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2014; 63(4): 691–695.

Antiresorpčné látky a osteonekróza čeľustí z pohľadu stomatológie

Peter Plachý, Katarína Sobolíková, Peter Stanko

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Onkologického ústavu svätej Alžbety, s. r. o., Bratislava

Bisfosfonáty (ďalej BF) patria do skupiny antiresorpčných látok. Inhibujú diferenciáciu osteoklastov a ich zrenie, redukovávajú resorpciu kostí. Indikované sú hlavne pri myeloma multiplex, m. Paget, pri kostných metastázach pri Ca prostaty, prsníka, obličiek a pod., a pri osteoporóze. Ich negatívom je, že niekedy vyvolávajú osteonekrózu čeľustí, Americkou asociáciou pre oromaxilofaciálnu chirurgiu pomenovanú ako BRONJ – bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws resp. MRONJ – medication related osteonecrosis of the jaws. Incidencia osteonekrózy pri p. o. užívaní BF je 1 percento a menej, pri užívaní i. v. 1 až 10 percent.

Liečba už vzniknutej BRONJ/MRONJ je komplikovaná a zdĺhavá. Dôležitá je preto prevencia jej vzniku sanovaním zubov a ústnej dutiny už pred začatím liečby BF. Nutná je úzka spolupráca ošetrojúceho lekára, ktorý antiresorpčné lieky ordinuje, so zubným lekárom. Veľmi pozitívne je, ak farmaceut pri vydávaní lieku upozorní pacienta na nutnosť konzultácie u zubného lekára.

Kľúčové slová: bisfosfonáty, BRONJ, MRONJ, osteonekróza čeľustí.

Antiresorptive substances and osteonecrosis of the jaws from point of view of stomatology

Significant group of antiresorptive substances are bisphosphonates (abbr. BP). They inhibit differentiation and maturation of osteoclasts, decrease bone resorption. Main indications of the BP are multiple myeloma, Paget's disease, bone metastases by cancer of prostata, breast cancer, kidney malignancies etc. and by osteoporosis. As negative effect of the BP reveals development of jaw osteonecrosis in some cases, by the American Association for Oromaxillofacial Surgery named BRONJ – bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws or MRONJ – medication related osteonecrosis of the jaws respectively. Incidence of the osteonecrosis by oral use of the BP is above 1 percent or less, by intravenous application ranges from 1 to 10 percents.

Therapy of the developed BRONJ/MRONJ is complicated and long lasting. Therefore the prevention is preferred by sanitation of teeth and the oral cavity before start of the BP treatment. Close cooperation is required within the general physician who prescribes the antiresorptive substances and the dentist.

Very positive is when the announcement of the need of consultation with the dentist of the patient is made by the pharmacist.

Key words: bisphosphonates, BRONJ, MRONJ, osteonecrosis of the jaws.

Úvod

O problematike antiresorpčných látok, ktorých veľkou skupinou sú bisfosfonáty (BP), bolo v posledných rokoch napísaných veľké množstvo prác. Veľký záujem o BP sa začal hlavne po roku 2003, keď bola prvýkrát referovaná osteonekróza čeľustí v súvislosti s terapiou bisfosfonátmi (1).

Bisfosfonáty sú antiresorpčné látky, ktoré inhibujú diferenciáciu a zrenie osteoklastov, čo vedie k ich dysfunkcii. Navyše BP navodzujú apoptózu osteoklastov a tým redukovávajú resorpciu kostí. Zároveň vzniká zvýšenie proliferácie osteoblastov, čo môže mať aj anabolický efekt (2).

Fahim Vohra a spolupracovníci (3) udávajú, že vzniká redukcia obnovy kostného tkaniva, redukcia remodelácie.

Afinita fosfonátov ku kostiam bola pozorovaná už v 19. storočí. Objavila sa totiž choroba z povolania u robotníkov v zápalkárni v rokoch 1838 až 1906 (4, 5). Pri výrobe zápalek bol vtedy

hlavnou zložkou biely fosfor. Mnohí robotníci trpeli na opuchy až nekrózy v oblasti čelustí. Táto nekróza čelustí bola už vtedy označovaná ako fosforová nekróza. Mechanizmus vzniku osteopatológie však nebol dodnes celkom objasnený.

Bisfosfonáty sú analógy pyrofosfátov (17), ktoré sa viažu na hydroxyapatit kostí. Prvou generáciou BP boli nedusíkaté napr. clodronát, druhou generáciou – alendronat a 3. generáciou – risendronat, čo sú dusíkaté BP tzv. aminobisfosfonáty (6).

Hlavné indikácie liečby bisfosfonátmi sú: myeloma multiplex, morbus Paget, kostné metastázy pri Ca prostaty, Ca obličkových buniek, Ca prsníka a osteoporóza (6). Spôsobujú inhibíciu resorpcie kostí, čím znižujú riziko fraktúr, znižujú odbúravanie kostného tkaniva osteoklastami a tým inhibujú aj rast osteomastáz a výrazne tlmia bolesť postihnutej kosti osteoporózou alebo metastázami. Najčastejšie je to bolesť chrčtice.

Pri indikácii bisfosfonátov, napr. kys. risedronovej pri osteoporóze, sa vychádza z poznatku, že po dvoch rokoch užívania sa znížilo riziko nových vertebrálnych fraktúr o 61 % (8). Iní autori uvádzajú redukciu fraktúr stavcov o 71 %, bedra o 41 % a iných zlomenín o 25 % pri užívaní kys. zoledronovej (6). Antiresorpčné medikamenty zvyšujú denzitu kostí (9, 18).

Zaujímavý účinok bisfosfonátov je aj zlepšenie prihojenia endoprotéz, napr. bedrového alebo kolenného kĺbu, keďže inhibujú resorpciu kostí (2). Udáva sa aj zníženie incidencie postmenopauzálného Ca prsníka u žien, ktoré užívajú bisfosfonáty (7).

Prečo sa stomatológovia obávajú bisfosfonátov a iných antiresorpčných látok?

Je to hrozba vzniku osteonekrózy čelustí.

Bisfosfonátmi podmienená osteonekróza čelustí bola prvýkrát opísaná v r. 2003 Robertom Marxom (1). Americkou asociáciou pre oromaxilárnu chirurgiu bola pomenovaná ako tzv. BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws), neskoršie bola premenovaná na MRONJ, teda medikamentmi podmienená (asociovaná) osteonekróza čelustí. Vznikla totiž podobná reakcia v oblasti čelustí aj na inú skupinu antiresorpčných liekov, ktoré nepatria do skupiny BP. Je to reakcia na

denosumab opísaná v r. 2010. Denosumab je monoklonálna protilátka znižujúca tvorbu a činnosť osteoklastov (9).

Americká akadémia pre orálnu a maxilofaciálnu chirurgiu (AAOMS) určila, kedy môžeme osteonekrózu čelustí označiť za BRONJ resp. MRONJ (9, 10).

Je to vtedy, ak známky osteonekrózy trvajú dlhšie ako 8 týždňov a súvisia s užívaním BP, teda pacient užíva alebo užíval BP resp. denosumab, pričom sa nepodrobil rádioterapii hlavy a krku.

Mechanizmus vzniku BRONJ nie je dodnes celkom známy, mnohí autori hovoria o avaskulárnej osteonekróze, pretože kosť sa stáva menej vaskularizovaná a navyše viazne remodelácia kostí. Výskyt osteonekrózy na mandibule je cca 60 % a na maxile cca 40 %.

Riziko vzniku osteonekrózy je značne podmienené dávkou medikamentu, dĺžkou a formou podávania.

Vyššie riziko vzniku BRONJ sa predpokladá pri i. v. podávaní, pretože koncentrácia v kosti sa dosahuje rýchlejšie. Táto forma sa preferuje pri liečbe m. Paget, mnohočetnom myelóme, pri metastázach do kostí pri Ca prostaty a pod. Pri týchto diagnózach sa podávajú vysoké dávky BP, preto aj riziko vzniku osteonekrózy je vysoké, až 10 %.

Pri terapii osteoporózy sa preferuje hlavne p. o. podávanie BP a aj dávky sú v porovnaní s vyššie uvedenými diagnózami nižšie, takže riziko vzniku BRONJ sa hodnotí ako nízke, menej ako 1 %.

Za nízke riziko vzniku medikamentózne podmienenej osteonekrózy pokladajú niektorí autori aj i. v. terapiu, ak sú BP podávané 1x ročne (napr. zoledronát). Aj s. c. podávanie denosumabu 2x ročne sa pokladá za nízkorizikové (4). Počet pacientov, ktorí užívajú BP, rastie, sú ich milióny, takže aj keď v percentuálnom vyjadrení na osteonekrózu trpí pri i. v. terapii 1 až 10 % a pri p. o. terapii menej ako 1 %, v absolútnych číslach sú to obrovské počty ľudí. Preto užívanie bisfosfonátov musí byť stále pod drobnohľadom.

Prečo vzniká BRONJ resp. MRONJ práve na čelustiach?

Čeluste sú cez dutinu ústnu v priamom styku s vonkajšími podnetmi. Poranenie sliznice dutiny ústnej a rôzne dekubity sú pomerne časté. Cez

menšie či väčšie defekty sliznice po poraneniach alebo po chirurgických zákrokoch vznikne infekcia a keďže je znížená vaskularizácia, zhoršuje sa aj lokálna obranyschopnosť, následkom čoho je chronicky prebiehajúci zápal, z ktorého sa vyvinie až osteonekróza.

V oblasti endoprotéz (kolenný kĺb, bedrový kĺb) pôsobia BP priaznivo na prihojenie, tam osteonekróza nevzniká, lebo ide o uzavreté prostredie.

Prečo sa stomatológovia obávajú osteonekrózy vyvolanej vplyvom BP?

Už vzniknutá osteonekróza sa veľmi komplikovane lieči, je diskutabilné, či sa dá vôbec vyliečiť. Navyše, koncentrácia BP v kostiach ostáva metabolicky nezmenená aj desaťročia po vysadení, najmenej však 2 roky. Takže aj mnohmesačné terapeutické úsilie je často neúspešné.

Prejavy postupne sa vyvíjajúcej BRONJ, MRONJ

1. Nehojenie sa defektu po chirurgickom zákroku v dutine ústnej, napr. po extrakcii zubu, po traume sliznice dutiny ústnej, alebo následkom gingivitídy, periodontitídy, periimplantitídy, po dekubite od protézy a pod.
2. Následne vznikne zápalová infiltrácia, skalená až purulentná secernácia rany.
3. Pristúpi vznik sekvestrov a ich postupné odlučovanie.
4. Nastúpi bolesť, najprv slabá tupá, neskoršie stála, intenzívna.
5. Pristúpi foetor ex ore, ktorý je pre pacienta veľmi traumatizujúci.
6. Patologické ložisko sa postupne rozširuje, vznikajú mnohopočetné fistuly.
7. Prakticky vzniká obraz osteomyelitídy.

Liečenie vzniknutej osteonekrózy

1. Antibiotiká, najčastejšie amoxicilín, klindamycin, metronidazol, chinolóny. Dávkovanie je spravidla – amoxicilín s kys. klavulanovou v dávke 3x 1 gr. denne per os, resp. v infúzii 1,2 gr. 3x denne, klindamycin 300 mg 3x denne per os resp. 600 mg 2 až 4x denne v infúzii. Pre prítomnosť anaerobných baktérií je vhodné podávať tieto antibiotiká v kombinácii s metronidazolom v dávke

250 mg per os resp. 500 mg 2 až 3x denne v infúzi. Dĺžka podávania metronidazolu i. v. je maximálne 10 dní pre možnosť vzniku periférnych a centrálnych neuropatií. Počas užívania nesmie pacient požívať alkohol. Možnosť požívať alkohol až 48 hod. po vysadení. Pri závažných stavoch sa podáva aj ciprofloxacín.

Pri dávkovaní antibiotík treba zohľadniť celkový zdravotný stav pacienta (pečeň, obličky) a vek pre možnosť vzniku horšej znášanlivosti a komplikácií. Napr. pri dlhodobom podávaní klindamicínu ale aj iných antibiotík sú prípady pseudomembranóznej kolitídy. Určite treba ordinovať počas užívania antibiotík aj probiotiká.

Je výhodné ordinovať antibiotiká podľa citlivosti. Najčastejšie boli z osteonekrotických ložísk vykultivované *actinomyces*, *moraxela*, *eikenela* (6).

2. Dokonalá exkochleácia ložiska, odstránenie sekvestrov, výplach.
3. Uvoľnenie okolitých mäkkých tkanív, vytvorenie mukoperiostálneho laloku, resp. laloku z mäkkých tkanív, sutura natesno, bez ťahu. Často býva problém získať dostatočne voľný lalok z mäkkých tkanív práve pre rozsiahle zápalové ložisko.
4. Výplachy dutiny ústnej antiseptickými roztokmi.

Proces liečby je zdĺhavý a vyhojenie je neisté. Terapia osteonekrózy sa samozrejme robí po vysadení bisfosfonátov.

Keďže je liečba často neúspešná, používajú sa mnohé metódy, ktoré by mohli byť účinné. Luigi Cella a kol. referovali o použití kmeňových buniek u jednej pacientky s BRONJ po zlyhaní bežnej terapie (11).

Použili vlastnú kostnú dreň pacientky z lopaty bedrovej kosti zahustenú centrifugovaním, plus vlastnú plazmu obohatenú o trombocyty. Po dokonalej chirurgickej toalete osteonekrotickej oblasti aplikovali suspenziu pomocou spongostanu do rany a sutovali. Ako udávajú, osteonekróza sa postupne zhojila.

Ak uvážime komplikovanú terapiu BRONJ resp. MRONJ, hlavnou úlohou je tomuto stavu predchádzať. Dosiahnuť to možno hlavne tak, že pred každým naordinovaním antiresorpčnej terapie je nutné chrup sanovať a upraviť hygienu dutiny ústnej. Je potrebná úzka spolupráca

stomatológa so špecialistom, ktorý indikuje antiresorpčnú liečbu (4, 5).

Ak je chirurgický výkon (extrakcia zuba a pod.) nutný aj počas liečby bisfosfonátmi, je treba zohľadňovať stupeň rizikovosti vzniku BRONJ. Najnižšie riziko je u pacientov s osteoporózou s perorálnou terapiou BP. Niektorí autori udávajú nízke riziko aj pri terapii denosumom s.c. 60 mg 2x ročne. Stredné riziko sa udáva u pacientov s osteoporózou pri i. v. terapii BP 2x ročne. Pričom najmenej pol roka pred chirurgickým výkonom je potrebné terapiu BP vysadiť. Vysoké riziko vzniku osteonekrózy sa udáva u pacientov s tumorom, napr. pri i. v. terapii zoledronátom 4 mg každé 3 týždne. Pri týchto dávkach je už koncentrácia BP v kosti vysoká a chirurgické výkony v dutine ústnej sa robia len v nevyhnutných prípadoch.

U každej skupiny sa rizikovosť zvyšuje, ak pacient užíva kortikoidy, chemoterapeutiká a imunosupresíva. Ak pacient užíva kortikoidy, treba ich spravidla vysadiť 3 mesiace pred chirurgickým výkonom (9). Rizikovosť zvyšuje aj diabetes mellitus.

Špecifický postoj v súvislosti s terapiou BP je pri dentálnej implantácii. Vznikol konsenzus, že ak sú BP podávané i. v., dentálna implantácia je kontraindikovaná (5). Ide hlavne o pacientov s dg. malígnych tumorov, pri ktorých sú dávky BP vysoké. Ak ide o pacientov s osteoporózou, u ktorých sú i. v. dávky BP nízke a liečba je minimálne pol roka pred implantáciou prerušená, nemusí byť nevyhnutne dentálny implantát kontraindikovaný (12, 13).

Veľmi dôležitá je prevencia vzniku osteonekrózy. Pri liečbe antiresorpčnými medikamentmi (BP, denosumab) je hlavné pravidlo, že s liečbou sa má začať až po sanovaní chrupu, vrátane profesionálnej hygieny dutiny ústnej, chirurgickej liečby a protetickej rekonštrukcie. U pacientov s osteoporózou sa toto pravidlo dá celkom ľahko dodržať, ak jednotliví špecialisti spolupracujú. Pri malígnych stavoch môže byť málo času, ale určite by sa mali ešte pred začiatkom liečby BP extrahovať zuby.

Veľmi citlivo by sa malo postupovať pri podávaní BP mladým ľuďom, ktorí majú väčšinou ešte mnoho zubov, takže riziko vzniku BRONJ resp. MRONJ aj so všetkými komplikáciami s tým spojenými je veľmi vysoké. Pri osteoporóze treba zvážiť inú terapiu, bez BP. Pri malígnych stavoch je potrebné extrahovať zuby pred podaním BP.

Ako postupovať so stomatologickým ošetrením u ľudí, ktorí už užívajú bisfosfonáty?

- Je nutné dodržiavať brilantnú hygienu dutiny ústnej.
- Zahľadiť všetky ostré hrany zubov a zubných náhrad, zabezpečiť, aby zubné náhrady netlačili a nespôsobovali slizničné poranenia (dekubity).
- Snažíme sa zuby neextrahovať.
- Ošetrujeme zuby endodonticky, aj keby sme inak indikovali extrakciu.
- Ak nie je už endodoncia možná, radšej necháme zubné kanáliky otvorené s pravidelným prečisťovaním.
- Extrahujeme len vtedy, keď sú radixy už značne uvoľnené a keď je odstup od poslednej dávky BP 1 rok resp. minimálne 3 mesiace.
- Po extrakcii a inom chirurgickom zákroku je nutné prekrytie rany lalokom z mäkkých tkanív, natesno, bez ťahu (9).
- Antibiotická clona je vždy nutná. Najčastejšie je ordinovaný amoxicilin alebo klindamicín, ciprofloxacín a metronidazol.

Záverom

Treba si uvedomiť, že liečenie už vzniknutej osteonekrózy (BRONJ, MRONJ) nie je vždy úspešné. Pred plánovanou liečbou BP je nutné sanovať chrup, vrátane extrakcií a iných chirurgických zákrokov. Je nutná konzultácia zubného lekára s ošetrojúcim lekárom. Ošetrojúci lekár (osteológ, reumatológ, onkológ) by mal konzultovať so zubným lekárom, ak chce naordinovať bisfosfonáty alebo denosumab. Pri chirurgických zákrokoch je vždy nutné podávať antibiotiká a rany prekryť mukoperiostálnym lalokom, resp. mäkkými tkanivami s tesnou sutúrou bez ťahu. Keďže zákrok je náročnejší, mal by ho robiť zubný lekár s chirurgickým certifikátom. Vždy hrozia komplikácie.

Ak sú podávané bisfosfonáty z dôvodu karcinómu, ide o vysoké riziko vzniku osteonekrózy, preto sú kontraindikované všetky plánované chirurgické zákroky a vykonávajú sa len nevyhnutné výkony. Pacient musí byť podrobne poučený a informovaný o všetkých rizikách spojených s užívaním antiresorpčných medikamentov. Veľmi dôležitú úlohu zohrávajú aj farmaceuti, ktorí pri vydávaní daného lieku upozornia na možné komplikácie a usmernia pacienta ku konzultácii so zubným lekárom, ak tak ešte neurobil.

LITERATÚRA

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) Induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J of Oral and der Maxillofacial Surgeons*. 2003; 61(9): 1115–1117.
2. Skripitz R, Kurth A, Roth A. Medikamentöse Verbesserung der Implantateinheilung. *Der Orthopäde* 2015; 9(44): 703–709.
3. Vohra F, Mohammad Qasim Al-Rifaiy, Amas K, Javed F: Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants osteoporotic conditions: Lessons from animal studies. *Archives oral biology*. 2014; 59: 912–920.
4. Borm JM, Moser S, Demerau G, Stadlinger B, Grätz K W, Jacobsen Ch. Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatschr Zahnmed*. 2013; 123: 11.
5. Koy S, Schubert M, Koy J, Ney M, Lauer G, Sabatowski R. Bisphosphonat – assoziierte Kiefernekrosen. *Schmerz* 2015; 29: 171–178.
6. Pasoff M. C-Terminal Cross-Linking Telopeptide as a Serologic Marker for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Review of 2 Cases *J. Can Dent Assoc* 2013; 79: d51.
7. Ruckhäberle E. Orale Bisphosphonate senken möglicherweise die Inzidenz von postmenopausalen Korpuskarzinomen. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 759–760.
8. Farahmand P, Spiegel R, Ringe JD. Männliche Osteoporose. *Z Rheumatologie* 2016; 75: 459–465.
9. Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, Brundtner Ch, Svejda Ch, Gasser RW, Santler G. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ), Wien. *Med Wochenschr* 2016; 166: 68–74.
10. Pichardo Sarina EC, Richar van Merkesteyn. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral and maxillofacial surgery* 2013; 116(3) Sept.
11. Cella L, Appici A, Arbasi M, et al: Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head and Face Medicine* 2011; 7: 16.
12. Matsuo A, Hamada H, Takahashi H, Okomoto A, Kaise H, Chikazu D. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of the jaw in breast cancer patients. *Odontology, The Society of the Nippon Dental University* 2015.
13. Sibert T, Jurkovic R, Stalelova D, Strecha J. Immediate implant placement in a patient with osteoporosis undergoing bisphosphonate therapy: 1-year Preliminary prospective study. *J Oral Implantol*, July 1, 2015; 41(Spec No): 360–365.
14. Holzinger D, Seeman R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzi A. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1937. e1–1937. e8.
15. Walter Ch, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz K A. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *International Journal of Implant Dentistry* 2016; 2: 9.
16. Mattheos N, Caldwell P, Petcu E B, Ivanovski S. Dental Implant Placement with Bone Augmentation in a Patient Who Received Intravenous Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis. *J Can Dent Assoc* 2013; 79: d2.
17. Orris I R, Key M L, Arnett TR. Bisphosphonates inhibit osteoblast growth and bone formation. Department of Anatomy and Biology, University College London.
18. Kaušitz J, Ondruš D, a kol. Všeobecná onkológia, SOLEN s. r. o., Bratislava 2017; 1. vydanie, s. 510–514.

Intratekální podání léčiv u onkologického pacienta s refrakterní bolestí

Jana Gregorová^{1, 2, 3}, Petra Holečková^{4, 5}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav farmakologie 2. lékařská fakulta UK, Praha

⁴Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵1. lékařská fakulta UK, Praha

U onkologického 69letého pacienta s diagnózou karcinomu rektosigmatu po úspěšné konzervativní léčbě spondylitidy byla řešena progresse bolestí, které ho významně limitovaly nejen v běžných denních činnostech, ale také mu znemožňovaly ulehnutí do postele a spánek vleže. Účinek systémové aplikace vysokých dávek opioidů, doplněných nesteroidními antiflogistiky a adjuvantní medikací nebyl dostatečný.

Klíčová slova: opioidy, refrakterní bolest, epidurální, intratekální podání léčiv, onkologický pacient.

Intrathecal drug administration in cancer patient with refractory pain

An oncological 69-year-old patient with a diagnosis of rectosigma carcinoma after successful conservative treatment of spondylitis was treated with progression of pain that significantly restricted him not only in usual daily activities, but mainly prevented him from lying down. The effect of systemic administration of high doses of opioids, supplemented with non-steroidal anti-inflammatory and co-analgesics, was not sufficient.

Key words: opioids, refractory pain, epidural, intrathecal drug delivery, cancer patient.

Úvod

Management chronické bolesti je založený na systémovém podávání neopioidních analgetik, slabých a silných opioidů a adjuvantní medikace podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) (1). Schematicky je toto doporučení zobrazeno jako třístupňový analgetický žebříček, což v praxi znamená, že se volí analgetická léčba podle jednotlivých kroků, do další úrovně se postupuje při vyčerpání možností předchozího stupně a ve výjimečných případech silné bolesti lze přejít rovnou k léčbě silnými opioidy. Většinu případů chronické nádorové bolesti lze takto dobře zvládnout, přesto jsou pacienti,

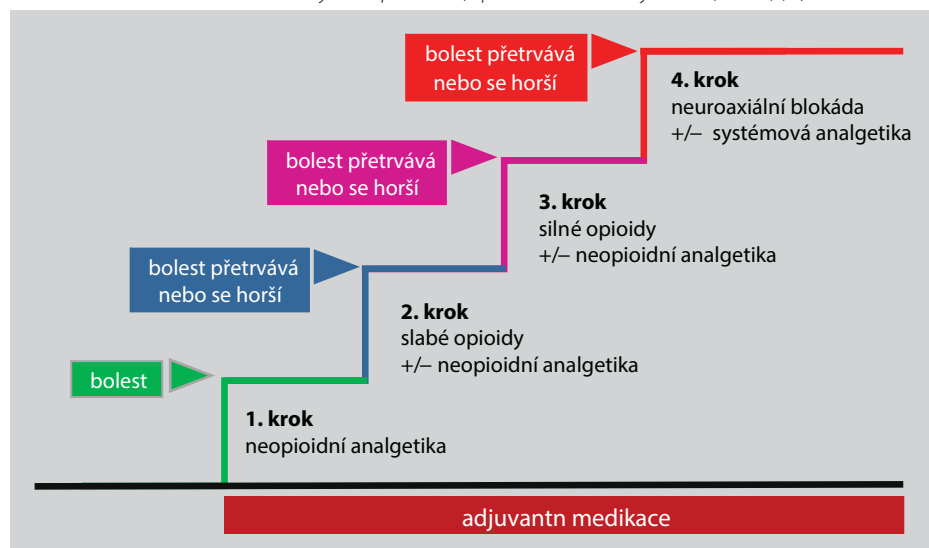
jejichž bolest není i při aplikaci těchto doporučení adekvátně kompenzována a kteří trpí na konci života nezvladatelnou – refrakterní bolestí (2, 3). Epidurální (ED) nebo intratekální (IT) podání analgetik – opioidů a/nebo lokálních anestetik (neuroaxiální blokáda) je v této situaci jedním z možných řešení a představuje pomyslnou čtvrtou příčku analgetického žebříčku (obrázek 1) (2, 3).

Nervová tkáň je od krve oddělena dvěma bariérami, které ztěžují nebo brání průniku řady látek a léčiv do centrální nervové soustavy (CNS). První – hematoencefalická bariéra – odděluje krev protékající mozkovými kapilárami od mozkové tkáně, druhá – hematolymphatická – od-

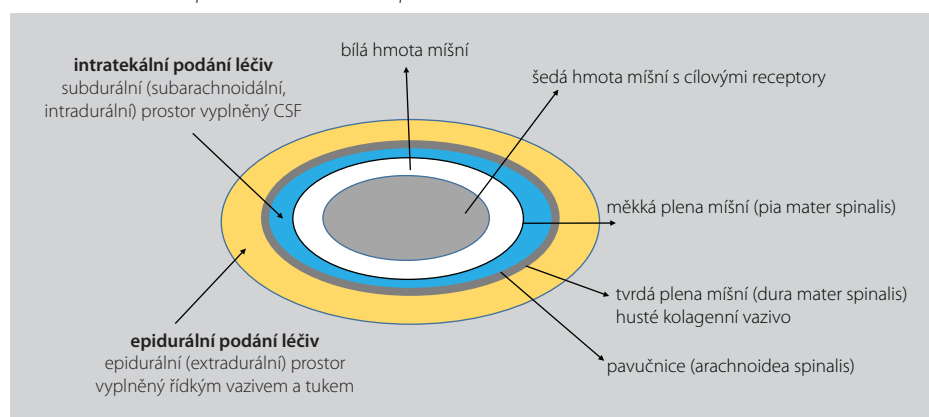
děluje krev od cerebrospinálního moku (CSF) (4). Výše zmíněné bariéry nepředstavují pro léčiva překážku v případě, že jsou podána přímo do ED nebo IT prostoru (obrázek 2). V míšních strukturních tak lze dosáhnout vysokých koncentrací léčiv při aplikaci nesrovnatelně menších dávek, než jakých je třeba při systémovém podání. Tabulka 1 uvádí ekvivalenční dávky opioidů podle způsobu jejich podání (5, 6).

Po aplikaci do ED prostoru lokální anestetika blokují spinální nervový kořen, zatímco opioidy musí difundovat přes tvrdou plenu míšní (dura mater spinalis) a pavučnici (arachnoidea spinalis) do CSF. Při IT podání je léčivo aplikováno přímo do CSF.

Obr. 1. Místo neuroaxiální blokady v terapii bolesti, zpracováno dle Smyth et al., 2014 (2, 3)



Obr. 2. Schéma – epidurální a intratekální podání léčiv



Tab. 1. Ekvianalgetické dávky opioidů podle způsobu podání, zpracováno dle Zech et al., 1995 (5)

Opioid	Způsob podání			
	Perorální	Parenterální	Epidurální	Intratekální
morfin	300	200	10	1
hydromorfon	60	20	2	0,2
fentanyl	-	1	0,1	0,01
sufentanil	-	0,1	0,01	0,001

Hydromorfon je v ČR k dispozici pouze v lékové formě, která umožňuje perorální podání.

Tab. 2. Lipofilita u vybraných opioidů, zpracováno dle Deer et al., 2012 (5)

Opioid	Rozdělovací koeficient: oktanol/voda při pH 7,4
morfin sulfát	1,42
hydromorfon hydrochlorid	1,23
sufentanil citrát	1 788
fentanyl citrát	813

Opioidy a většina dalších léčiv, kromě lokálních anestetik, dále pronikají z CSF přes měkkou plenu míšní (pia mater spinalis) a bílou míšň hmotu do šedé hmoty, kde jsou jejich cílové receptory. Pia mater je tvořena jednou vrstvou buněk bez mezibuněčných spojů a je velmi propustná pro IT podávaná léčiva. Bílá hmota, která se skládá z axonů neuronů obklopených myelinem, je hydrofobní,

naopak šedá hmota chudá na myelin je více hydrofilní.

Vzhledem k tomu, že v kazuistice je léčivo podáváno IT, v článku se dále věnujeme tomuto podání detailněji. Většina současných poznatků k IT podávaným léčivům je odvozena z literatury o spinální anestezii, proto nejsou tato data plně aplikovatelná na případy, kdy je léčivo podáváno IT dlouhodobě v indikaci chronické bolesti.

Farmakokinetika IT podávaných léčiv

Kinetika léčiv podávaných IT je ovlivněna jejich fyzikálně-chemickými vlastnostmi, hlavně mírou jejich lipofility, dynamikou toku CSF a způsobem aplikace léčiva do IT prostoru.

Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv

Čím je lipofilita léčiva vyšší, tím je jeho průnik do CNS snadnější. Tabulka 2 ukazuje u vybraných opioidů míru lipofility, která je tím větší, čím je větší rozdělovací koeficient: oktanol/voda. Lipofilita léčiva ovlivňuje dobu, po kterou léčivo setrvává v CSF. Mezi vysoce lipofilní léčiva patří jednoznačně lokální anestetika, opioidy můžeme rozdělit na dvě skupiny – hydrofobní a hydrofilní. Hydrofobní opioidy – fentanyl, sufentanil snadno difundují z IT prostoru přes duru mater do epidurálního tuku, což znamená, že rychle unikají ven z CSF a jejich účinek je tak krátký. Naopak hydrofilní opioidy – morfin, hydromorfon zůstávají v CSF déle a ve větší míře než hydrofobní opioidy penetrují do šedé hmoty dorzálních rohů míchy. Lipofilita léčiva také ovlivňuje míru rozptýlení léčiva v CSF. Fentanyl, velmi lipofilní léčivo, je po podání více soustředěn v oblasti kolem hrotu katétru, zatímco morfin, který má hydrofilní charakter, je více rozptýlen v CSF (5).

Clearance morfinu, hydromorfonu, fentanylu z CNS je dána jednoduchou difúzí do plazmy, léčivo je potom metabolizováno a vyloučeno tak, jako je tomu při systémovém podání (5).

Dynamika toku CSF

Na kinetiku léčiv v IT prostoru má vliv také denní obměna CSF. Celkový objem CSF je asi 150 ml, za den se ho vytvoří kolem 450 ml, což znamená, že se 3krát denně obmění. V komorovém systému mozku je ho z celkového množství zhruba 20 % a v subarachnoidálním prostoru mozku i míchy 80 %. Zastaralý a zjednodušující koncept, že po podání léčiva do CSF bude léčivo transportováno proudem CSF a rozptýleno v celém subarachnoidálním prostoru a dosáhne specifických receptorů v míše a mozku, je překonaný (5). Záznamy z magnetické rezonance neprokázaly existenci jednosměrného velkého průtoku CSF, ale ukázaly, že se CSF pohybuje tam a zpět. Tato oscilace je výraznější v cervikální oblasti než v lumbální. Hlavním „motorem“, odpovědným za pulzace CSF a za rozptýlení IT podaných léčiv, je srdce. Dále se ukázalo, že při

pomalé IT aplikaci léčiva je jeho distribuce v CSF a průnik do míchy omezen na několik centimetrů kolem špičky katétru (5).

Způsob aplikace léčiva do IT prostoru

Jako nesprávný se ukazuje i předpoklad, že při stejné denní dávce léčiva je terapeutický efekt nižší, pokud je aplikován roztok s vyšší koncentrací pomaleji, než v případě, že je aplikován roztok s nižší koncentrací rychleji. Tento předpoklad byl založen na řadě neoficiálních a většinou nepublikovaných pozorování, které jsou v rozporu s dvěma nedávno zveřejněnými randomizovanými kontrolovanými studiemi (6, 7, 8).

Kazuistika

Anamnéza 69letého pacienta začíná v roce 2007, kdy mu byl diagnostikován karcinom rektosigmoidu, poté podstoupil resekci a adjuvantní chemoterapii s dosažením kompletní remise. V roce 2010 byla nalezena solitární metastáza v pravé plicí s následující lobektomií a chemoterapií, která byla ukončena v červnu 2011, výsledkem byla opět kompletní remise. V červenci 2014 se objevily mnohočetné metastázy do plic a lokální recidiva v anastomóze se suspekci na usuraci sacra. Pacient byl indikován k radioterapii na oblast recidivy tumoru s konkomitantní chemoterapií. Paliativní chemoterapie byla podávána až do ledna 2015. V únoru 2015 pacient přichází s bolestí v oblasti pánve, do té doby chronickou bolest neměl. Provedená magnetická rezonance zjistila dehiscenci anastomózy, proto byla v březnu 2015 zavedena kolostomie. Při CT vyšetření v dubnu 2015 byla nalezena progresse počtu i velikosti ložisek v plicích a nově drobná ložiska neměřitelné denzity v játrech.

Od února 2015 byla pacientovi ambulantně ošetřujícím onkologem nastavována analgetická medikace. Od května 2015 dochází k progresi bolestí. Poté následují tři hospitalizace na oddělení onkologie, jejichž důvodem byla vždy další progresse bolestí. Hospitalizace byly zaměřeny na identifikaci příčiny bolesti a management její terapie.

První hospitalizace od 11. května do 15. června

Bylo popsáno presakrální zánětlivé prosáknutí na podkladě dehiscence anastomózy rek-

tosigmatu, osteomyelitida obratlového těla S1 a epidurálně absces v páteřním kanálu.

Pacient byl léčen meropenemem 4 týdny za hospitalizace a dále linezolidem a ofloxacinem, další 4 týdny v domácím prostředí.

Analgetika při příjmu – pacient užíval relativně malou dávku perorálního silného opioidu v kombinovaném přípravku s obsahem účinných látek oxykodon/naloxon 30/15 mg po 12 hodinách a jako rescue medikaci měl paracetamol 750 mg. Během hospitalizace byla analgetická medikace postupně navyšována tak, jak progredovaly bolesti a při propouštění do domácí péče odcházel pacient s uspokojivě kompenzovanými bolestmi transdermálním fentanylem 125 µg/hod, perorálním metamizolem v dávce 1 g po 6 hodinách a rescue medikací perorálním morfinem v lékové formě s rychlým uvolňováním v jednotlivé dávce 20 mg (preparát Sevredol).

Druhá hospitalizace od 19. do 31. července

Při příjmu se pacient cítí docela slušně, ale při pohybu mívá bolesti v zádech v oblasti postiženého obratle, v klidu má pocit tlaku, při zrychleném pohybu „jako když mu tam projede kudla“. Kontrolní magnetická rezonance ukázala přitažení pahýlu rekta k presakrálnímu prostoru jizevnatými změnami, vymizení epidurálního abscesu, kolem durálního vaku a kořenů S1 pouze jizevnaté změny.

Analgetika při příjmu – pacient užíval stejnou medikaci, s kterou byl při minulé hospitalizaci propouštěn – transdermální fentanyl 125 µg/hod, metamizol 1 g perorálně pravidelně po 6 hodinách a rescue medikace perorálně podávaný Sevredol 20 mg. Během hospitalizace byla analgetická medikace postupně navyšována v souladu s doporučením WHO a do domácí péče pacient odchází s uspokojivě tlumenými bolestmi transdermálním fentanylem 250 µg/hod, přidaným perorálním oxykodonem (preparát Oxycontin) 40 mg v pravidelné jedné denní dávce v 19 hodin, perorálním metamizolem 1 g po 6 hodinách a perorální rescue medikací – Sevredol 20 mg.

Třetí hospitalizace od 31. srpna do 30. října

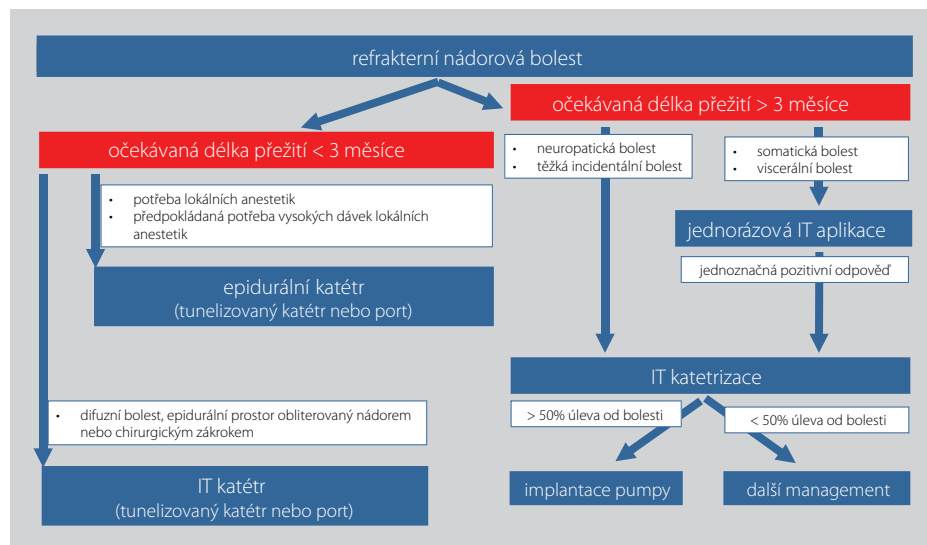
Od půlky srpna se u pacienta výrazně zhoršily bolesti v oblasti sakrální oblasti s vystřelová-

ním do obou stehů, udává, že „se v noci budí šílenou bolestí, má úlevovou polohu na pravém boku, má pocit, že náplast funguje jen jeden den, poté je bez efektu“, posledních 10 dní již moc nechodí.

Analgetika při příjmu – pacient užíval transdermální fentanyl 300 µg/hod, dávka byla navýšena ošetřujícím onkologem během ambulantní kontroly, perorální oxykodon (Oxycontin) 40 mg pravidelně v 19 hodin, metamizol 1 g perorálně pravidelně po 6 hodinách a perorální rescue medikace Sevredol 20 mg. Analgetická medikace byla na začátku hospitalizace změněna a pacient dostával kontinuální infuzi morfinu subkutánně 200 mg/24 hodin, 20 mg morfinu pravidelně jako subkutánní bolus v 21 hodin, dále perorálně 0,5 mg klonazepamu večer, ketoprofen 100 mg ráno a večer a gabapentin 300 mg 3krát denně, jako rescue medikaci měl fentanyl 100–200 µg nazálně při bolesti VAS > 3 maximálně po 4 hodinách.

Účinek systémové aplikace vysokých dávek opioidů doplněných nesteroidními antiflogistiky a koanalgetiky ale nebyl dostatečný. Bolesti pacienta stále významně limitovaly nejen v běžných denních činnostech, ale také mu znemožňovaly ulehnutí do postele a spánek vleže. Proto algeziolog zavedl katétr do subarachnoidálního prostoru a doporučil podávání bolusově 2 mg morfinu intratekálně po 12 hodinách. Přestože podání 2 mg morfinu do intratekálního prostoru představuje významné navýšení celkové dávky opioidů – 2 mg morfinu intratekálně podané jsou ekvivalentní cca 400 mg morfinu, který by byl podán subkutánně, pacientovi toto navýšení nepřineslo žádnou úlevu. Přistoupili jsme proto v souladu s doporučením dle Deer et al. k podání lokálního anestetika – **bupivacainu do intratekálního prostoru**. Jako úvodní dávku jsme zvolili 1 mg každých 12 hodin, což mělo jednoznačný pozitivní efekt – pacient si byl schopen pomalu a opatrně lehnout do postele. Dávka bupivacainu byla dále navýšena na 1 mg po 6 hodinách, dávka systémově podávaného morfinu byla snížena na 160 mg, morfin nebyl do intratekálního prostoru dále podáván, byl vysazen gabapentin a pacient byl propuštěn do domácího prostředí, kde se zavedenou medikací strávil ještě téměř celý rok s dostatečně tlumenými bolestmi.

Graf. 3. Refrakterní nádorová bolest a strategie k využití neuroaxiální blokády, zpracováno dle Burton AW, et al. (10)



Tab. 3. Doporučené koncentrace a dávky léčiv podávaných intratekálně, upraveno dle PACC 2012 (5)

Léčivo	Úvodní dávka	Maximální dávka/den	Maximální koncentrace roztoku
morfin	0,5–1 mg/den	15 mg	20 mg/ml
fentanyl	25–75 µg/den	není známo	10 mg/ml
bupivakain	1–4 mg/den	10 mg	30 mg/ml
klonidin	40–100 µg/den	10–600 µg	1 mg/ml
sufentanil	10–20 µg/den	není známo	5 mg/ml

PACC 2012: Polyanalgetic consensus conference 2012

Tab. 4. Doporučená léčiva podávaná intratekálně, upraveno dle PACC 2012 (5)

Algoritmus pro IT terapii neuropatické bolesti		
1. linie	morfin	morfin + bupivakain
2. linie	fentanyl	fentanyl + bupivakain
Algoritmus pro IT terapii nociceptivní bolesti		
1. linie	morfin	fentanyl
2. linie	morfin + bupivakain	fentanyl + bupivakain

PACC 2012: Polyanalgetic consensus conference 2012. IT: intratekální

Tab. 5. Epidurální podání bupivacainu (SPC: Marcain 0,5 %) v terapii akutní bolesti

indikace	koncentrace roztoku		dávka		nástup účinku	trvání účinku
	mg/ml	%	ml	mg	min	hod
léčba pooperační bolesti, intermitentní injekce	2,5	0,25	6–15	15–37,5	2–5	1–2
léčba poporodní bolesti, kontinuální infuze	1,25	0,125	10–15/hod	12,5–18,8/hod	–	–
	2,5	0,25	5–7,5 ml/hod	12,5–18,8/hod	–	–
	1,25	0,125	5–10/hod	6,25–12,5/hod	–	–

SPC: souhrn údajů o přípravku.

Diskuze

Evropská onkologická společnost (ESMO – The European Society of Medical Oncology) vydala doporučení, že by do managementu terapie bolesti u pacientů s nádorovou bolestí měly být zařazeny intraspinální techniky, ale zdůrazňuje dohled kvalifikovaného týmu a varuje před plošným používáním (9). Důvodem je to, že doporučení k IT podání analgetik pro refrakterní nádorovou bolest je založeno pouze na čtyřech

observačních studiích a jedné randomizované kontrolované studii, doporučení má proto sílu II-b (střední úroveň evidence) (10).

Evropští odborníci v oblasti paliativní péče (The European Palliative Care Research Collaborative) uvádějí, že důkazy pro plošné zavedení spinální analgezie u pacientů s nádorovou bolestí jsou slabé právě kvůli malému počtu randomizovaných kontrolovaných studií. Nicméně doporučují tuto metodu využít v případech, kdy selhaly jiné léčebné postupy, pro-

tože se ukazuje, že je spinální analgezie v těchto případech účinná (11).

Důležité je, že očekávaná délka života by neměla být rozhodujícím faktorem pro indikaci neuroaxiální blokády, jak ukazuje rozhodovací schéma na obrázku 3 (12, 13).

U uvedeného pacienta bylo postupováno dle doporučení WHO a bylo využito všech možností třístupňového analgetického žebříčku – vysoké dávky systémově podávaného opioidu, neopioidní analgetika a adjuvantní medikace. Přesto pacient trpěl bolestí, proto byla indikována ošetřujícím lékařem neuroaxiální analgezie. Algeziolog doporučil podávat intratekálně pouze opioid – morfin. Je otázka, zda při systémovém podávání vysokých dávek opioidů – v základní medikaci byla dávka 220 mg morfinu/den – může mít další navýšení morfinu, byť do subarachnoidálního prostoru, ještě nějaký další zásadní přínos. Ukázalo se, že nikoli a že zvýšení dávky morfinu nepřineslo pacientovi žádnou úlevu.

V roce 2012 byla uveřejněna doporučení k IT podání léčiv u chronické nociceptivní a neuropatické bolesti – Polyanalgetic consensus conference 2012 (PACC 2012) (5). Tabulka 3 obsahuje doporučené dávky a koncentrace léčiv, která je možno podávat IT, a v tabulce 4 je uvedený algoritmus IT terapie bolesti s účinnými látkami, které jsou dostupné v České republice. U neuropatické bolesti je v první linii možno podávat kombinaci opioidu a lokálního anestetika, u nociceptivní bolesti lze v druhé linii k opioidu přidat lokální anestetikum. Doporučené dávkování pro IT podání lokálního anestetika se vztahuje konkrétně k bupivacainu.

V ČR je dle souhrnu údajů o přípravku (SPC) lokální anestetikum – bupivacain povolen pouze k terapii akutní bolesti, pokud je podán ED, nebo k lokální anestezii, pokud je podán IT v indikacích uvedených v tabulkách 5 a 6. Ostatní indikace a postupy jsou „off label“, proto je důležitá znalost doporučení, která se opírají o konsensus odborníků v dané oblasti. Významná je spolupráce multidisciplinárního týmu, který je po zhodnocení stavu pacienta schopen daná doporučení využít pro konkrétního pacienta. Tabulky 5 a 6 jsou uvedeny pro srovnání dávek bupivacainu podávaného ED a IT v povolených indikacích tedy dle SPC a dávek, které jsou doporučovány při IT podání v terapii nociceptivní a neuropatické bolesti – tabulka 3.

Bupivacain byl podáván pacientovi nejprve po 12 hodinách, při nedostatečném efektu byl interval zkrácen na 6 hodin a konečná celková denní dávka byla 4 mg, což je v souladu s doporučenými dávkami uváděnými v tabulce 3. Po ED podání bupivacainu je analgetický účinek krátký cca 1–2 hodiny (tabulka 5). U našeho pacienta při IT podání byl šestihodinový interval dostačující. Za prodlouženým účinkem lokálního anestetika IT podaného stojí pravděpodobně zpomalená clearance lipofilního léčiva z hydrofilního prostředí CSF.

IT podání bupivacainu přineslo pacientovi významnou úlevu, která následně umožnila snížení dávky systémově podávaného opioidu.

Závěr

K managementu léčby refrakterní bolesti, která je důsledkem nádorového onemocnění,

Tab. 6. Intratekální podání bupivacainu (SPC: Marcain spinal 0,5% a Marcain spinal 0,5% heavy) v terapii – indikace anestezie

Indikace	Koncentrace roztoku	Dávka		Nástup anestezie	Trvání anestezie
	mg/ml	ml	mg	min	hod
Marcain spinal 0,5%					
chirurgické výkony na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2–4	10–20	5–8	1,5–4
Marcain spinal 0,5% heavy					
chirurgické výkony urologické	5,0	1,5–3	7,5–15	5–8	2–3
chirurgické výkony v dolní části břicha, na dolních končetinách, včetně kyčelního kloubu	5,0	2–4	10–20	5–8	1,5–3

SPC: souhrn údajů o přípravku

patří ED a IT podání opioidů i lokálních anestetik, očekávaná délka přežití není rozhodujícím faktorem pro volbu neuroaxiální analgezie jako vhodného postupu. Důležitá je spolupráce multidisciplinárního týmu a vysoce individualizovaný přístup k pacientům, u kterých jsou

vyčerpány všechny možnosti terapie bolesti dle doporučení WHO a kteří i přesto trpí bolestí. Jedině tak mohou být řešeny nestandardní situace v klinické praxi a v konečném důsledku sníženo procento pacientů, kteří na konci života trpí bolestí.

LITERATURA

1. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
2. Smyth CE, Jarvis V, et al. Brief review: Neuraxial analgesia in refractory malignant pain. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2014; 61: 141–153.
3. Pergolizzi JV, Raffa RB. The WHO Pain Ladder: Do We Need Another Step? www.practicalpainmanagement.com/issues/1401.
4. Serlin Y, Shelef I, et al. Anatomy and physiology of the blood-brain barrier. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2015; 38: 2–6.
5. Zech DFJ, Grond S, et al. Validation of the WHO Guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain*. 1995; 63: 65–76.
6. Deer TR, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012:

- Recommendations for the Management of Pain by Intrathecal (Intraspinal) Drug Delivery: Report of an Interdisciplinary Expert Panel. *Neuromodulation*. 2012; 15: 436–466.
7. Plas AA, Marinus J, et al. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Med* 2011; 12: 459–465.
 8. Perruchoud C, Eldabe S, et al. Effects of flow rate modifications on reported analgesia and quality of life in chronic pain patients treated with continuous intrathecal drug therapy. *Pain Med* 2011; 12: 571–576.
 9. Ripamonti CI, Santini D, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012; 23(Suppl 7): vii139–vii154.

10. Hayek SM, Deer TR, et al. Intrathecal Therapy for Cancer and Non-Cancer Pain. *Pain Physician* 2011; 14: 219–248.
11. Kurita GP, Kaasa S, et al. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review: a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliativ Med*. 2011; 25(5): 560–577.
12. Deer TR, Smith HS, et al. Comprehensive Consensus Based Guidelines on Intrathecal Drug Delivery Systems in the Treatment of Pain Caused by Cancer Pain. *Pain Physician* 2011; 14: E283–E312.
13. Burton AW, Rajagopal R, et al. Epidural and Intrathecal Analgesia Is Effective in Treating Refractory Cancer Pain. *Pain medicine*. 2004; 6: 239–247.

Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie

Vladimír Bláha

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Familiární hypercholesterolémie (FH) je častým vrozeným monogenním metabolickým onemocněním. Onemocnění je spojeno s významnou elevací aterogenního low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) v plazmě. FH vede k předčasnému výskytu ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen. Navzdory dostupným, dobře definovaným diagnostickým kritériím (vysoký LDL-C, rodinná anamnéza výskytu hypercholesterolémie a předčasné ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen, event. přítomnosti šlachových xantomů nebo arcus lipoides corneae před 45. rokem věku) zůstává FH celosvětově pozdě nebo dokonce vůbec nediagnostikovaná a neléčená. A i když při použití moderních hypolipidemik či jejich kombinací dokážeme u pacientů s FH v řadě případů snížit LDL-C a zabránit časně manifestaci kardiovaskulární příhody, zůstává dosažení cílových hodnot LDL-C v řadě případů obtížné či dokonce nemožné. Během posledních let bylo pro pacienty s FH vyvinuto několik nových hypolipidemik. Patří mezi ně i monoklonální protilátky proti serinovým proteázám pro proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9), alirokumab a evolokumab. Tyto molekuly v kombinaci s konvenčními hypolipidemiky mají potenciál snížit LDL-C o aditivních 50–60 %. Předkládaný přehled sumarizuje současné poznatky o evolokumabu, jeho klinické charakteristice a možnostech využití v léčbě hypercholesterolémie a aterogenního kardiovaskulárního rizika u pacientů s familiární hypercholesterolémií.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolémie, hypolipidemická terapie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, evolokumab.

Evolocumab for the treatment of familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most common dominantly inherited monogenic disorder in human beings worldwide. Familial hypercholesterolaemia is caused by mutations in genes encoding key proteins involved in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) metabolism, which leads to reduced cellular uptake of LDL cholesterol, increased plasma LDL cholesterol concentrations, and premature development of cardiovascular disease. Despite the availability of reliable diagnostic criteria (high LDL-C levels, family history or premature CHD and hypercholesterolemia, cerebral/peripheral vascular disease, and the presence of tendon xanthomata or presence of arcus cornealis before age of 45), FH is underdiagnosed and undertreated worldwide. Moreover, while there are effective treatments available to decrease LDL-C and prevent early-onset heart disease in individuals with FH, because of the high baseline levels of LDL-C, the achievement of target LDL-C levels remains a challenge. In recent years, a number of novel therapies to lower LDL-C levels in FH have been developed, including the monoclonal antibodies against serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), alirocumab and evolocumab, which have the potential to reduce LDL-C by an additional 50–60 % when prescribed in combination with standard lipid-lowering drugs. This review summarizes the challenges in clinical management of subjects with FH, with a focus on treatment by evolocumab.

Key words: familial hypercholesterolemia, hypolipidemic treatment, cardiovascular risk, atherosclerosis, evolocumab.

Úvod

Familiární hypercholesterolémie (FH) patří mezi autozomální kodominantní geneticky

podmíněné poruchy metabolismu lipidů, a je typická významně zvýšenou plazmatickou koncentrací low-density lipoprotein choleste-

rolu (LDL-C) (1, 2). Nejčastěji vzniká v důsledku abnormality genů pro LDL receptor (LDLR) (60–90 %), apoprotein B (2–10 %) a PCSK9

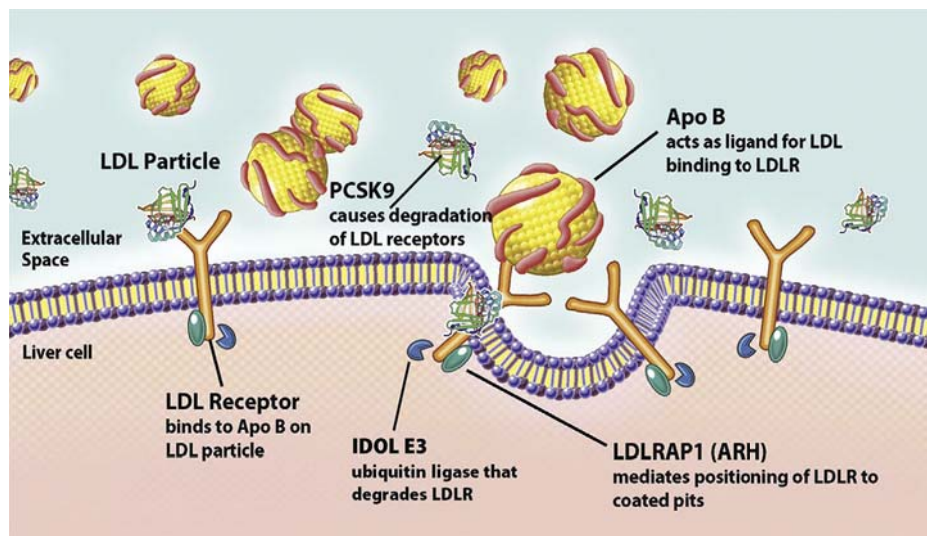
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., blaha@lfhk.cuni.cz
III. interní gerontometabolická klinika, LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 28–34
Článek přijat redakcí: 24. 7. 2017
Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2017

(< 5 %) (1, 3). LDLR je glykoprotein. Je lokalizovaný na povrchu buněk a váže se na částice apolipoproteinu B (apoB) v molekule lipoproteinu LDL během receptorem zprostředkované endocytózy (1). Za běžných okolností jsou LDL částice z plazmy vychytávány buďto prostřednictvím LDLR, nebo nespecifickými mechanismy (4). Specifické vychytávání cestou LDLR je založeno na vazbě apoB na LDLR, následně dochází k internalizaci komplexu receptor-ligand, transportu LDL ligandu do lysozomu, a následně k recyklaci LDLR na povrch buněk. Dostupnost LDLR modulují dva další proteiny – jednak proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) a E3 ubiquitin lipáza (5, 6). Efektivita endocytózy LDLR zcela závisí na přítomnosti specifického jaterního chaperonu – LDLR adaptor related protein 1 (LDLRAP1), který zodpovídá za internalizaci komplexu LDLR-LDL (obrázek 1) (7). Tvorba bílkovinné molekuly LDLR je kódována specifickým genem, který je umístěn na chromozomu 19p13 a obsahuje 18 exonů (4). Pacienti s FH mají nejčastěji vyjádřenou mutaci v alele pro LDLR, ale může jít také o mutace v dalších dvou genech – pro apoB a PCSK9, které také ovlivňují plazmatickou clearance LDL a vytvářejí stejný fenotyp (6, 8). Non-LDLR mutace jsou méně častou příčinou HeFH a tvoří < 10 % případů HeFH (1, 9). Bez ohledu na konkrétní typ genetického postižení vede neadekvátní clearance LDL cholesterolu v důsledku zhoršení aktivity LDLR u HeFH (až o 50 %) k hodnotám LDL-C 2–3 vyšším než je průměr v populaci (1, 4) a typická koncentrace LDL-C u neléčených pacientů s HeFH činí 5,2–12,9 mmol/l. U homozygotů FH (HoFH), kteří jsou nositeli mutací na obou alelách, je metabolismus LDLR buď zcela nefunkční, nebo významně narušený (a tvoří 2–30 % reziduální aktivity). V důsledku toho mají HoFH koncentrace LDL-C v plazmě 4–8krát vyšší než je průměr (i.e. jak 12,9 mmol/l) (1, 4).

Prevalence FH v populaci je přibližně 1 : 250 (11, 12), ale podle údajů ze studie EUROASPIRE IV trpí FH až 8 % u pacientů s předčasným infarktem myokardu (13). Je třeba si uvědomit, že u FH je koncentrace LDL-C v důsledku snížené nebo narušené tvorby LDLR zvýšena trvale, již od narození a celoživotní expozice vysokým koncentracím cholesterolu vede k vysokému aterosennímu riziku, a akceleruje výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (14, 15), které

Obr. 1. Metabolická dráha pro low density lipoprotein receptor (LDLR). Legenda: ApoB – apolipoprotein B; IDOL – inducible degrader of LDL receptor; LDL – low density lipoprotein; LDLRAP1 – LDL receptor adaptor related protein 1; PCSK9 – serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Upraveno podle (10)



se v případě HeFH projevuje typicky před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen. HoFH jsou postiženi KVO, aortální nebo supraaortální stenózou ve velmi mladém věku a bez terapie zmirají před 20.–30. rokem věku.

FH navíc zůstává často nediagnostikována a tudíž neléčena; odhaduje se, že diagnostikováno je dokonce méně jak 10 % postižených jedinců, a z těch, kteří diagnostikováni jsou, dosáhne cíle LDL-C méně jak 20 % (16). Mimo jiné proto mají pacienti s FH tak vysoké kardiovaskulární riziko. Podle recentních údajů z norského registru mají všichni zemřelí pacienti s FH aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (17). Další studie dokládají, že přes vysokou proléčenost statiny je prevalence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s FH 3–8krát vyšší, než u non-FH populace (18, 19). Současná hypolipidemika, zejména statiny nebo jejich kombinace s ezetimibem, mohou snížit LDL-C o 50–60 % a tak významně vylepšit klinickou prognózu pacientů s FH. Je to však dostatečné? Doporučení odborných společností jsou ambiciózní – dosáhnout koncentrace LDL-C pod 2,6 mmol/l, nebo snížit LDL-C alespoň o 50 % (20, 21).

Existuje několik možných příčin, pro které pacienti s FH nedosahují cílových hodnot LDL-C (22, 23), a to neuspokojivá adherence k léčbě, intolerance statinů nebo poddávkování (24–26), avšak nemalou měrou se na tom podílí prostá skutečnost vysoké bazální koncentrace LDL-C, podmíněné genetickým defektem. Tato skupina pacientů s FH vyžaduje proto efektivnější

léčbu. PCSK9 inhibitory (iPCSK9) takovou volbu reprezentují – vedou ke snížení LDL cholesterolu o dalších přibližně 60 % (27).

PCSK9: patofyziologie a terapeutické využití

V roce 2003 byl ve dvou francouzských rodinách, u kterých byly hodnoty celkového cholesterolu nad 90. percentilem (28), ale přitom zde nebyl prokázán defekt v genech pro LDLR ani apoB, objeven vztah mezi autosomálně dominantní hypercholesterolémií (ADH) a PCSK9 (8, 29). Následně byly popsány dvě gain-of function mutace na lokusu pro PCSK9, které se vyskytovaly u 12,5 % rodin s ADH (8). Vedle genů kódujících LDL-R a apoB je gen pro PCSK9 třetím genem podmiňujícím vznik ADH (30, 31). Zvýšená tvorba PCSK9 vede ke snížení aktivity LDLR a tak ke zvýšení hladiny LDL-C. Snížená tvorba PCSK9 má opačný důsledek – loss-of function mutace vedou ke snížení koncentrace LDL-C a také ke snížení rizika KVO (30, 31, 32).

Evolokumab v léčbě dyslipidémie u familiární hypercholesterolémie

V posledních letech bylo vyvinuto několik nových hypolipidemických přípravků pro léčbu pacientů s FH, včetně apoB antisense oligonukleotidu – mipomersenu, a inhibitoru microsomal triglyceride transfer proteinu – lomitapide; byly také povoleny k použití regulačními autoritami v USA resp. Evropské unii (33, 34). Nicméně největšího rozmachu dosáhly

Tab. 1. Hypolipidemika působící anti-PCSK9 mechanismy. Upraveno podle (37)

Mechanismus působení	Třída	Látka	Firma	Fáze
Vazba PCSK9	Humánní monoklonální protilátka Humánní monoklonální protilátka Humanizovaná monoklonální protilátka Humánní monoklonální protilátka Modifikovaný vazebný protein Inhibitor s malou molekulou	Alirokumab (REGN727/SAR236553) Evolokumab (AMG145) Bococizumab (PF-04950615) LY3015014 Adnectin (BMS962476) SX-PCK9	Regeneron/Sanofi Amgen Pfizer Eli Lilly BMS/Adnexus Serometrix	Povoleno v USA a EU Povoleno v USA a EU vývoj ukončen 2 1 Preklinická
Syntéza PCSK9	RNA interference	ALN-PCSSc.	Alnylam/The Medicines Company	1

postupy, založené na inhibici PCSK9 pomocí monoklonálních protilátek. Pro klinické využití jsou schváleny jak v USA, tak v Evropě dvě plně humánní monoklonální protilátky – alirokumab (původně REGN727/SAR236553) firmy Sanofi (Francie) a Regeneron (USA), a evolokumab (původně AMG145) firmy Amgen (USA). Mezi další humanizované monoklonální protilátky patří bococizumab (RN316/PF-04950615) firmy Pfizer – zde byl ovšem pro nedostatečnou účinnost vlivem tvorby protilátek vývoj zastaven, a LY3015014 firmy Eli Lilly (USA) (35, 36) (tabulka 1).

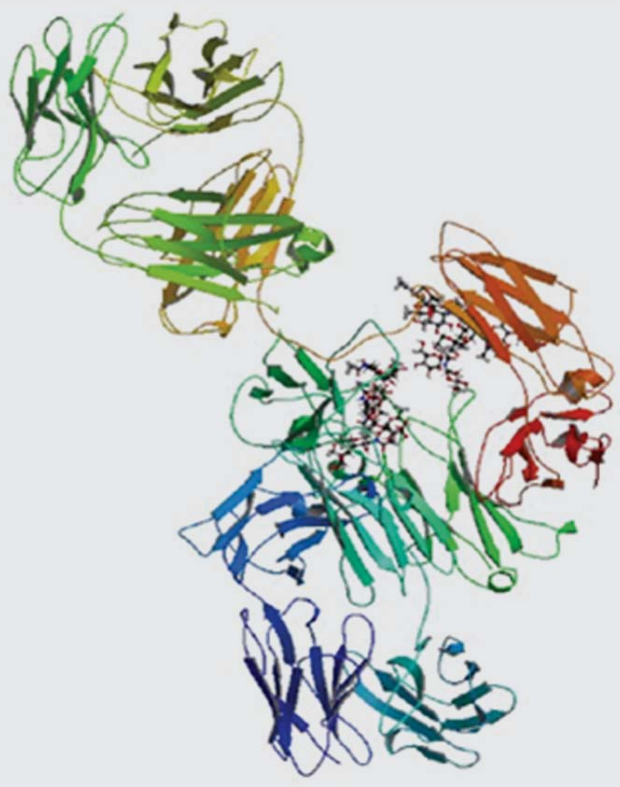
Evolokumab u FH

Evolokumab je plně humánní IgG2 monoklonální protilátka (obrázek 2).

Bezpečnost a účinnost evolokumabu byla hodnocena v řadě studií v rámci programu PROFICIO (The Program to Reduce LDL-C and CV Outcomes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations) (obrázek 3). Program PROFICIO se skládá z celkem 22 studií, ze kterých je 16 ve fázi 3, celkově je zahrnuto přibližně 30 000 pacientů (39).

RUTHERFORD je multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 s různou dávkou evolokumabu u pacientů s HeFH (40). Diagnóza FH byla stanovena pomocí kritérií dle Simona a Brooma, zařazování byli pacienti s LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l, léčení statinem, a buď s ezetimibem, nebo bez něho (n = 168). Evolokumab byl randomizovaně podáván s.c. v dávce 350 mg nebo 420 mg oproti placebu, každé 4 týdny. Po 12 týdnech léčby došlo při léčbě evolokumabem v dávkách 350 mg a 420 mg ke snížení LDL-C o 43 % resp. 55 %, ve skupině léčené placebem bylo zaznamenáno zvýšení o 1 % (p < 0,001 pro obě dávky evolokumabu). U více jak 95 % pacientů léčených evolokumabem se snížil LDL-C o alespoň 15 %, a u 52 % léčených bylo snížení o 50 % a více. Celkem 4 pacienti,

Obr. 2. Evolokumab. Upraveno podle (38)

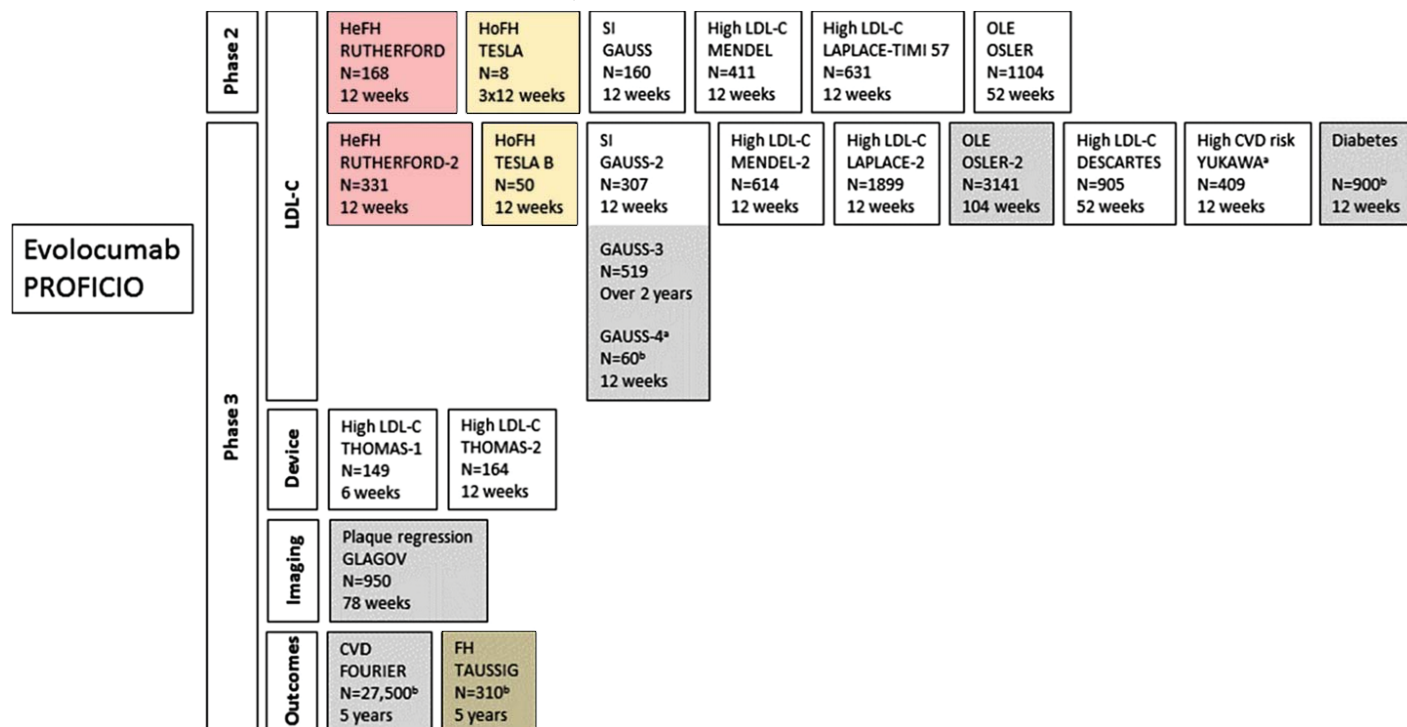
Firemní název	Repatha
Typ	plně humánní IgG2 monoklonální protilátka
Firma	Amgen
Struktura proteinu	
Indikace	Terapie heterozygotní/homozygotní familiární hypercholesterolémie nebo aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u pacientů na maximálně tolerované léčbě statinem
Farmakologie	Evolokumab se váže na katalytická místa molekuly PCSK9 v blízkosti vazebného místa pro LDL receptor a výsledkem je inhibice vazby mezi PCSK9 a LDL receptorem
Způsob podání	Subkutánní injekce
Chemický vzorec proteinu	C6242H9648N1668O1996S56
Poločas	11–17 dní
Legenda: IgG2 – Immunoglobulin G2, PCSK9 – Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9, LDL – Low-density lipoprotein	

kterým byl podáván evolokumab 350 mg, a 1 pacient s dávkou evolokumabu 420 mg, na léčbu málo reagovali a snížení LDL-C za 12 týdnů léčby bylo < 15 %. Mezi tři nejčastější nežádoucí účinky patří lokální bolest v místě vpichu injekcí (7,3 % resp. 3,6 % při léčbě evolokumabem 350 mg resp. 420 mg), bolest hlavy (5,5 % a 1,8%)

a pocity pálení kůže (1,8 % a 3,6 %). Tři pacienti (po jednom v každé skupině) měli takové nežádoucí účinky, které vedly k přerušení účasti ve studii. U třech pacientů došlo ke zvýšení CK (creatine phosphokinase) > 5násobek horního limitu a u dvou pacientů se zvýšily transaminázy > 3násobek horního limitu.

Obr. 3. Evolokumab v rámci programu PROFICIO. Upraveno podle (37).

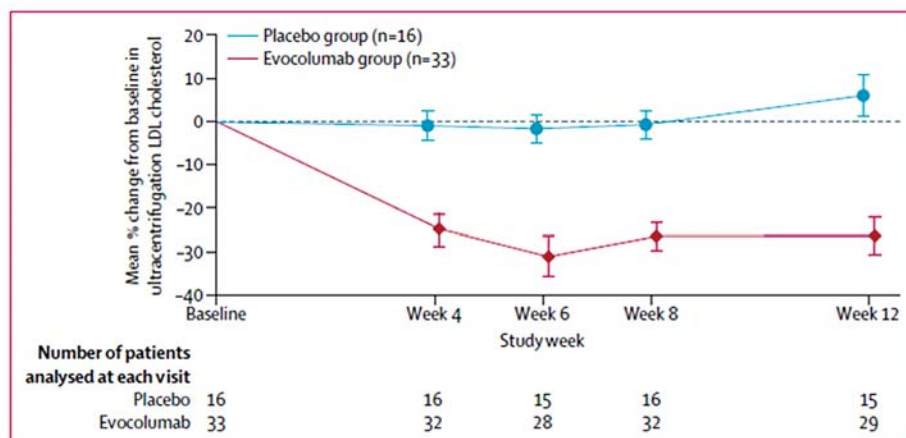
Červeně jsou označeny studie s HeFH, žlutě studie s HoFH, šedě probíhající nebo plánované studie. Legenda: CVD – cardiovascular disease; FH – familial hypercholesterolemia; HeFH – heterozygous FH; HoFH – homozygous FH; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; OLE – open-label extension; SI – statin intolerance. a – japonská populace, b – předpokládané zařazení. Pozn.: studie FOURIER již byla ukončena



Evolokumab byl dále podáván ve studii fáze 3 RUTHERFORD-2. Bylo zde zařazeno 331 pacientů s HeFH, kteří byli randomizovaně léčeni evolokumabem 140 mg dvakrát měsíčně, 420 mg jedenkrát měsíčně, nebo placebem dvakrát měsíčně či jedenkrát měsíčně (41). Po 12 týdnech došlo při léčbě evolokumabem ke snížení LDL-C o přibližně 60% ve srovnání s placebem a kontrolami. Evolokumab byl velmi dobře tolerován, výskyt nežádoucích účinků byl nízký a podobný při léčbě evolokumabem a placebem.

Ve studii TESLA, kde byl evolokumab podáván pacientům s HoFH, došlo ke snížení LDL-C proti placebo o 30,9% ($p < 0,0001$), a nebyl zaznamenán žádný výskyt závažných nežádoucích účinků (42). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii fáze 3, která byla realizována v 17 zemích Severní Ameriky, Evropy, Středního Východu a jižní Afriky. Zařazeno bylo celkem 50 pacientů (starších ≥ 12 let) s homozygotní familiární hypercholesterolémií, na stabilní léčbě hypolipidemiky alespoň 4 týdny. Podstatné je, že nebyli léčeni lipoproteinovou aferézou. Pacienti byli randomizovaně v poměru 2:1 léčeni subkutánními injekcemi evolokumabu v dávce 420 mg nebo placebem jednou za 4 týdny po

Obr. 4. Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem u HoFH signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu. Upraveno podle (42)



dobu 12 týdnů. Randomizační stratifikace byla provedena podle hodnot LDL cholesterolu při zařazení (< 11 mmol/l nebo ≥ 11 mmol/l). Ani pacienti, ani lékaři neznali průběžné hodnoty lipidogramu během studie. Z celkem 50 vhodných adeptů do studie postoupilo a dokončilo ji celkem 49 pacientů (16 ve skupině s placebem a 33 ve skupině s evolokumabem). Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu o 30,9% (95% CI 43,9–18,0%; $p < 0,001$) (obrázek 4). Nežádoucí účinky se projevíly u 10 (63%) ze 16 pacientů

ve skupině s placebem a u 12 (36%) ze 33 ve skupině s evolokumabem. Nebyly zaznamenány žádné závažné klinické ani laboratorní nežádoucí účinky, ani nebyly detekovány protilátky proti evolokumabu.

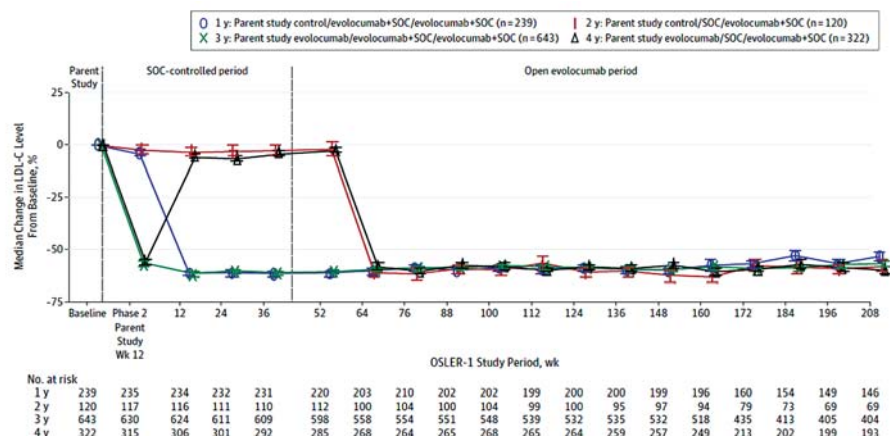
Další údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby evolokumabem u pacientů s familiární hypercholesterolémií byla hodnocena ve studiích OSLER, kam byli také zařazeni pacienti s FH – zejména ze studie RUTHERFORD. Letos byly publikovány také souhrnné výsledky po dalších čtyřech letech léčby evolokumabem v rámci open-label extenze této studie (43).

Jedná se o dosud nejdelší hodnocené období při léčbě inhibitory PCSK9 (obrázek 5). Celkem 79 % pacientů nadále pokračovalo v léčbě evolokumabem i po průměrné době 44 měsíců. Věk pacientů byl průměrně 57,1 ± 11,6 let, 52,9 % pacientů bylo ženského pohlaví, medián hodnoty LDL-C byl 3,44 mol/l. Po 52 týdnech léčby snížil evolokumab podávaný nad rámec standardní hypolipidemické léčby LDL-C o 61 % (95 % CI -63 % až -60 %) vs. 2 % (95 % CI -5 % až -0,2 %) při standardní hypolipidemické léčbě ($P < 0,001$). Při hodnocení za 2, 3 a 4 roky follow-up se hodnoty LDL-C snížily v mediánu o 59 % (95 % CI, -60 % až -57 %), 59 % (95 % CI, -61 % až -58 %), a o 57 % (95 % CI, -59 % až -55 %) oproti výchozím hodnotám. U pacientů, kteří užívali po celé sledované období konstantní dávku statinu, činilo za 208 týdnů snížení LDL-C hodnotu 580 %. Nebyly detekovány žádné neutralizující protilátky proti evolokumabu. Roční incidence nových případů diabetu byla po adjustaci 4 % ve skupině léčené standardními hypolipidemiky, ale pouze 2,8 % při léčbě evolokumabem plus standardní hypolipidemická terapie. Výskyt neurokognitivních příhod činil 0 % (standardní hypolipidemická terapie) a 0,4 % (evolokumab plus standardní hypolipidemická terapie). K posouzení potenciálního nežádoucí vlivu evolokumabu na změny neurokognice probíhá nyní studie EBBINGHAUS (ClinicalTrials.gov number NCT02207634).

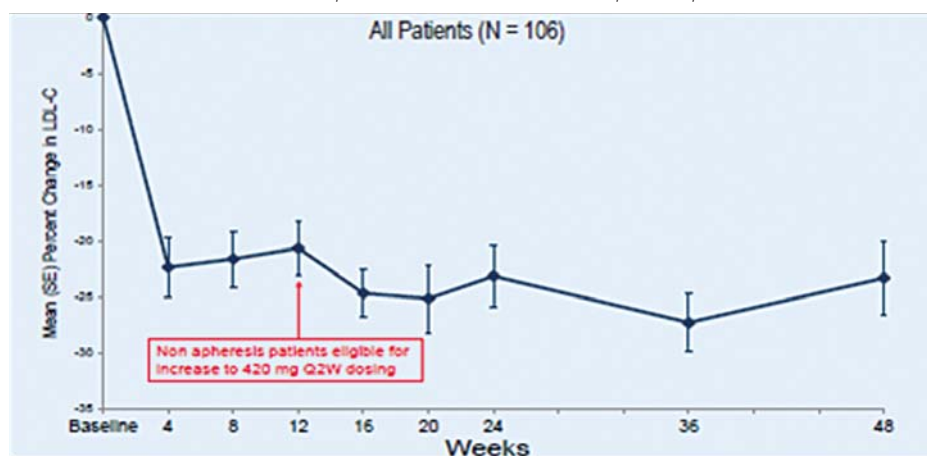
Evolokumab, familiární hypercholesterolémie a lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza (LA) představuje jeden z možných způsobů léčby pacientů se závažnou hypercholesterolémií – zejména homozygotů familiární hypercholesterolémie nebo těžkých případů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií. Patří mezi extrakorporální eliminační metodiky. Lipoproteinová aferéza v kombinaci s vyššími dávkami statinů a ezetimibem představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby homozygotů a statin-refrakterních heterozygotů familiární hypercholesterolémie. Kombinace LA s novými léčivými typy evolokumabu je slibná, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými aferézami. Princip léčby pomocí lipoproteinové aferézy spočívá v selektivním odstranění lipo-

Obr. 5. Vliv evolokumabu na LDL-cholesterol po 4 letech léčby. Upraveno podle (42)



Obr. 6. Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA. Upraveno podle (46)



proteinů obsahujících apolipoprotein B z plazmy, čímž dojde ke snížení LDL cholesterolu o 70 % až 80 %. Snížení je ovšem přechodné, je následováno rychlým procesem reboundu a koncentrace LDL cholesterolu se navrácí na původní hodnoty do dvou týdnů. Proto je pro tyto pacienty nesmírně důležité pokud možno co nejvíce zabránit reboundu LDL-cholesterolu mezi jednotlivými aferézami. Kombinace lipoproteinové aferézy s inhibitory PCSK9 může nejenom dále zlepšit kompenzaci hypercholesterolémie, ale také prodloužit interval mezi aferézami či dokonce odpojení od aferézy. Vliv inhibice PCSK9 je závislý na reziduální aktivitě LDLR, proto inhibitory PCSK9 nelze použít u HoFH pacientů se dvěma geny pro LDLR s nulovou aktivitou.

Stein a spol. (44) podával monoklonální protilátku evolokumab v otevřené multicentrické studii homozygotům FH. Osm pacientů bylo receptor-negativních nebo receptor-defektních, byli léčeni stabilní hypolipidemickou konvenční léčbou a aditivně také 420 mg evolokumabu subkutánně každé 4 týdny po ≥ 12 týdnů, a poté 420 mg každé 2 týdny následu-

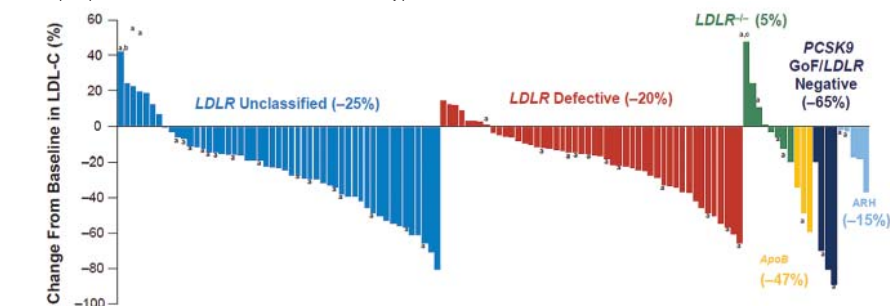
jících 12 týdnů. Ti pacienti, kteří byli léčeni LA, v léčbě pokračovali. Při výše uvedené léčbě došlo k poklesu LDL cholesterolu u šesti LDL receptor-defektních pacientů o 19,3 resp. 26,3 % při podávání injekcí evolokumabu po 4 resp. 2 týdnech. Evolokumab neměl žádný prokazatelný účinek u dvou receptor-negativních pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, chřipka, gastroenteritida a nasofaryngitida. U homozygotů FH 5 ze 34 pacientů (15 %) buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (2 pacienti, tj. 6 %, ukončili léčbu LA a 3 pacienti, tj. 9 %, snížili frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. U skupiny pacientů s těžkou FH 5 ze 16 pacientů (31 %) buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (4 pacienti, tj. 25 %, ukončili léčbu LA a 1 pacient tj. 6 % snížil frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. Je třeba v tomto kontextu také poznamenat, že léčba LA také sama o sobě vede ke snížení plazmatických koncentrací PCSK9, i bez léčby inhibitory PCSK9 (45), takže při souběžné léčbě LA a inhibitory PCSK9 dochází k sumaci účinků léčby.

Léčbu evolokumabem u pacientů s familiární (homozygotní i heterozygotní) FH při současně léčbě pomocí LA dále hodnotí probíhající otevřená multicentrická studie TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders) (46–48). Studie se účastní i pacienti s HoFH z našeho pracoviště ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Léčba je podávána pacientům v dávce 420 mg evolokumabu každé dva týdny, injekce jsou aplikovány s.c. po každé aferéze. Výsledky studie budou známy cca roku 2020. Při léčbě evolokumabem bylo zaznamenáno snížení LDL cholesterolu o 23 % resp. o 1,8 mmol/l za 24 a 48 týdnů léčby (obrázky 6, 7).

Snížení LDL-C bylo při léčbě evolokumabem variabilní a záviselo na genotypu: 6 % pacientů mělo mutace v genu pro ApoB nebo gain-of-function mutace v genu pro PCSK9, a došlo u nich ke snížení LDL-C o 53 % resp. 51 %. Celkem 7 % pacientů mělo 2 LDLR negativní mutace, u nich nedošlo k žádnému snížení LDL-C (obrázek 7).

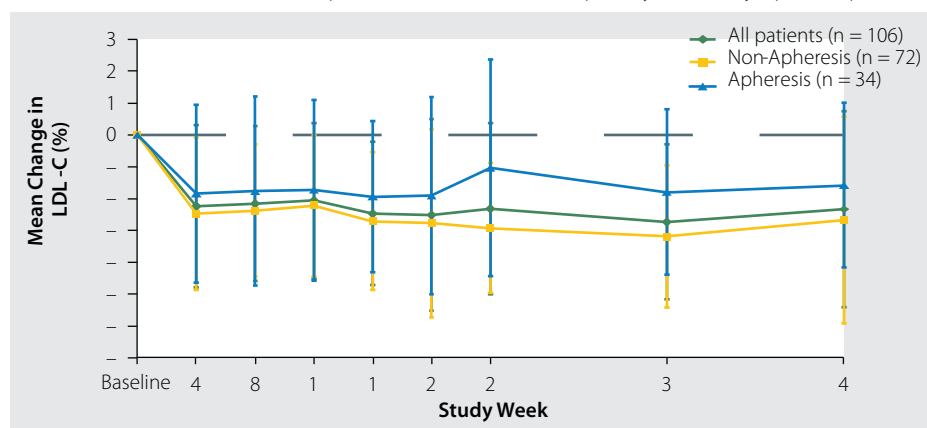
Průběžná data studie TAUSSIG byla nově publikována v letošním roce (48). Pacienti jsou nyní léčeni v 35 centrech v 17 zemích. Do průběžné letošní analýzy bylo zařazeno 106 pacientů, ze kterých je 34 léčeno aferézou od počátku studie, 14 pacientů je mladších 18 let. První pacient byl do souboru zařazen v červnu roku 2012, a analýza byla vypočítána k srpnu roku 2015; průměrná doba sledování činila 1,7 roku (SD 0,63). LDL cholesterol se po 12 týdnech léčby snížil o 20,6 % (SD 24,4; průměrné absolutní snížení 1,50 mmol/l [SD 1,92]); snížení přetrvávalo bez změn i po 48 týdnech léčby (obrázek 8). Celkem u 47 ze 72 pacientů, kteří nejsou léčeni aferézou od počátku studie, bylo nutné zvýšit dávkování 420 mg evolokumabu na jednou za dva týdny. Změna vedla k dalšímu snížení LDL cholesterolu o 8,3 % (SD 13,0; průměrné absolutní snížení 0,77 mmol/l, $p = 0,0001$). V post-hoc analýze bylo průměrné snížení LDL cholesterolu u pacientů léčených aferézou signifikantně vyšší za 12 týdnů ($p = 0,0012$) i 48 týdnů ($p = 0,0032$). Navíc došlo ke snížení lipoproteinu (a) (medián -7,7 % [IQR -21,6 až 6,8]) za 12 týdnů ($p = 0,0015$), s dalším aditivním snížením za 48 týdnů (-11,9 % [-28,0 až 0,0]; $p < 0,0001$). HDL cholesterol se zvýšil v průměru o 7,6 % (SD 18,1) 12. týden ($p < 0,0001$) a o 7,6 % (SD 20,6) 48. týden

Obr. 7. Individuální změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA – v závislosti na genotypu. Upraveno podle (48). Legenda: a – Apheresis patient; b – Patient missed apheresis before week 12 blood draw due to snowstorm; c – Week 12 immediately after vacation; dietary indiscretion suspected. ApoB – apolipoprotein B; ARH – autosomal recessive hypercholesterolemia; GoF – gain-of-function; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SD – standard deviation



Mean change in LDL-C is shown in parentheses after each genetic abnormality category.

Obr. 8. Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA po 48 týdnech léčby. Upraveno podle (48)



($p = 0,0007$). Léčbu evolokumabem pacienti snášeli dobře; 82 (77 %) pacientů mělo nějaké nežádoucí účinky, které ale byly nevýznamné. Nejčastěji šlo o nasopharyngitidu (14 pacientů [13 %]), chřipku (13 [12 %]), bolest hlavy (11 [10 %]) a infekce horních dýchacích cest (11 [10 %]). Závažné nežádoucí účinky se projevily i u 18 (17 %) pacientů, jednalo se o kardiovaskulární příhody (4 pacienti [4 %]). Nedošlo k žádnému úmrtí, i přes to, že se jednalo o populaci s vysokým rizikem, vyskytly se pouze čtyři výše zmíněné kardiovaskulární příhody, jedna (3 %) u pacienta léčeného aferézou, a tři (4 %) u pacientů bez léčby aferézou.

Závěr

Reálná léčebná praxe hypercholesterolemie u pacientů s familiární hypercholesterolií do nedávné doby významně zaostávala za recentními doporučeními pro léčbu a prevenci kardiovaskulárních aterosklerotických onemocnění. Má to mnoho příčin, mezi které patří zejména nedostatečná efektivita součas-

ných hypolipidemik, problematická tolerance či compliance léčených pacientů. Inhibice PCSK9 evolokumabem představuje důležitý pokrok v klinické léčbě hypercholesterolemie, zejména pro ty nejvíce rizikové pacienty – a těmi pacienti s familiární hypercholesterolií zcela jistě jsou. Dává nové léčebné možnosti také pro ty pacienty, kteří vykazují subterapeutickou odpověď na maximálně tolerovanou dávku statinu, nebo kteří dostupnou hypolipidemickou léčbu netolerují. Rozsáhlé údaje z klinických studií a v posledním období z reálné klinické praxe prokázaly, že monoklonální protilátky proti PCSK9 nabízejí účinnou a bezpečnou variantu v léčbě těch pacientů, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-C a non-HDL-C tak, jak to často řešíme u pacientů s homozygotní nebo heterozygotní familiární hypercholesterolií.

Poděkování

Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-28882A, 17-29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.

LITERATURA

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment, *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1795–1803.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia, in: C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, NY, 2001, pp. 2863–2913.
3. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 482.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science* 1986; 232: 34–47.
5. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver, *J Biol Chem* 2004; 279: 50630–50638.
6. Sorrentino V, Zelcer N. Post-transcriptional regulation of lipoprotein receptors by the E3-ubiquitin ligase inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor, *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 213–219.
7. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–1398.
8. Abifadel M, Variet M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156.
9. Soumar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225.
10. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
11. Wald DS, Bestwick JP, Morfía JK, et al. Childparent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016; 375: 1628–1637.
12. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation* 2016; 133: 1067–1072.
13. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Kardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241: 169–175.
14. Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2016; 38: 1696–1709.
15. Béliard S, Miller A, Carreau V, et al. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 734 French patients. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1129–1136.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
17. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2015; 37: 1398–1405.
18. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation* 2016; 134: 9–19.
19. De Isla LP, Alfonso R, Mata N, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2016; 36: 2004–2010.
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
22. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–1379.
23. Perez De Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up, *J. Am. Coll. Cardiol* 2016; 67: 1278–1285.
24. Masana L, Lennep JRV. Dose wisely! How lipid-lowering undertreatment can lead to overtreatment. *Atherosclerosis* 2016; 255: 126–127.
25. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients, *Atherosclerosis* 2016; 255: 200–209.
26. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004–2014. *Atherosclerosis* 2017; 257: 9–15.
27. Gouni-Berthold I, Descamps OS, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1412–1443.
28. Marais AD, Kim JB, Wasserman SM, Lambert G. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 58–66.
29. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 310.
30. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524.
31. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251–258.
32. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
33. Farnier M. Future lipid-altering therapeutic options targeting residual cardiovascular risk, *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 65.
34. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 27–36.
35. Huynh K. Dyslipidaemia: evolocumab lowers LDL cholesterol. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 687.
36. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol* 2014; 10: 183–199.
37. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 7–32.
38. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09303>
39. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
40. Raal FJ, Scott R, Somaratne R, et al. Low density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–2417.
41. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
42. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
43. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 598–607.
44. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–2120.
45. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113: 1290–1295.
46. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, et al. Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016.
47. Stein EA, Sampietro T, Santos R, et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients: Results From the Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). *Atherosclerosis* 2016; (252): e232.
48. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 280–290.

Odefsey a jeho současná pozice v léčbě HIV infekce

David Jilich

Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí, Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK v Praze

Antiretrovirová terapie je jediným všeobecně uznávaným způsobem léčby HIV infekce. Vzhledem k nezbytnosti dlouhodobého a každodenního užívání antiretrovirov je důležité používat nejen vysoce účinné, ale i bezpečné a pacienty dobře snášené léčivé přípravky. V poslední době je kladen velký důraz na patientské pohodlí při dlouhodobé léčbě. Současným vrcholem v tomto smyslu jsou tzv. jedno-tabletové režimy. Jedním z nich je i Odefsey.

Klíčová slova: Odefsey, HIV, antiretrovirovka, NNRTI, rilpivirin, TAF.

Odefsey and its current role in treating HIV infection

Antiretroviral treatment is the only generally accepted method for treating HIV infection. Given the need for long-term and everyday use of antiretroviral drugs, it is important to use not only highly effective, but also safe and well tolerated medicinal products. Recently, major emphasis has been placed on patient comfort in long-term treatment. Single-tablet regimens are at the cutting edge in this regard, with one of them being Odefsey.

Key words: Odefsey, HIV, antiretroviral drugs, NNRTI, rilpivirine, TAF.

Zatím posledním originálním přípravkem určeným pro léčbu HIV-1, který vstoupil na trh v České republice, je Odefsey. Jedná se o páteho zástupce tzv. jedno-tabletových režimů. Tableta Odefsey obsahuje 200 mg emtricitabinu, 25 mg tenofovir alafenamidu a 25 mg rilpivirinu. Dávkovací režim spočívá v užití jedné tablety každých 24 hodin spolu s větším jídlem. Užití jedné tablety obsahující tři účinné látky ze dvou lékových skupin jedenkrát denně je principem všech současných jedno-tabletových režimů. Odefsey je určen pro osoby starší 12 let s tělesnou hmotností minimálně 35 kilogramů. Další podmínkou zahájení léčby je podobně jako u všech dalších režimů obsahujících rilpivirin virová nálož HIV RNA nižší než 100 000 kopií/ml. Samozřejmou podmínkou je i absence mutací představujících rezistenci na některou z účinných látek. Clearance kreatininu by u léčených osob měla být vyšší než 30 ml/min. Při poklesu clearance kreatininu pod tuto hodnotu je nezbytné léčbu pomocí Odefsey přerušit.

Odefsey byl pro použití v klinické praxi v USA schválen FDA (Food and Drug Administration) 1. 3. 2016 a krátce poté, 21. 6. 2016 i EMEA (European Medicines Agency) pro použití v Evropě (2, 3). V České republice byla Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) schválena úhrada pro naivní pacienty 3. 7. 2017 (1). Pro již léčené pacienty se úhrada očekává v brzké době.

V současné době, kdy jsou v léčbě HIV stále více preferovány integrázové inhibitory (Integrase strand-transfer inhibitors, INSTI), je rilpivirin jediným doporučovaným lékem ze skupiny nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI). Odefsey je jako preferovaný léčebný režim uváděn v poslední verzi 9.0 Doporučených postupů Evropské společnosti pro HIV (European AIDS Clinical Society, EACS) zveřejněné v říjnu 2017, stejně tak americkou DHHS (Department of Health and Human Services) v poslední verzi Doporučených postupů z roku 2017 (4, 5). V našem národním Doporučeném postupu publikovaném v roce

2016 je kombinace obsahující rilpivirin mezi alternativními režimy. Úhradové podmínky zdravotních pojišťoven schvalují použití rilpivirinu pro dosud neléčené osoby (6). Pro již léčené osoby existuje možnost formou žádosti o schválení úhrady.

Složky Odefsey

Standardní léčba HIV infekce má obsahovat tři lékové komponenty. Nejinak je tomu u Odefsey. První dvě, emtricitabin a tenofovir alafenamid patří mezi nukleosidové resp. nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy. Rilpivirin je zástupcem 2. generace nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy.

Všechny komponenty Odefsey byly již dříve v klinické praxi používány, nejsou tedy novinkou. Novinkou je pouze jejich fixní kombinace.

Emtricitabin je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, který kromě působení na HIV-1 vykazuje i protivirovou aktivitu proti viru hepatitidy B. Byl uveden na trh v roce 2003. Existuje

samostatně, ale je součástí i nejrůznějších fixních kombinací včetně několika jedno-tabletových režimů. Jeho denní dávka je 200 mg užívaná jednorázově. Bývá dobře tolerován a mezi nejčastější nežádoucí účinky patří mírná bolest hlavy, nevolnost nebo průjem (1, 7).

Tenofovir alafenamid (TAF) je prekurzor účinné látky tenofovir, který je nukleotidovým inhibitorem reverzní transkriptázy. Na rozdíl od svého předchůdce, tenofoviru disoproxil (TDF), naprostá většina účinné látky vstupuje do cílových buněk a v krevním řečišti tak zůstává minimální množství. Díky tomu je stejného účinku dosaženo při použití desetinové dávky oproti TDF. Právě tenofovir v krevním řečišti byl zodpovědný za projevy toxicity, především v rámci ledvinového a kostního systému. Denní dávka tvoří pouhých 10–25 mg v porovnání s dávkou 245 mg původně užívaného tenofoviru disoproxilu (TDF). Tenofovir alafenamid byl uveden na trh (v rámci fixní kombinace Genvoya) na konci 2015. Pacienti bývají velmi dobře tolerováni, ostatně stejně jako tenofovir disoproxil (1, 7).

Rilpivirin je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Do klinického užívání byl uveden v roce 2011, kdy byl určen pouze pro dosud neléčené osoby. V roce 2013 byla jeho klinická indikace rozšířena i na předléčené osoby (8). Je dostupný samostatně i jako součást fixních kombinací včetně Odefsey. Jednorázová denní dávka je pouhých 25 mg. Na základě výsledků účinnostních studií je použití rilpivirinu vyhrazeno pro osoby s hodnotou HIV RNA nižší než 100 000 kopií/ml. Důležitou součástí užívání rilpivirinu je jeho současné užívání spolu s jídlem obsahujícím alespoň 400 kcal (1, 7).

Odefsey je třetí fixní kombinací obsahující tenofovir alafenamid (TAF) a druhým jedno-tabletovým režimem obsahujícím tenofovir alafenamid.

Účinnost

Jedním ze způsobů, jak ověřit účinnost, bezpečnost a snášenlivost léčivých látek jsou tzv. switch studie, při nichž je stabilní, léčený pacient převeden z původní terapie na zkoumaný lék nebo kombinaci léků. V případě Odefsey jsou za zásadní považovány studie GS-US-366-1160 a GS-US-366-1216 publikované v letošním roce v časopise Lancet HIV.

Studie GS-US-366-1160 je randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená non-inferioritní

studie fáze 3b, realizovaná v osmi zemích Evropy a Severní Ameriky. Do tohoto projektu byly zařazovány osoby infikované HIV-1, které byly účinně léčené fixní kombinací emtricitabinu, tenofoviru disoproxilu a efavirenzu s HIV RNA menší než 50 kopií/ml v posledních 6 měsících. Clearance kreatininu všech těchto osob byla vyšší než 50 ml/min. Celkový počet zařazených tvořilo 875 osob, které byly v poměru 1 : 1 rozděleny do dvou ramen. Jedno rameno bylo převedeno na fixní kombinaci emtricitabinu, tenofoviru alafenamidu a rilpivirinu. Osoby ve druhém rameni pokračovaly v užívání původní lékové kombinace. Za primární cíl studie bylo stanoveno procento osob dosahující kompletní virové suprese, tj. HIV RNA menší než 50 kopií/ml. Za hranici non-inferiority byl stanoven rozdíl nepřesahující 8%. Ve 48. týdnu klinického sledování nepřesáhlo maximální stanovenou hranici HIV RNA 90% osob v rameni s rilpivirinem a 92% osob na původní kombinaci s efavirenzem. Tento výsledek potvrzuje non-inferioritu zkoumaného přípravku. Osob, u kterých léčba selhala, bylo v obou ramenech 1% (9).

GS-US-366-1216 je (podobně jako studie 1160) randomizovaná, multicentrická, dvojité zaslepená non-inferioritní studie fáze 3b realizovaná v jedenácti zemích Evropy a Severní Ameriky. Do studie byly zařazovány osoby účinně léčené fixní kombinací emtricitabinu, tenofoviru disoproxilu a rilpivirinu s HIV RNA menší než 50 kopií/ml v posledních 6 měsících a clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min. Celkový počet zařazených tvořilo 630 osob, které byly v poměru 1 : 1 zařazeny do dvou ramen. Jedno rameno bylo převedeno na fixní kombinaci emtricitabinu, tenofoviru alafenamidu a rilpivirinu. Osoby ve druhém rameni pokračovaly v užívání původní kombinace. Za primární cíl studie byl stanoven podíl osob dosahující kompletní virové suprese ve 48. týdnu sledování. Za hranici non-inferiority byl stanoven rozdíl nepřesahující 8%. Ve 48. týdnu klinického sledování dosáhlo stanovené hodnoty HIV RNA shodně v obou ramenech 94% léčených. Tento výsledek potvrzuje non-inferioritu zkoumaného přípravku. Osoby s hodnotou HIV RNA 50 kopií/ml nebo vyšší tvořili pouze 0,6% v rameni s tenofovirem alafenamidem. V druhém rameni k žádnému případu selhání terapie nedošlo (10).

Nežádoucí účinky

Ve studii GS-US-366-1160 byla míra výskytu nežádoucích účinků v rameni s rilpivirinem

80% a v rameni s efavirenzem 74%, z toho v přímé souvislosti s kombinací obsahující rilpivirin ve 13% resp. v 10% u osob užívajících kombinaci s efavirenzem. Při hodnocení tohoto výsledku je třeba vzít v potaz skutečnost, že všechny osoby zařazené do studie byly již nějakou dobu léčeny původní kombinací a lze předpokládat, že tuto kombinaci více či méně tolerovaly. Proto při převádění na alternativní kombinaci lze očekávat vyšší výskyt nežádoucích účinků než v případě původní kombinace (9).

Ve studii GS-US-366-1216 byla míra výskytu nežádoucích účinků v rameni s TAF i TDF srovnatelná, konkrétně 81 resp. 80%. V analýze nežádoucích účinků bezprostředně souvisejících s užívanou medikací ale vidíme významný rozdíl. V rameni s TAF tvořily 6%, zatímco v rameni s TDF 12% (10).

V případě studie 1160 je jedním z jednoduše interpretovatelných výstupů výsledek měření hustoty kostní tkáně v oblasti kyčle a obratle. Ve 24. týdnu a ještě daleko významněji v týdnu 48 došlo v rameni s rilpivirinem k vzestupu kostní hustoty v porovnání s počátečním stavem (9).

Ve studii 1216 bylo dosaženo velmi podobných výsledků, tj. ve 24. i 48. týdnu došlo k nárůstu kostní denzity, zatímco u komparátoru ke změně kostní hustoty nedošlo (10).

Ve studiích ECHO a THRIVE (studie s podobným designem u neléčených osob srovnávající kombinace obsahující nenukleosidové inhibitory efavirenzu a rilpivirinu) byl výskyt nežádoucích účinků sledován rovněž. V obou studiích byly výsledky konzistentní a přesvědčivé, favorizující rilpivirin. V patientském souboru čítajícím více než 680 osob bylo nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby v rameni s rilpivirinem 2 resp. 4%, zatímco v rameni s efavirenzem 8 resp. 7%. Mezi nejčastější nežádoucí účinky provázející užívání efavirenzu patří exantém a neuropsychiatrické nežádoucí účinky. Exantém se vyskytl u 7 osob (1%) užívajících rilpivirin a u 56 osob (8%) v rameni s efavirenzem. Počet případů nežádoucích účinků působících na nervovou soustavu, kam byly ve studii ECHO zařazeny děsivé sny, nespavost, deprese a úzkost, bylo celkově 50 (15%) u rilpivirinu vs. 86 (25%) u efavirenzu (11, 12).

Virová rezistence

Ve studii 1160 byla virová rezistence vyšetřena u všech šesti osob, u kterých v rameni s Odefsey léčba selhala. Pouze u jedné z nich bylo

TAF

NIŽŠÍ HLADINU TENOFOVIRU V PLAZMĚ*¹

Snížení koncentrace tenofoviru v plazmě o **91 %**¹

I

NEJMENŠÍ TABLETU STR²⁻⁷

Přípravek Odefsey®[▼] je nejmenší tabletou pro léčbu HIV.²⁻⁷

↓

ZACHOVÁNÍ ÚČINNOSTI⁸

Srovnatelná účinnost[†] při převedení z RPV/FTC/TDF na přípravek Odefsey®[▼], virová suprese **94 % vs. 94 %** v týdnu 48^{‡§}

f

MENŠÍ VLIV NA LEDVINY A KOSTNÍ DENZITU*⁸

Hodnoty renálních funkcí a kostní denzity se u pacientů zlepšily se změnou léčby z RPV/FTC/TDF na přípravek Odefsey®[▼].⁸

**PŘEMÝŠLÍTE, PRO KTERÉHO
Z VAŠICH PACIENTŮ BY LÉČBA
PŘÍPRAVKEM ODEFSEY®[▼] BYLA PŘÍNOSEM?**

* oproti režimům založených na TDF. † HIV-1 RNA <50 kopií/ml. ‡ Rozdíl v léčbě -0,3 %; 95% CI -4,2 až 3,7.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

ODEFSEY®[▼] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg potahované tablety **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje emtricitabinum 200 mg (FTC), rilpivirinum hydrochloridum ve množství odpovídajícím rilpivirinu 25 mg (RPV) a tenofoviru alafenamidum fumaras ve množství odpovídajícím tenofoviru alafenamidum 25 mg (TDA). **Indikace:** Léčba infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) bez jakýchkoli známých mutací spojených s rezistencí na skupinu inhibitorů reverzní transkriptázy, emtricitabin nebo tenofovir. **Dávkování:** Terapii má zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně, užívána perorálně, s jídlem, potahované tablety se nesmí roztouknout, rozdrtit nebo dělit. **Porucha funkce ledvin:** U dospělých nebo dospívajících (ve věku minimálně 12 let a s tělesnou hmotností minimálně 35 kg) s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey. Podávání nemá být zahájeno u pacientů s odhadovanou CrCl < 30 ml/min. U pacientů, u kterých odhadovaná CrCl klesne pod 30 ml/min, má být léčba přípravkem Odefsey ukončena. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou (třída A podle Child-Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Child-Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Odefsey. Přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Periferní účinky:** Bezpečnost a účinnost přípravku Odefsey u dětí ve věku do 12 let nebo s tělesnou hmotností < 35 kg nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, rifabutinem, rifampicinem, rifapentinem, omeprazolem, esomeprazolem, dexlansoprazolem, lansoprazolem, pantoprazolem, rabeprazolem, dexametasonem a třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Podrobnosti o dalších kontraindikacích viz plná verze SPC. **Zvláštní upozornění:** Kardiovaskulární systém: Přípravek Odefsey se má používat s opatrností při současném podávání s léčivými přípravky, u kterých je známo riziko vzniku arytmií *Torsade de Pointes*. Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C, kteří užívají antiretrovirovou terapii, mají zvýšené riziko vzniku těžkých a případně i smrtelných jaterních nežádoucích účinků. Přerušení léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní

exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivě sledování. **Onemocnění jater:** U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivity hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) vyskytuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater a je třeba je sledovat obvyklým způsobem; prokáže-li se zhoršení jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo vysazení léčby. **Syndrom imunitní reaktivace:** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunitní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Pacienti mají být poučeni. **Osteonekróza:** Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Přípravek Odefsey nemá být podáván současně s léčivými přípravky, které obsahují tenofovir-alafenamid, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir-dipivoxil. **Přípravek Odefsey obsahuje monohydrát laktosy.** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy proto nemají tento léčivý přípravek užívat. **Interakce:** Přípravek Odefsey nemá být současně podáván s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky. **Kontraindikace současného užívání:** Současné podávání přípravku Odefsey a léčivých přípravků, které indukují CYP3A, nebo inhibitorů protonové pumpy snižovalo plazmatické koncentrace rilpivirinu, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi na přípravek Odefsey a možné rezistenci na rilpivirin. Zvýšená opatrnost je doporučena při současném použití přípravku Odefsey a přípravků, které inhibují aktivitu enzymu CYP3A a léčivých přípravků se známým rizikem vzniku arytmií typu *Torsade de Pointes*. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Odefsey se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod; kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat únavu, závrať a ospalost. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly nauzea (11 %), průjem (7 %) a bolest hlavy (6 %). **Další časté nežádoucí účinky:** abnormální sny, poruchy spánku, zvracení, bolest břicha, flatulence, vyrážka, únava a ospalost; méně časté: anémie, dyspepsie, angioedém, svědění. Podrobnosti o dalších nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Pokud dojde

k předávkování, postupuje se symptomaticky, viz SPC. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences International Ltd., Cambridge, CB21 6GT, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/16/1112/001-002. **Datum revize textu:** 09/2017.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrny údajů o přípravku současně používaných léčivých látek.

Zkratky:

BMD, kostní denzita; CI, interval spolehlivosti; FTC, emtricitabinum; RNA, kyselina ribonukleová; RPV, rilpivirinum (ve formě rilpivirinu hydrochloridum); STR, jednotabletový režim; TAF, tenofovirum alafenamidum; TDF, tenofovirum disoproxilum (ve formě tenofoviru disoproxil fumaras).

Reference:

1. Sax PE, *et al.* Lancet 2015; 385(9987): 2606-2615.
2. SmPC Odefsey®[▼]. Available at: www.ema.europa.eu.
3. SmPC Triumeq®[▼]. Available at: www.ema.europa.eu.
4. SmPC Atripla®. Available at: www.ema.europa.eu.
5. SmPC Stribild®[▼]. Available at: www.ema.europa.eu.
6. SmPC Eviplera®. Available at: www.ema.europa.eu.
7. SmPC Genvoya®[▼]. Available at: www.ema.europa.eu.
8. Orkin C, *et al.* Lancet HIV 2017; Epub ahead of print.

Datum přípravy: 11/2017; ODE/CZ/17-11/1073

zjištěny zásadní, nově vzniklé mutace způsobující rezistenci k emtricitabinu (M184V) a k rilpivirinu (V106L a T188L). Obdobně tomu bylo i ve studii 1216, kdy bylo v obou ramenech po jedné selhávání osobě. Ani u jedné z těchto osob nebyly ale zjištěny mutace asociované s rezistencí k některé z používaných lékových komponent (9, 10).

Ve studii THRIVE bylo celkem 27 osob (8%), u kterých selhala léčba rilpivirinem. U 13 z nich byly zjištěny mutace představující rezistenci na NNRTI a u 14 osob byly prokázány mutace představující rezistenci k NRTI. Z NNRTI mutací dominovala E138K, dále se v menší míře vyskytovaly K101E a V90I. Z NRTI mutací dominovala jednoznačně M184I. V menší míře se vyskytovaly M184V, K219E. Ve studii ECHO v rameni s rilpivirinem selhalo celkem 45 osob, které tvořily 13 %. I zde dominovala NRTI mutace na pozici 184 a NNRTI mutace E138K. Zajímavá je kompletní absence velmi časté NRTI mutace K65R ve studii THRIVE (11, 12).

LITERATURA

1. SPC Odefsey. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209397&tab=texts>
2. <http://www.fdanews.com/articles/175612-fda-gives-thumbs-up-to-gileads-odefsey>
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004156/smops/Positive/human_smop_000972.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
4. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe, version 8.0, 2015. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english-revised_20171025.pdf
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov>
6. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. <http://infekce.cz/DoporART16.htm>

Lékové interakce

Při zahájení nebo úpravě antiretrovirové terapie je vždy nezbytné prověřit možnost lékových interakcí jak mezi jednotlivými antiretrovirovými, tak i s dalšími léky pacientovy chronické medicíny. Lékové interakce jsou jedním z nejčastějších důvodů ovlivňujících výběr nebo úpravu léčebného schématu osob užívajících antiretrovirovou terapii. U fixních kombinací je samozřejmostí ověření možných interakcí všech lékových komponent.

Účinné látky zcela kontraindikované u Odefsey jsou: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin, rifapentin a jako u většiny antiretrovirotik třezalka tečkovaná. Dále jsou uváděna léčiva, kde existuje nepříznivá léková interakce pouze ve vztahu k jedné z lékových komponent Odefsey.

Při užívání rilpivirinu je kontraindikováno užívání dexamethasonu, lansoprazolu, omeprazolu, a rabeprazolu.

U tenofovir alafenamidu je kontraindikována současně podávaná léčba virových hepatitid pomocí adefoviru, bocepreviru nebo telapreviru.

Emtricitabin je z hlediska lékových interakcí neproblematický (1, 13).

Závěr

Odefsey je další léčebnou alternativou pro osoby s infekcí HIV-1. Jeho hlavním přínosem je vysoká míra patientského komfortu při jeho užívání. V několika klinických studiích prokázal vysokou míru účinnosti. Je dobře tolerován a díky tenofovir alafenamidu, který je jeho součástí, je šetrnější k ledvinám a kostnímu systému v porovnání s tenofovirem disoproxiem. Určitým limitem může být nutnost užívat tuto medikaci s jídlem o větším kalorickém objemu stejně jako riziko vzniku rezistence postihující i další léky ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy.

7. Hoffmann Ch, Rockstroh J. HIV Book 2015/2016. www.hivbook.com
8. Palella F, Tebas P, Gazzard B, et al. SPIRIT study: switching to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF single-tablet regimen from ritonavir-boosted protease inhibitor and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors maintains HIV suppression. Abstract TUAB0104, XIX WAC 2012, Washington
9. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, Martorell CT, de Wet J, Stellbrink HJ, Molina JM, Post FA, Valero IP, Porter D, Liu Y, Cheng A, Quirk E, SenGupta D, Cao H. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017; 4(5): e205–e213.

10. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2017; published online Mar 1. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30031-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30031-0).
11. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238–246.
12. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 229–237.
13. www.hiv-druginteractions.org

Zemřel prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc.

Ve věku nedožitých 87 let podlehl dlouhé nemoci 14. října 2017 v Praze významný lékař, pedagog, výzkumník a především skvělý člověk prof. Karel Trnavský. Narodil se 6. prosince 1930 v Brně. Obecnou školu navštěvoval v Ostravě, gymnázium opět v Brně a lékařskou fakultu vystudoval v Olomouci. Pro úplnost dodám, že jeho rodina bydlela v Prostějově od roku 1947 a on sám později rodiče navštěvoval pravidelně až do jejich smrti v roce 1990.

Už během studií v Olomouci navázal celoživotní přátelství se spolužáky – pozdějšími profesory – Vykydalem, Klabussayem a Kolaříkem. Ještě jako medik začal výzkumně pracovat, nejdříve u biochemika prof. Šantavého, známého hlavně pracemi o kolchicinu a jeho derivátech. K tomuto tématu se profesor Trnavský vracel a publikoval ještě několikrát. Později bádala na farmakologii, kde působil i jeho přítel Lambert Klabussay (později po mnoho let hlavní internista ČR) a ještě před promocí spolu publikovali kolem 10 prací. Asi od čtvrtého ročníku začal pan profesor docházet na 1. interní kliniku, kde jeho kolega Vykydal jako mladý asistent vedl úsek revmatologie. Postupně se začal zajímat o revmatické choroby stále hlouběji a spolu s Vykydalem navštěvovali revmatologické kongresy, kde se (stále ještě jako medik!) seznámil se špičkami tehdejší revmatologie u nás.

Po ukončení studia nastoupil 1. dubna 1955 do Výzkumného ústavu reumatických chorob v Piešťanech jako sekundární lékař. Zde založil experimentální oddělení a postupně se stal vedoucím výzkumným pracovníkem. Práce, které profesor Trnavský se svými spolupracovníky zde vyprodukovali, mu zajistily respekt ve světě. Přednášel na kongresech po celém světě. Měl výborné jazykové znalosti a logicky byl zvolen

do exekutivy Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) a také její celosvětové obdoby (ILAR). Spolupracoval i s WHO a pravidelně docházel na zasedání komise do Kodaně, evropské centrály WHO. Toto vše vedlo k tomu, že se znal se všemi významnými revmatology ve světě a mnoho z nich se stalo jeho velmi dobrými přáteli. Mělo to velký význam později, když dojednával studijní pobyty pro mladé lékaře v zahraničí. Ani z Piešťan nepřerušil svoje kontakty se svojí alma mater a do Olomouce nadále dojížděl. Externě zde přednášel i zkoušel a byl po mnoho let členem naší katedry. Obhajoval tu kandidátskou práci v roce 1961, později zde v roce 1979 habilitoval a v roce 1984 se stal profesorem.

V té době dostal nabídku od Ministerstva zdravotnictví na místo ředitele Výzkumného ústavu chorob revmatických v Praze, kterou dlouho zvažoval a nakonec přijal. Ředitelem ústavu se stal od 1. 2. 1983. Profesor Trnavský odvedl obrovský kus práce, a to jak v oblasti výzkumu a organizace týmů, tak i v oblasti léčebně preventivní péče. Celkem publikoval 15 monografií a více než 500 prací. Ústav vedl 7 let. Stal se členem předsednictva Vědecké rady MZ, řady komisí řídících výzkum, členem vědeckých rad fakult několika univerzit a nakonec vědeckým sekretářem České a Československé lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. V Praze přednášel na 1. LF UK a v Institutu pro doškolování lékařů. Zde založil i subkatedru revmatologie. Působil také jako vedoucí redaktor časopisu Fysiatrický a reumatologický věstník, který transformoval na současný časopis Česká revmatologie.

V roce 1990 došlo ve společnosti k mnohým změnám a profesor Trnavský musel post ředitele VÚCHR obhajovat v konkurzu postupně třikrát

a v každém vyhrál. Přesto tehdejší ministr zdravotnictví jmenoval do funkce někoho jiného. Z ústavu odešel do Arthrocentra, nestátního zdravotnického zařízení, které založila a dosud vede jeho manželka Jana, kde mohl vykonávat praxi revmatologa.

V roce 1999 mu bylo ministrem zdravotnictví nabídnuto místo ředitele IPVZ, které zastával po dobu 3 let, ke všeobecné spokojenosti zaměstnanců i celé obce lékařů. V postgraduálních kurzech předával dál své bohaté praktické zkušenosti i teoretické znalosti dalším generacím lékařů s nadhledem, velkorysostí i kritičností.

Profesor Trnavský prožil třetinu života na Moravě, třetinu na Slovensku a třetinu v Praze. Každé prostředí formovalo jeho postoje. V jedné byl přímý, stál si za slovem. Bylo pro něj někdy asi těžké pochopit, že v Praze „ano“ znamená snad, možná, a to samé platí pro „ne“.

Pan profesor byl i neobyčejně vzdělaný člověk a kultura byla součástí jeho životního stylu. Měl nadprůměrné znalosti z filozofie. Miloval literaturu, často navštěvoval galerie, pravidelně také chodil na koncerty vážné hudby a doma měl bohatý archiv CD nahrávek.

Na sklonku života se potýkal s chronickou nemocí, nad kterou nemohl zvítězit. I když intelekt zůstával neporušen, tělo vypovídalo poslušnost. Do posledních chvil byl vzorně ošetřován rodinou, zejména manželkou Janou.

V profesoru Trnavském lékařská obec ztrácí velkého lékaře, vědce i pedagoga a vzácného člověka. Zanechal velkou stopu nejen na poli české a slovenské, ale i evropské a světové revmatologie.

Vážený pane profesore, bylo mi ctí s Vámi pracovat.

Prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

