

# Klinická farmakologie a farmacie

2018

3

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 32 | 2018

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Stanovení obsahu silybinu v potravních doplňcích obsahujících silymarin

## HLAVNÍ TÉMA – GASTROENTEROLOGIE

Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

Novinky v systémové léčbě pokročilého a metastatického karcinomu žaludku

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vybraná biologická léčiva v neonkologických indikacích

Léčba bolesti fixní kombinací orfenadrinu a diklofenaku

## KAZUISTIKY

Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu

Problémy alopecie u mladých žen

## VZPOMÍNKA

Vzpomínka na doc. MUDr. Otto Mayera, CSc.

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Obsah

## ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Martin Poruba, Zuzana Matušková  
**Stanovení obsahu silybinu v potravních doplňcích obsahujících silymarin**

## HLAVNÍ TÉMA – GASTROENTEROLOGIE

- 7** Hana Dujsíková  
**Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů**
- 11** Tomáš Douda  
**Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití**
- 15** Dagmar Brančíková, Michal Eid  
**Novinky v systémové léčbě pokročilého a metastatického karcinomu žaludku**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 19** Petra Matalová  
**Vybraná biologická léčiva v neonkologických indikacích**
- 26** Tomáš Vymazal, Karel Urbánek  
**Léčba bolesti fixní kombinací orfenadrinu a diklofenaku**

## KAZUISTIKY

- 34** Jana Ďuricová, Marcela Káňová, Ivana Kacířová  
**Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu**
- 38** Anna Hudáková, Ľudmila Majerníková, Gabriela Kuriplachová, Viera Sabolová  
**Problémy alopecie u mladých žien**

## VZPOMÍNKA

- 43** Milan Grundmann  
**Vzpomínka na doc. MUDr. Otto Mayera, CSc.**

# Stanovení obsahu silybinu v potravních doplňcích obsahujících silymarin

**Martin Poruba, Zuzana Matušková**

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Prezentovaná studie měla za cíl porovnat obsah silybinu ve vybraných potravních doplňcích obsahujících silymarin dostupných v České republice. Stanovení silybinu bylo provedeno pomocí HPLC/UV. Naše výsledky ukazují, že většina potravních doplňků obsahuje silybin v referenčním rozmezí 20–40 %. Výrobky NaturProdukt® Silymarin forte s obsahem 40 % silybinu ( $80,00 \pm 0,50$  mg) a Nefdesanté® Silymarin ostropestřec s obsahem 33 % silybinu ( $81,58 \pm 0,14$  mg) patří mezi výrobky s vysokým obsahem této přírodní látky. Na druhou stranu nejméně silybinu bylo naměřeno u přípravku WALMARK® Ostropestřec mariánský (< 20 %). Výsledky naznačují, že většina z testovaných potravních doplňků je kvalitní a obsahuje deklarované množství obsahových látek.

**Klíčová slova:** silymarin, silybin, potravní doplňky.

## Determination of silybin content in food supplements containing silymarin

The aim of this study was to determine the amount of silybin in selected nutraceuticals containing silymarin available in the Czech Republic. The determination of silybin was performed using HPLC/UV. Results show that almost all of the tested nutraceuticals contain the sufficient amount of silybin (range 20–40 %). NaturProdukt® Silymarin forte contained 40 % of silybin ( $80.00 \pm 0.50$  mg) and Nefdesanté® Silymarin ostropestřec contained 33 % of silybin ( $81.58 \pm 0.14$  mg). Both can be included among the products with high silybin content. On the other hand, the lowest amount of silybin was measured in WALMARK® Ostropestřec mariánský (< 20 %). Our results suggest that almost all of the tested products are of high quality and contain the declared amount of constituents.

**Key words:** silymarin, silybin, nutraceuticals.

## Úvod

Potravní doplňky patří mezi velmi oblíbené produkty nejen v České republice. Mnohé z nich obsahují přírodní látky, které mohou příznivě působit na lidské zdraví, proto slouží jako doplněk standardní léčby. Mezi využívané látky patří bezesporu silymarin, což je extrakt získávaný z plodů ostropestřce mariánského (*Silybum marianum*, Asteraceae) a tvoří zhruba 1,5–3 % hmotnosti suché drogy. Tento extrakt je bohatý na flavonolignany, z nichž nejdominantnější je zastoupený silybin, který je směsí dvou diastereoizomerů, a tvoří 50–70 % silymarinu. Dále se v silymarinu nachází isosilybin, silychristin, isosilychristin, silydianin, silimonin, dále pak flavonoidy kvercetin, taxifolin a další látky (1).

Ostropestřec mariánský je již po staletí znám a užíván pro své příznivé účinky u chorob jater a žlučníku (2). Studovány jsou také účinky silymarinu u metabolických chorob, u nichž tento extrakt příznivě ovlivňuje plazmatické koncentrace lipidů a glukózy (3, 4). Nadějně se rovněž jeví účinky silymarinu u hepatitidy C, ale osvědčil se i jako podpůrný prostředek u hepatitidy A a E (5, 6). Samostatně využití našel také čistý silybin, který je využíván jako antidotum při otravách jedovatou muchomůrkou zelenou (7).

Cílem této studie je stanovit obsah silybinu A a B u náhodně vybraných doplňků stravy dostupných v České republice. Naším cílem není rozdělit jednotlivé diastereoizomery silybinu, ale stanovit obsah celkového silybinu a porovnat

naše výsledky s údaji uváděnými na obalech jednotlivých přípravků. Silybin byl vybrán s ohledem na jeho dominantní zastoupení z komplexu flavonolignanů a také z toho důvodu, že je pravděpodobně zodpovědný za účinky celého extraktu (8). Přestože silybin tvoří zhruba polovinu celého extraktu, v konečném výrobku se jej nachází pouze 20–40 % (9, 10). Na různém poměru jednotlivých složek se může podílet zejména použitá metoda extrakce (11).

Ke stanovení koncentrace silybinu ve vybraných přípravcích byla vybrána vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s UV detekcí – metoda, která umožní rozdělit, a tedy i zvláště detekovat jednotlivé složky silymarinu. Vzhledem k tomu, že na obalech není uváděna

koncentrace silybinu, je nutné určit také jeho procentuální zastoupení z obsahu silymarinu uvedeného na obalu výrobku.

## Materiál a metody

### Potravní doplňky a chemikálie

Použité potravní doplňky byly nakoupeny v lékárnách v Olomouci. Konkrétně se jednalo o WALMARK® Ostropestřec mariánský (č. š.: LD7C1933), SWISS® Ostropestřec mariánský FORTE (č. š.: L810098670502), MedPharma® Ostropestřec (č. š.: nenalezeno), REVITAL® Očista jater (č. š.: L35952), Dr. Max® Silymarin Premium (č. š.: L1117032901), DaVinci® Silymarin Duo (č. š.: L37045), Liftea® Ostropestřec (č. š.: L011116), NaturProdukt® Silymarin forte (č. š.: L1708004), Nefdesanté® Silymarin ostropestřec (č. š.: nenalezeno).

Standard silybinu (směs diastereoizomerů A a B) byl zakoupen od firmy Sigma-Aldrich spol., s. r. o. (Praha, Česká republika), acetonitril (ACN), methanol (MeOH), kyselina mravenčí (HCOOH) a destilovaná voda byly zakoupeny od firmy VWR International, s. r. o. (Stříbrná Skalice, Česká republika).

### Stanovení obsahu silybinu

Tablety potravních doplňků byly rozdrceny v třecí misce tloučkem a rozdrcená směs byla kvantitativně převedena do odměrné baňky. V případě tobolek byl jejich obsah vysypán a vypláchnut do odměrné baňky. Prášek byl za pomoci ultrazvuku rozpuštěn ve směsi ACN : voda (6 : 4, v/v). Z této směsi bylo odebráno 200 µl pro následnou analýzu HPLC dle Gunaratna et Zhang (12) s mírnými modifikacemi. Složky silymarinu byly separovány na koloně LiChrospher 100 RP-18 (250 mm × 4,6 mm i. d.) s velikostí částic 5 µm (Merck, Darmstadt, Německo) při teplotě 40 °C. Při separaci byla použita mobilní fáze ACN : MeOH : 0,1% HCOOH (27 : 5 : 68, v/v) s průtokem 1 ml/min. Detekce probíhala spektrofotometricky na systému HPLC (Prominence LC-20 A; Shimadzu, Kyoto, Japonsko) při 289 nm.

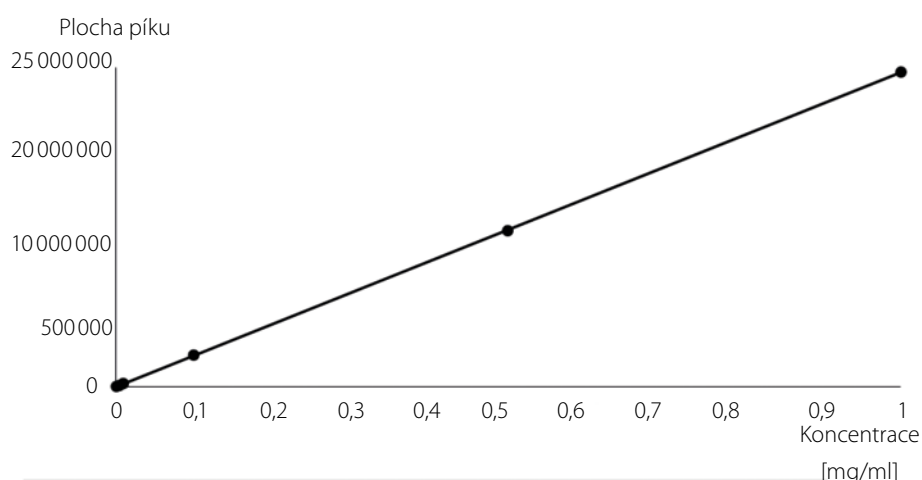
## Výsledky

Silybin byl pomocí metody HPLC odseparován od zbylých složek silymarinu, a tím mohla být určena jeho koncentrace v jednotlivých přípravcích. Pro přesné stanovení obsahu silybinu

**Tab. 1.** Složení náhodně vybraných potravních doplňků uvedené na obalu jednotlivých přípravků.

| Potravní doplněk                    | Obsah v jedné tabletě/tobolce (dle výrobce)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Předpokládaný obsah silybinu v jedné tabletě (mg) |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| WALMARK® Ostropestřec mariánský     | <i>Silybum marianum</i> extrakt ze semen 5 : 1–200 mg (odpovídá 1000 mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 40,0–80,0                                         |
| SWISS® Ostropestřec mariánský FORTE | Ostropestřec mariánský (standardizovaný extrakt ze semen 25 : 1,80 % silymarinu) 250 mg (odpovídá 200 mg silymarinu)                                                                                                                                                                                                                                       | 40,0–80,0                                         |
| MedPharma® Ostropestřec             | Ostropestřec 125 mg (s 80% obsahem silymarinu, tj. 100 mg), černá ředkev 100 mg, smetánka lékařská 100 mg, vojtěška 100 mg, červená řepa 75 mg, cholin 75 mg, inositol 75 mg                                                                                                                                                                               | 20,0–40,0                                         |
| REVITAL® Očista jater               | Extrakt z ostropestřce mariánského 150 mg (120 mg silymarinu)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 24,0–48,0                                         |
| Dr. Max® Silymarin Premium          | 250 mg 80% extraktu ostropestřce mariánského (tj. 200 mg silymarinu), cholin 82,5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                       | 40,0–80,0                                         |
| DaVinci® Silymarin Duo              | Směs silymarinových flavonolignanů 104 mg, suchý extrakt šišáku bajkalského 55 mg, inulin 149 mg                                                                                                                                                                                                                                                           | 20,8–41,6                                         |
| Liftea® Ostropestřec                | extrakt z květu ostropestřce 2400 mg ( <i>silybum marianum</i> extrakt 40 : 1–60 mg), extrakt k natí kopřivy dvoudomé 500 mg ( <i>Urtica dioica</i> extrakt 10 : 1–50 mg), extrakt z kořene smetánky lékařské 125 mg ( <i>Taraxacum officinale</i> extrakt 10 : 1–12,5 mg), cholin 100 mg, L-methionin 25 mg, tokoferol 5 mg, pyridoxin 1 mg, thiamin 1 mg | 12,0–24,0                                         |
| NaturProdukt® Silymarin forte       | silymarin 250 mg (standardizovaný na 80 % silymarinového komplexu), vitamin D3 10 µg                                                                                                                                                                                                                                                                       | 40,0–80,0                                         |
| Nefdesanté® Silymarin ostropestřec  | <i>Silybum marianum</i> extrakt 250 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 50,0–100,0                                        |

**Obr. 1.** Kalibrační křivka. Závislost mezi koncentrací silybinu a plochou píku na chromatogramu.  $R^2 = 0,99997$



v silymarinu byla nejprve vytvořena kalibrační křivka. Vynesením plochy píků v závislosti na koncentraci (0,001–1 mg/ml) byla získána lineární

kalibrační křivka s hodnotou spolehlivosti  $R^2 = 0,99997$  (Obrázek 1). Byla testována rozpustnost silybinu v různých rozpouštědlech při různé

době rozpouštění, aby se předešlo případným změnám v koncentraci pro nestabilitu anebo nedokonalému uvolnění silybinu z těžce rozpustných pomocných látek.

Jednotlivé preparáty s obsahem silymarinu byly testovány z hlediska absolutního množství směsi silybinu A a B a také z hlediska procentuálního zastoupení silybinu v deklarovaném množství extraktu. Nejvyšší množství silybinu bylo naměřeno u přípravku Nefdesanté® Silymarin ostropestřec, v němž bylo naměřeno celkové množství 81,58 mg směsi silybinu. Druhé nejvyšší množství silybinu bylo stanoveno u přípravku NaturProdukt® Silymarin forte, konkrétně 80,00 mg. Nejméně směsi obou silybinů bylo naměřeno u produktu WALMARK® Ostropestřec mariánský.

U většiny analyzovaných preparátů byl obsah silybinu v rozmezí 20–40 %. Do tohoto rozmezí se nevešel pouze přípravek WALMARK® Ostropestřec mariánský a doplněk DaVinci® Silymarin Duo, u kterého silybin tvořil méně než 20 % celkového množství silymarinu uvedeného na obalu. Procentuálně nejvyšší zastoupení silybinu bylo u přípravku NaturProdukt® Silymarin forte, v němž silybin tvořil celých 40 %. Veškeré výsledky jak absolutního množství silybinu, tak také jeho procentuálního zastoupení dle uvedeného množství silymarinu na obale, s výjimkou přípravků s obsahem silybinu pod 20 %, jsou uvedeny v tabulce 2.

## Diskuze

Tato práce přispívá do problematiky obsahu přírodních látek v potravních doplňcích, u nichž je garance jednotlivých chemicky definovaných složek vždy složitá. Obecným problémem potravních doplňků s obsahem přírodních látek je variabilita obsahu složek v závislosti na použitém zdroji rostliny a samozřejmě také na použité metodě extrakce (13, 14). Dostupná literatura uvádí, že obsah jednotlivých flavonolignanů v rostlině se významně liší v závislosti na klimatických podmínkách, v nichž je ostropestřec mariánský pěstován. Z tohoto důvodu se množství silybinu v silymarinovém komplexu může v jednotlivých přípravcích i v rámci různých šarží lišit. Variabilitu v zastoupení silybinu přičítáme zejména tomuto faktoru (15).

## LITERATURA

1. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy research*. PTR. 2010; 24(10): 1423–1432.
2. Rainone F. Milk thistle. *American family physician*. 2005; 72(7): 1285–1288.

**Tab. 2.** Množství silybinu u jednotlivých preparátů s obsahem silymarinu. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ze třech měření. Tabulka rovněž znázorňuje procentuální zastoupení silybinu z uvedeného množství silymarinu na obalu potravního doplňku

| Potravní doplněk                    | Obsah silybinu v jedné tabletě/tobolce (mg) | Procentuální zastoupení silybinu z deklarovaného množství silymarinu (%) |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| WALMARK® Ostropestřec mariánský     | < 40,00                                     | < 20,00                                                                  |
| SWISS® Ostropestřec mariánský FORTE | 65,03 ± 0,06                                | 32,52 ± 0,03                                                             |
| MedPharma® Ostropestřec             | 34,83 ± 0,28                                | 34,83 ± 0,29                                                             |
| REVITAL® Očista jater               | 34,97 ± 0,05                                | 29,14 ± 0,05                                                             |
| Dr. Max® Silymarin Premium          | 65,25 ± 0,25                                | 32,63 ± 0,13                                                             |
| DaVinci® Silymarin Duo              | < 20,80                                     | < 20,00                                                                  |
| Liftea® Ostropestřec                | 13,42 ± 0,52                                | 22,36 ± 0,87                                                             |
| NaturProdukt® Silymarin forte       | 80,00 ± 0,50                                | 40,00 ± 0,25                                                             |
| Nefdesanté® Silymarin ostropestřec  | 81,58 ± 0,14                                | 32,63 ± 0,06                                                             |

V rámci studie jsme stanovovali celkové zastoupení dvou stereoizomerů silybinu ve vybraných potravních doplňcích s obsahem silymarinu. Pro porovnání jednotlivých přípravků jsme zvolili zejména poměrné zastoupení silybinu z celkového množství silymarinu uvedeného na obalu výrobku. Z výsledků vyplývá, že zastoupení silybinu A i B v silymarinovém komplexu u většiny vybraných potravních doplňků spadá do rozmezí 20–40 %. Dva výše uvedené přípravky tohoto rozmezí nedosáhly. Naše výsledky jsou tedy v souladu s analýzou přípravků s obsahem silymarinu, která byla provedena ve Spojených státech amerických v roce 2007 (9).

Pro úplnost je třeba uvést, že jsme nestanovovali celkové množství extraktu silymarinu, které je uváděno na obalu potravních doplňků, ale pouze jeho definovanou součást. Nestanovovali jsme ani ostatní flavonolignany jako například isosilybin, nebo flavonoidy, jako je kvercetin. Z našich výsledků tedy nelze odvozovat celkové množství ani kvalitu použitého extraktu silymarinu v jednotlivých vybraných potravních doplňcích. Výsledky naší studie také nevypovídají o možných terapeutických účincích jednotlivých preparátů, ani o skutečném vstřebaném množství komplexu. O silymarinu i silybinu je známo, že tyto látky se velmi těžce rozpouštějí ve vodě, a mají tak omezenou biologickou

dostupnost. V naší studii jsme proto tablety rozpouštěli ve směsi rozpouštědel, abychom dosáhli co nejvyšších výtěžků. Za zmínku stojí také informace o doporučených terapeutických dávkách jednotlivých přípravků, které jsou pravděpodobně velmi nízké. Studie naznačují, že pro získání terapeutického účinku je vhodnější volit dávky vyšší, a to až v přibližné denní dávce 500 až 1000 mg (16).

Závěrem můžeme říci, že většina analyzovaných potravních doplňků obsahuje směs flavonolignanů silybinu A a B v obvyklém množství přepočítaném na celkový obsah extraktu silymarinu. I přes využívání standardizovaných extraktů se jednotlivé složky komplexu liší ve svém kvantitativním složení a rozdílné přípravky nemusí být nutně rozdílné v kvalitě. Vzhledem k možnému nesouladu obsahu silymarinu a silybinu by se zdálo vhodnější na obalu jednotlivých přípravků neuvádět pouze množství celkového extraktu silymarinu, ale také množství silybinu. Díky této informaci by orientace mezi potravními doplňky s obsahem silymarinu byla mnohem snazší. I přes kolísavé zastoupení silybinu mohou, dle názoru autorů, být tyto přípravky vhodným doplňkem při chorobách gastrointestinálního traktu, případně při některých metabolických chorobách.

*Autoři děkují grantu IGA\_LF\_2018\_011.*

3. Skottova N, Vecera R, Urbanek K, Vana P, Walterova D, Cvak L. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets. *Pharmacological research*. 2003; 47(1): 17–26.
4. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of diabetes research*. 2016; 2016: 5147468.
5. Ferenci P, Beinhart S. Silibinin: an old drug in the high tech era of liver transplantation. *Journal of hepatology*.

2013; 58(3): 409–411.

6. Mihalčin M, Fašáneková L, ml., Husa P. Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E. Klinická farmakologie a farmacie. 2017; 31(1): 15–18.

7. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soule J, Guillon S, Amou-roux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2002; 40(6): 715–757.

8. Hackett ES, Twedt DC, Gustafson DL. Milk thistle and its derivative compounds: a review of opportunities for treatment of liver disease. Journal of veterinary internal medicine. 2013; 27(1): 10–16.

9. Lee JI, Narayan M, Barrett JS. Analysis and comparison of active constituents in commercial standardized silymarin extracts by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. Journal of chromatography B, Analytical technol-

ogies in the biomedical and life sciences. 2007; 845(1): 95–103.

10. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)-Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. Molecules (Basel, Switzerland). 2017; 22(11).

11. Chambers CS, Holečková V, Petrášková L, Biedermann D, Valentová K, Buchta M, et al. The silymarin composition... and why does it matter??? Food Research International. 2017; 100: 339–353.

12. Gunaratna C, Zhang T. Application of liquid chromatography-electrospray ionization-ion trap mass spectrometry to investigate the metabolism of silybinin in human liver microsomes. Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences. 2003; 794(2): 303–310.

13. Radjabian T, Fallah Huseini H. Anti-hyperlipidemic and anti-atherosclerotic activities of silymarins from cultivated and wild plants of *Silybum marianum* L. with different con-

tent of flavonolignans. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics. 2010; 9(2): 63–67.

14. Poppe L, Petersen M. Variation in the flavonolignan composition of fruits from different *Silybum marianum* chemotypes and suspension cultures derived therefrom. Phytochemistry. 2016; 131: 68–75.

15. Graf TN, Cech NB, Polyak SJ, Oberlies NH. A validated UHPLC-tandem mass spectrometry method for quantitative analysis of flavonolignans in milk thistle (*Silybum marianum*) extracts. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2016; 126: 26–33.

16. Fathalah WF, Abdel Aziz MA, Abou El Soud NH, El Raziky MES. High Dose of Silymarin in Patients with Decompensated Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research. 2017; 37(11): 480–487.

# Farmakoterapie idiopatických střevních zánětů

Hana Dujsíková

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF Masarykovy univerzity v Brně

Pod pojmem idiopatické střevní záněty rozumíme Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu. Postihují nejčastěji ileocékální oblast, resp. tlusté střevo. Etiologie onemocnění je neznámá, na vzniku onemocnění se podílí více faktorů. Tento fakt neumožňuje léčbu kauzální, léčba je možná pouze symptomatická. Základní skupiny léků, které využíváme k léčbě idiopatických střevních zánětů, jsou aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva a biologická léčba. Za doplňkovou léčbu považujeme antibiotika a probiotika, ve specifických případech volíme parenterální nebo enterální výživu. Léčba je pro každého pacienta zvolena individuálně, její efektivitu výrazně zvyšuje pacientova spolupráce na léčbě a dispenzární péči.

**Klíčová slova:** idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, farmakoterapie.

## Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease means Crohn's disease and ulcerative colitis. Mostly, it affects ileocecal area, resp. large intestine. Etiology of the disease is unknown. The start of the disease is formed by a number of factors. This fact does not enable causal treatment; treatment is possible only as symptomatic. Basic drug groups that are used for treatment of inflammatory bowel disease are aminosalicylates, corticoids, immunosuppressive therapy and biological therapy. As a supplementary treatment can be considered antibiotics, probiotics; in specific cases parenteral or enteral nourishment is prescribed. Treatment is individually chosen for each patient; its effectiveness is considerably increased by patient's cooperation during the treatment and follow-up.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pharmacotherapy.

## Úvod

Mezi idiopatické střevní záněty (ISZ) patří Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC). Jedná o chronická zánětlivá onemocnění postihující nejčastěji trávicí trakt, ale mohou být postiženy i jiné orgány – nejčastěji klouby, kůže, oči. Incidence ISZ v České republice se pohybuje 12–15/100 000 obyvatel (1) a odhaduje se, že počet pacientů s ISZ se v České republice pohybuje kolem 30 000 (2). Etiologie onemocnění není známa, na vzniku onemocnění se podílí více faktorů, např. strava, životní prostředí, stres, střevní mikrobiom, genetický podíl je minimální. Onemocnění se nejčastěji manifestuje mezi 15.–30. a mezi 45.–60. rokem života.

Crohnova choroba je chronické zánětlivé postižení kterékoliv části trávicí trubice, typické je segmentární postižení, kdy se střídají úseky střeva

zdravého a postiženého. Zánět postihuje všechny vrstvy střevní stěny. Nejčastěji bývá postižen ileocékální přechod, anorektální oblast a tlusté střevo. Aktivní Crohnova choroba viz obr. 1

Ulcerózní kolitida je chronické zánětlivé postižení sliznice tlustého střeva, vždy bývá postiženo rektum a zánět se rozšiřuje orálním směrem. Dle rozsahu postižení hovoříme o proktitidě při postižení rekta, levostranném tvaru, kdy postižení nedosahuje za ileální ohbí a extenzivní tvar, pokud postižení přestoupí orálně nad ileální ohbí. Závažným, život ohrožujícím stavem je fulminantní kolitida, kdy se zánět rozšíří na všechny vrstvy střeva s hrozcí střevní paralýzou či perforací. Aktivní ulcerózní kolitida viz obr. 2.

Obě onemocnění se nejčastěji manifestují křečovitými bolestmi břicha, průjemovitou stolicí s nebo bez příměsí krve, několikrát denně, často

Obr. 1. Aktivní CD



i v noci. Dle tíže a místa postižení se může objevit anémie, malnutrice, váhový úbytek. Prvním příznakem Crohnovy choroby může být bolestivý perianální absces. V případě zánětlivého postižení rekta dominují v klinickém obraze tenesmy –

**Obr. 2.** Aktivní UC



úporné nucení na stolici s odchodem minimálního množství stolice nebo krve či hleny.

Minostřevní projevy můžeme pozorovat zejména u pacientů s postižením tlustého střeva. Nejčastěji bývají postiženy klouby, které jsou bolestivé, zarudlé, po ránu s omezeným pohybem. Na kůži se objevuje častěji erytema nodosum, méně často pyoderma gangrenosum. Oční projevy se manifestují jako episkleritida či iridocyklitida.

## Diagnostika ISZ

Pro diagnostiku ISZ je důležitá anamnéza. Ptáme se na charakter a délku potíží, výskyt onemocnění v rodině. Zejména u starších pacientů klademe důraz na užívanou medikaci, nesteroidní antirevmatika mohou způsobovat střevní zánět obtížně oddiferencovatelný od ISZ. Vždy je potřeba vyloučit bakteriální infekci kultivací stolice. Z laboratorních metod hodnotíme v krevním obraze leukocytózu a trombocytózu jako známky zánětu, hladinu hemoglobinu ke stanovení tíže anémie. Dále hodnotíme výživové parametry albumin a prealbumin, metabolismus železa. Doplňujeme hladinu C reaktivního proteinu, fekální kalprotektin ze stolice pomůže předpovědět hrozící vzplanutí zánětu. Základní vyšetřovací metodou je koloskopie, kdy vyšetříme sliznici tlustého střeva a přechod do střeva tenkého. V průběhu vyšetření hledáme místa aktivního zánětu – zarudnutí, afty, vředové léze, případně následky zánětu – bělavé jizvy, deformace střevního lumina, polypy. Z postižených míst či polypů odebíráme vzorky k histologickému vyšetření. V případě podezření na postižení horní části trávicího traktu doplňujeme gastrokopii, ev. enteroskopii či kapslovou enteroskopii. Enteroklýza k objektivizaci tenkých kliček je v dnešní době nahrazena CT/MR ente-

rografií. Významnou doplňkovou metodou je ultrasonografie střev, která je schopna detekovat zánětlivou aktivitu střeva, stenózy kliček, prestenotické dilatace. K posouzení malé pánve slouží magnetická rezonance, rektum a jeho blízké okolí posoudí transrektální ultrasonografie.

## Terapie ISZ

Současné znalosti o etiopatogenezi idiopatických střevních zánětů neumožňují kauzální léčbu, možná je pouze léčba symptomatická.

### Hlavním úkolem léčby je:

- 1. léčba relapsu
- 2. udržení klidového období – remise co nejdéle
- 3. léčba komplikací

Léčba relapsu vyžaduje léky s rychlým nástupem účinku. Patří sem především kortikoidy, z imunosupresiv cyklosporin A a biologická léčba. U lehčích forem postižení také aminosalicyláty. Udržení remise zajišťují imunosupresiva, nejčastěji thiopuriny, biologická léčba, ve specifických indikacích methotrexát, u lehčích forem opět aminosalicyláty. Specifickou léčbu tvoří enterální a parenterální výživa, antibiotika, případně probiotika. Léčba komplikací jako je absces, píštěl, perforace, masivní krvácení, obstrukce, neoplazie a toxické megakolon při fulminantní kolitidě patří do rukou chirurga.

Aminosalicyláty byly zavedeny do terapie ISZ a především ulcerózní kolitidy v 50. letech minulého století (3). Původní sulfasalazin se používá dnes již minimálně, jednak pro jeho možné nežádoucí vedlejší účinky – reverzibilní dřeňový útlum, a také proto, že za jeho účinnou složku se považuje kyselina 5-aminosalicylová (5-ASA, mesalazin). V současné době je mesalazin základním lékem nemocných s lehkou a středně těžkou formou ulcerózní kolitidy (4). Mesalazin je možno použít také lokálně ve formě čípků či klysmat, pěna není v České republice dostupná. Rozsah distribuce podaného léčiva po aplikaci je závislý na typu preparátu: čípky vedou k uvolnění léčiva v rozsahu do 12–15 cm od análního okraje, při podání klysmatu do oblasti sestupného tračníku nebo až do lénálního ohbí (5).

## Aminosalicyláty v léčbě ulcerózní kolitidy

Základem terapie ulcerózní kolitidy postihující rektum je podávání lokálních forem mesalazinu v podobě čípků. Efektivní denní dávka

je 1 g mesalazinu podávaný 1x denně pro vyšší adherenci pacienta k terapii (6). Nejpozději do 2 týdnů po zahájení terapie by mělo dojít ke zlepšení klinických potíží pacienta a za 6–8 týdnů můžeme pozorovat hojení sliznice. U nemocných s ohraničeným typem ulcerózní kolitidy – limitované na levou polovinu tlustého střeva, se podává perorální mesalazin v celkové denní dávce nejméně 2 g, současně s lokální terapií mesalazinem. Kombinovaná terapie je účinnější než monoterapie lokální nebo perorální (6). V případech, kdy je postiženo celé tlusté střevo – extenzivní kolitida je základem podání perorálního mesalazinu v dávce minimálně 4 g/den v kombinaci s aplikací lokálních forem, zejména nálevů. Pokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta do 2 týdnů, je potřeba zvážit změnu terapie na kortikoidy nebo biologickou léčbu. Při udržovací terapii, po zaléčení relapsu, je doporučena minimální dávka perorálního mesalazinu 1 g/den, dávky lokálně podávaných forem mesalazinu by se měly pohybovat kolem 3 g týdně, v závislosti na toleranci a efektivitě může být dávka individuálně upravena (4).

## Aminosalicyláty v léčbě Crohnovy choroby

**Aminosalicyláty** mají v léčbě mírné aktivní Crohnovy choroby v ileokolické lokalizaci pouze minimální, s placebem srovnatelný efekt, a to i v dávkách vyšších než 3 g/den. Podávání aminosalicylátů v kombinaci s jinými protizánětlivými léky (kortikoidy, imunosupresiva, biologická léčba) není také doporučeno. Výjimkou je rozsáhlé postižení tlustého střeva, kde lze mesalazin podávat z důvodu chemoprolaxe kolorektální dysplazie. Lokální preparáty 5-ASA nejsou, na rozdíl od ulcerózní kolitidy, vhodné k léčbě Crohnovy choroby z důvodu nízké efektivity (7).

V léčbě ISZ využíváme protizánětlivého a imunosupresivního účinku **kortikoidů**, jejich systémové účinky se manifestují spíše jako nežádoucí účinky (hyperglykemie, retence vody v organismu, hypertenze, emoční labilita, psychóza, katarakta, glaukom, osteoporóza). Kortikoidy jsou indikovány pouze k léčbě relapsu onemocnění, pro riziko nežádoucích účinků a selhání efektivity nejsou indikovány k udržení remise choroby. Kortikoidy mohou být dle závažnosti onemocnění a lokalitě choroby podávány intravenózně, perorálně nebo lokálně (čípky, nálevy,

pěna). U závažných stavů, které vyžadují hospitalizaci podáváme kortikoidy intravenózně, nejčastěji methylprednison, v dávce 0,5–1 mg/kg/den s postupným sestupem k tzv. udržovací dávce, jež se pohybují pod hranici 20 mg/den. Rozhodně se nedoporučuje iniciační podání nízkých nebo středních dávek, což vede k oddálení efektivity léčby (8). Klinickou odpověď intravenózní léčby kortikoidy lze očekávat 4.–5. den od zahájení. Pokud není klinická odpověď do 10–14 dní, je potřeba terapii změnit, nejčastěji za biologickou léčbu. V případě klinické odpovědi je možno i.v. formu převést na perorální formu a dávky postupně snižovat, viz tabulka 1. Udržovací dávky kortikoidů je vhodné využít k zahájení profylaktické terapie, nejčastěji thiopuriny. Lokální léčba kortikoidy je indikována při postižení levého tračníku s mírným až středním postižením, z forem se nejčastěji užívají klysmata a pěny. Topický steroid – budesonid – má minimální vedlejší nežádoucí účinky vlivem zvýšeného odbourávání léku v játrech. 1. indikací k podání je Crohnova choroba s postižením ileocekálního přechodu, kde je počáteční dávka 9 mg/den, která se po 2–3 měsících může snížit na 6 mg denně a dle tolerance pacienta ponechat v dlouhodobějším užívání. 2. indikací je mírné až středně aktivní ulcerózní kolitida s dávkou 9 mg budesonidu, který se kontinuálně uvolňuje v tlustém střevě, doba léčby je 8 týdnů s možností prodloužení podávání. Při léčbě kortikoidy může vzniknout tzv. kortikorezistence, kdy pacient na léčbu nereaguje, nebo léčebnou odpověď ztratí a neobnoví nebo kortikodependence, kdy při snížení dávek kortikoidů dojde ke zhoršení klinického stavu pacienta a po jejich opětovném navýšení se klinický stav normalizuje. Obě situace jsou důvodem k zahájení další imunosupresivní terapie.

**Imunosupresiva** potlačují obranyschopnost a mají přímý a dlouhodobý efekt na průběh ISZ. Thiopuriny jsou považovány za optimální udržovací léčbu ISZ. Podává se 2–3 mg/kg/den azathioprinu a 1 mg/kg/den 6-merkaptopurinu. Nevýhodou jsou možné nežádoucí účinky, zejména hematotoxicita s dřeňovým útlumem, hepatotoxicita, GIT intolerance a akutní pankreatitida. Krevní obraz i jaterní testy je potřeba kontrolovat po celou dobu léčby.

**Methotrexát** je považován za imunosupresivní alternativu u pacientů, kteří nemohou užívat thiopuriny. Jako efektivní je považována

dávka methotrexátu 25 mg/týden parenterálně. Jako bezpečná kumulativní dávka je pak označeno 1500 mg methotrexátu (9).

**Cyklosporin A** je v éře biologické léčby lékem 2. volby v terapii akutní těžké ataky ulcerózní kolitidy (fulminantní kolitida) rezistentní na kortikoidy. Léčba se zahajuje intravenózně kontinuální 24hodinovou infuzí v dávce 2 mg/kg/den. Po 3–5 dnech kontrolujeme sérovou cyklosporinemii, která by měla být kolem 300 ng/ml. V případě zlepšení klinického stavu a dostatečné cyklosporinemie můžeme po 10–14 dnech převést pacienta na perorální formu, která odpovídá 3–5 mg/kg/den. Po celou dobu léčby je třeba kontrolovat možné nežádoucí účinky, zejména cefaleu, hypertenzi a nefropatii, vzácně se mohou manifestovat parciální záchvaty podobné epilepsii, poruchy vidění. Vymizí do několika dní po vysazení cyklosporinu A.

**Biologická léčba** představuje v současnosti nejúčinnější způsob medikamentózní léčby ISZ. Je indikována k léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy se střední až vysokou aktivitou choroby při nedostatečném efektu konvenční terapie (kortikoidy, imunosupresiva), u pacientů s komplikacemi (perianální CD, fulminantní průběh UC), při výskytu některých extraintestinálních postižení, při kortikodependentním průběhu (10). V České republice jsou k dispozici monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – infliximab, adalimumab, protilátka proti intergrinovým receptorům  $\alpha 4\beta 7$  – vedolizumab a protilátka proti interleukinu 12 a 23 – ustekinumab. Kontraindikace k podání biologické léčby jsou absolutní a relativní. Mezi absolutní kontraindikace patří předchozí těžká alergická reakce, aktivní infekční onemocnění, přítomnost nedrénovaného abscesu, demyelinizační onemocnění, závažná kardiální insuficience NYHA III–IV, náhlá příhoda břísni; relativní kontraindikací je nádorové onemocnění v anamnéze (10). Před zahájením biologické léčby je nutné provedení plicního vyšetření k vyloučení latentní tuberkulózy a vyloučení aktivní hepatitidy B.

**Infliximab (IFX)** je chimérická, rekombinantní monoklonální protilátka IgG1. Podává se intravenózně v dávce 5 mg/kg. Počáteční podání je v 0., 2. a 6. týdnu. Klinické zlepšení stavu pacienta lze očekávat do 14 dní od zahájení léčby, endoskopická kontrola je provedena kolem 12. týdne. V případě známek hojení pokračuje

**Tab. 1.** Schéma Bindera a Brynskovové v léčbě UC

|                  |                |                     |
|------------------|----------------|---------------------|
| <b>1. týden</b>  | 5–7 dnů        | 60–80 mg prednisonu |
| <b>2. týden</b>  | 3–5 dnů        | 40–60 mg prednisonu |
| <b>3. týden</b>  | 3–5 dnů        | 30 mg prednisonu    |
| <b>4. týden</b>  | 7 dnů          | 25 mg prednisonu    |
| <b>5. týden</b>  | 7 dnů          | 20 mg prednisonu    |
| <b>6. týden</b>  | 7 dnů          | 15 mg prednisonu    |
| <b>7. týden</b>  | 7 dnů          | 12,5 mg prednisonu  |
| <b>8. týden</b>  | 7 dnů          | 10 mg prednisonu    |
| <b>9. týden</b>  | 7 dnů          | 7,5 mg prednisonu   |
| <b>10. týden</b> | 7 dnů          | 5 mg prednisonu     |
| <b>11. týden</b> | 7 dnů          | 2,5 mg prednisonu   |
| <b>12. týden</b> | Ukončení léčby |                     |

**Tab. 2.** Malchowovo schéma v léčbě CD

|                        |                  |
|------------------------|------------------|
| <b>1. týden</b>        | 60 mg prednisonu |
| <b>2. týden</b>        | 40 mg prednisonu |
| <b>3. týden</b>        | 30 mg prednisonu |
| <b>4. týden</b>        | 25 mg prednisonu |
| <b>5. týden</b>        | 20 mg prednisonu |
| <b>6. týden</b>        | 15 mg prednisonu |
| <b>7.–16. týden</b>    | 10 mg prednisonu |
| <b>Udržovací dávka</b> |                  |

léčba cyklicky, vždy 1x za 8 týdnů. Pokud není klinický nebo endoskopický efekt dostatečný, lze navýšit dávku IFX na 10 mg/kg. Z klinické praxe je výhodou IFX rychlejší nástup účinku díky i.v. podání, nevýhodou vyšší riziko alergické reakce a selhání léčby pro přítomnost myší bílkoviny.

**Adalimumab (ADA)** je kompletně humánní monoklonální protilátka IgG1. Podává se subkutánně vždy po 14 dnech. Počáteční dávka 160 mg s.c. je následována 80 mg s.c., dále se podává 40 mg á 14 dní. V případě nedostatečné klinické odpovědi nebo nedostatečných známek hojení je možno zvýšit dávku na 40 mg á 7 dní. Výhodou ADA v klinické praxi je minimum alergických reakcí, nevýhodou pomalejší nástup účinku.

**Golimumab (GOL)** je kompletně humánní monoklonální protilátka IgG1, indikovaná pouze k léčbě ulcerózní kolitidy. Počáteční dávka je subkutánně 200 mg, pak za 2 týdny 100 mg. Pokračovací léčba se řídí dle hmotnosti pacienta – 50 mg nebo 100 mg s.c. á 4 týdny.

**Vedolizumab (VDZ) i ustekinumab (USK)** jsou čerstvými novinkami v léčbě ISZ, schváleny k aplikaci byly koncem minulého roku, resp. na jaře 2018. Jejich hlavní indikací je léčba středně těžkých a těžkých forem ISZ, zejména u pacientů, kde selhala léčba preparáty antiTNF, nebo jejich terapeutická odpověď byla nedostatečná. Vedolizumab se podává 300 mg intravenózně

v 0., 2. a 6. týdnu, následně 300 mg á 8 týdnů, při nedostatečném efektu se zkracuje interval podání na 4 týdny. První dávka ustekinumabu se podá intravenózně dle váhy pacienta – od 260 do 520 mg, další dávka je podána subkutánně za 8 týdnů po podání infuze v dávce 90 mg a stejná dávka je pak podávána s.c. á 12 týdnů. Opět lze interval podání zkrátit na 8 týdnů při nedostatečné efektivitě léčby.

**Nutriční podpora** je u pacientů s ISZ indikována tehdy, jestliže je potřeba zvýšit příjem živin nebo zlepšit nutriční stav pacienta. Enterální výživa je možná jak sondová, tak formou perorálních nutričních doplňků (sipping) a může být jediným zdrojem výživy (kompletní) nebo jejím doplňkem (nekompletní). S výhodou je využita k léčbě vícečetných aktivních stenóz tenkých kliček, recidivy choroby v oblasti anastomózy tenkých kliček, případně jako předoperační příprava. Parenterální výživa je indikována v případech, kdy nedostačuje nebo nemůže být

podávána enterální výživa (ileózní a subileózní stavy, vnitřní píštěle, syndrom krátkého střeva). Je podávána intravenózně, optimálně cestou velkých žil – v. jugularis, v. subclavia, v. femoralis s cílem upravení a udržení co nejoptimálnějšího nutričního stavu. Rizikem parenterálního podání je vznik infekce.

Nejčastěji užívanými **antibiotiky** u pacientů s ISZ jsou metronidazol (2× denně 500 mg), rifaximin (2× denně 200 mg), nifuroxazid (2× denně 400 mg). Podávání dříve hojně rozšířeného ciprofloxacinu se dnes omezuje pro riziko vzniku clostridiové kolitidy. V případech těžkého stavu pacienta podáváme antibiotika po domluvě s antibiotickým centrem. Nejčastější indikací podání antibiotik je infekce, předoperační příprava, perianální postižení u Crohnovy choroby, zánětlivá ložiska v břiše, vnitřní píštěle nebo střevní dysmikrobie s hrozícím relapsem onemocnění.

**Probiotika** jsou nepatogenní mikroorganismy, které mohou příznivě ovlivnit stav pacienta

tím, že jejich podáním se změní nebo stabilizuje střevní flóra. Indikace probiotické léčby u ISZ je lehký až středně těžký relaps ulcerózní kolitidy v kombinaci s mesalazinem, udržovací léčba (alternativa mesalazinu), prevence vzniku pouchitidy (zánět vaku vytvořeného z části tenkých kliček u pacientů s ulcerózní kolitidou po odstranění tlustého střeva) a prevence exacerbace chronické pouchitidy. Nejčastěji používaná probiotika obsahují kmeny *Lactobacilů*, gram pozitivních koků, bifidobakterií a kvasinkové mikroorganismy – *Saccharomyces boulardii*.

## Závěr

Závěrem je potřeba říci, že léčbu pacienta je nutné zahájit co nejdříve od diagnostiky choroby, sledovat v pravidelných intervalech efektivitu zvolené léčby a ev. léčbu co nejdříve změnit, pokud není efektivní. Zabráníme tím přechodu choroby do chronického stadia a umožníme pacientovi vyšší kvalitu života.

## LITERATURA

1. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, Dušek L, Lukáš M. Epidemiologie, hospitalizační léčba a migrace IBD pacientů za specializovanou péči v České republice. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 71(6): 501–509.
2. Bortlík M. Vývoj léčby idiopatických střevních zánětů v posledních 20 letech. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 69(4): 341–350.
3. Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E, et al. The long journey of salicylates in ulcerative colitis: The past and the future. *J Crohns Colitis* 2009; 3(3): 149–156.
4. Travis SPL, Stange EF, Leman M, et al. European evidence – based Consensus on the management of ulcerative co-

- litis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 24–62.
5. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(9): 996–1009.
6. Prokopová L, Ďuricová D, Bortlík M, Zbořil V, Lukáš M a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP. Doporučené postupy pro podávání aminosalicylátů u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 66(5): 391–400.
7. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based

- consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55(suppl 1): i16–i35.
8. Zbořil V a kol. Biologická terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Mladá fronta 2016: 42.
9. Zbořil V a kol. Imunosupresiva v terapii idiopatických střevních zánětů. Praha: Grada Publishing 2007: 41–45.
10. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, Konečný M a Pracovní skupina pro idiopatické střevní záněty ČGS ČLS JEP. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 7(1): 11–26.

# Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

**Tomáš Douda**

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK, Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec králové

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Inhibuje  $\alpha 4\beta 7$  integrin, a tak selektivně blokuje přilnutí leukocytů (aktivovaných GIT-tropných lymfocytů) k cévní stěně a migraci do střevní submukózy, a tím brání patologickému zánětu v trávicí trubici. Účinnost vedolizumabu byla prokázána jak ve studiích, tak i v reálné klinické praxi, zejména u ulcerózní kolitidy. Výborný bezpečnostní profil, nový mechanismus účinku a klinická potřeba nové léčby idiopatických střevních zánětů vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi.

**Klíčová slova:** vedolizumab, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, biologická léčba.

## Vedolizumab, its pharmacological profile and therapeutic use

Vedolizumab (VDZ), a humanized monoclonal antibody, is approved for use in ulcerative colitis and Crohn's disease (IBD). Vedolizumab inhibits leukocyte vascular adhesion and migration into the gastrointestinal tract through  $\alpha 4\beta 7$  integrin blockade. Clinical effectiveness of vedolizumab was evident in both the CD and mainly in UC populations. These findings are consistent with observations from clinical trials, and from real word experience too. The improved safety profile, novel mechanism of action and clinical need for new therapies has led to the rapid adoption of vedolizumab use in clinical practice.

**Key words:** vedolizumab, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologic therapy.

## Úvod

Etiologie obou hlavních zástupců idiopatických střevních zánětů (IBD) – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby je neznámá a patogenezе obou nemocí je známa jen neúplně. Jedná se o imunologicky zprostředkovaná chronická zánětlivá onemocnění, většinou progresivní, s postupně se zhoršujícím průběhem, ale i možností spontánního zlepšení. Onemocnění vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozuji slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komensálních bakterií. Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních

i mimostřevních projevů, charakterizované rozmanitými genetickými abnormalitami, kdy různé genetické abnormality vedou k podobným fenotypickým projevům (1, 2). Onemocnění postihuje přibližně 0,3–0,5 % naší populace. Význam onemocnění ale spočívá ve faktu, že incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. V Evropě je postiženo 2,5–3 miliony lidí a přímé náklady na jejich léčbu tvoří téměř 6 bilionů euro ročně (3, 4).

Spolu s konvenční terapií, která zahrnuje aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, antibiotika a probiotika, využíváme stále více léky označované souhrnně jako biologická léčiva. Léčba biologickými preparáty znamená podávání látek s přísně vyhrazeným mecha-

nismem účinku a specifickou cílovou strukturou. Cílem zásahu je molekula s klíčovým postavením v patogenezi nemoci. U idiopatických střevních zánětů v předchozích 25 letech byla biologická léčba synonymem pro protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (anti-TNF- $\alpha$ ).

Medikamentózní terapie IBD včetně anti-TNF nedosahuje optimální efektivity. V klinické praxi na indukční léčbu anti-TNFa příznivě odpoví 90 % pacientů. V prvním roce udržovací léčby terapii ukončí 20–30 % pro ztrátu odpovědi nebo výskyt nežádoucích účinků, k další sekundární ztrátě odpovědi nebo ukončení léčby pro infekční komplikace a imunopatologické projevy dochází u 10–15 % nemocných ročně. Různé a značně odlišné fenotypické projevy IBD nasvědčují tomu, že při spuštění zánětu může

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Douda, Ph.D., tomas.douda@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK, Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec králové  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 11–14

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2018

být ve hře několik různých patofyziologických mechanismů, které nakonec vedou k podobným chorobným projevům. Jeden způsob léčby nemůže být účinný u každého pacienta s různými fenotypy nemoci (5, 6). Důvodem neúspěchů je mimo jiné neznámá etiologie a neúplně známá patogeneze obou nemocí, která znemožňuje zavedení kauzální terapie. Terapie je založena pouze na potlačení určité části patogenetického řetězce zánětu. Pokroky v poznání patogeneze IBD a procesu imunitní odpovědi v trávicí trubici vedly v nedávné době k vývoji nových biologických preparátů i malých molekul – inhibitory cytokinů (např. interleukinu 12/23), inhibitory cytokinových signálních cest (Janus kinázy, SMAD7), inhibitory transkripčních faktorů a další. Jako první z nových biologik se dostaly na trh protilátky, které selektivně blokují molekuly zapojené do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva.

### Patogeneze zánětlivé reakce v trávicí trubici

Zánětlivá reakce v trávicí trubici je zprostředkována zejména T lymfocyty. T lymfocyty cirkulují mezi krevním řečištěm a periferními lymfatickými orgány bez schopnosti infiltrovat tkáň v místě zánětlivé reakce. Po setkání s antigenem (prostřednictvím antigen prezentujících buněk) v lymfatických uzlinách dochází k jejich aktivaci, klonální expanzi, a tím k přeměně v efektorové T lymfocyty. Během tohoto procesu exprimují lymfocyty na svém povrchu receptory označované jako integriny. Jejich prostřednictvím pak dochází k uchycení a migraci T lymfocytů z cévního řečiště do tkáně tam, kde cévní endotel exprimuje příslušné povrchové ligandy. Proces aktivace lymfocytů tedy determinuje tkáňovou specifitu T lymfocytů. Migrace aktivovaných lymfocytů do tkáně je složitý proces, na jehož počátku je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF $\alpha$ , interleukin-1, apod.) aktivovanými makrofágy. Tyto látky aktivují cévní endotel ke zvýšené expresi povrchových receptorů, mezi nimiž hrají klíčovou roli selektiny a adresiny. První z nich slouží k počátečnímu uchycení (tzv. tethering) cirkulujících lymfocytů k cévní stěně. Tím je zpomalen jejich pohyb a takto uchycené lymfocyty pak pozvolna rolují (rolling) po vnitřním povrchu cévní stěny do okamžiku navázání pevnějšího spojení s endotelem. Toto spojení zajišťují již zmíněné integrinové

receptory vazbou na jejich endoteliální ligandy (adresiny). Pevně uchycený lymfocyt pak proniká mezibuněčnými spoji do okolní tkáně. Funkce integrinů však není omezena pouze na mechanické uchycení lymfocytů k endotelu. Vazbou integrinů na endoteliální ligand dochází ke spuštění nitrobuněčných signálních cest a ke změně buněčných funkcí. A naopak, tato nitrobuněčná modulace zpětně zvyšuje afinitu extracelulární receptorové části integrinových molekul k jejich endoteliálním ligandům (7, 8).

Aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako  $\alpha 4 \beta 7$ . Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. mucosal addressin cell adhesion molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerských plátech. Bloádou vazby  $\alpha 4 \beta 7$  integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice. Prvním představitelem této generace tzv. antiintegrinových protilátek byl natalizumab, celosvětově využívaný k terapii roztroušené sklerózy.

### Natalizumab

Natalizumab je rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátkou třídy IgG4 cílenou proti integrinové podjednotce  $\alpha 4$ . Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu  $\alpha 4 \beta 7$  (ve střevě), ale také integrinu  $\alpha 4 \beta 1$ , který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla (vyjma neutrofilů). Cílovým ligandem integrinu  $\alpha 4 \beta 1$  je adresin VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému (9, 10, 11, 12). To je vysvětlením vzniku závažných mozkových komplikací, které mohou při imunosupresi mozkové tkáni vzniknout. Jedná se o oportunní infekci způsobenou JCV (John Cunningham Virus) vznikající při oslabení imunní odolnosti CNS (například při HIV), kdy se virus transformuje z formy latentní do virulentní a způsobí tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Toto onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu a není známa kauzální léčba. Natalizumab způsobuje kromě útlumu zánětu v trávicí trubici i imunosupresi mozkové tkáně a je tak efektivní v léčbě roztroušené sklerózy, ale také způsobuje predispozici k progresivní multifokální leuko-

encefalopatii (13, 14, 15). V Evropě není léčba Crohnovy choroby natalizumabem povolena, je použitelný jen u pacientů s roztroušenou sklerózou. Rizika spojená s léčbou natalizumabem vedla k tomu, že hlavní pozornost byla následně upřena na jinou antimigrační protilátku působící pouze selektivně v trávicí trubici – vedolizumab.

### Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka cílená na  $\alpha 4 \beta 7$  integrin a selektivně brání migraci GIT-tropních lymfocytů do střevní submukózy, a tím brání zánětu v trávicí trubici.

Jeho vývoj začal v Bostnu v Massachusettské všeobecné nemocnici v 80. letech minulého století. Původní myšl protilátku proti integrinu  $\alpha 4 \beta 7$  popsal Lazarovits v roce 1984 (16). Důkazy o efektu této látky byly publikovány v roce 1996 na vzorku opic Tamarin pinčí. U těchto opic se v zajetí může rozvinout spontánně střevní zánět, který svým chováním i histologickým charakterem odpovídá ulcerózní kolitidě. Aplikace monoklonální protilátky proti integrinu  $\alpha 4 \beta 7$  vedla u opic k jednoznačnému potlačení zánětlivé aktivity, a potvrdila tak předpoklad, že terapeutický koncept založený na blokádě integrinových receptorů může být efektivní (17).

Po úspěšných klinických studiích fáze I a II s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou (7, 18, 19, 20, 21) a bezpečnostních studiích, které prokázaly, že nedochází k snižování imunitní schopnosti v mozku (22), bylo ve výzkumu pokračováno. Negativní fakt, že až 38 % pacientů vyvinulo autoprotilátku, vedla k tomu, že firmou Millennium Pharmaceuticals byla vyvinuta nová technologie výroby – současná molekula vedolizumabu je produkována v buněčných liniích ovariálních buněk čínských křečků. Je minimálně imunogenní a má jen nepatrné riziko vzniku protilátek (23).

### Studie GEMINI

Od r. 2006 byla zahájena série studií se zaměřením na bezpečnost vedolizumabu a účinnost u nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí pod názvem GEMINI (24). Projekt zahrnoval několik tisíc nemocných s IBD a proběhl ve třech stovkách center na pěti kontinentech. Cílem studie GEMINI I bylo ověřit účinnost a bezpečnost vedolizumabu u nemocných se středně a vysoce aktivní ulcerózní kolitidou, kteří neodpovídali adekvátně na konvenční te-

rapii, případně takovou léčbu netolerovali (25). V indukční fázi bylo dosaženo klinické odpovědi u 47 % léčených vedolizumabem, odpověď v placebové skupině dosáhla 25,5 %, rozdíl byl vysoce statisticky signifikantní. Ještě příznivěji se jeví výsledky roční udržovací léčby vedolizumabem: klinické remise dosáhlo 42–45 % pacientů léčených vedolizumabem (v závislosti na intervalu dávky 4 nebo 8 týdnů), v placebové skupině bylo v remisi po jednom roce necelých 16 % nemocných. Do paralelně probíhající studie GEMINI II byli zařazeni nemocní se středně a vysoce aktivní Crohnovou chorobou, rovněž zde byla podmínkou neúčinnost či nesnášenlivost konvenční medikamentózní léčby (26). Efekt vedolizumabu byl u nemocných s CN méně výrazný, a to zejména v indukční fázi, kde odpovědi dosáhlo 31,4 % léčených vedolizumabem oproti 25,7 % v placebové skupině, rozdíl nebyl signifikantní. Po jednom roce bylo v remisi 37–39 % pacientů ve skupinách vedolizumabových (aplikace po 4 nebo 8 týdnech) a necelých 22 % pacientů na placebo, tento rozdíl již pochopitelně dosáhl statistické významnosti. Cílem studie GEMINI III bylo posoudit účinnost vedolizumabu u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí léčba protilátkami proti TNF $\alpha$  (27). Ačkoli primárního cíle (remise v týdnu 6) nebylo dosaženo signifikantně více mezi pacienty léčenými vedolizumabem oproti skupině placebové, analýza dalších, sekundárních cílů prokázala postupně narůstající účinnost vedolizumabu mezi týdny 6 a 10. Výsledky klinického programu GEMINI prokázaly vysokou efektivitu vedolizumabu u pacientů refrakterní na konvenční terapii i anti-TNF v terapii ulcerózní kolitidy, poněkud nižší je jeho účinnost v léčbě Crohnovy choroby. Počátek efektu je relativně pomalý, obvykle vyžaduje 10 týdnů léčby. Zásadní výhodou je minimální riziko nežádoucích účinků, a to nejen infekčních, ale také např. alergických reakcí a dalších imunopatologických projevů. Výskyt nežádoucích účinků ve studiích nebyl vyšší v porovnání s placebovou skupinou. Léčba se jeví jako efektivní i u mimostřevních projevů, zejména u ulcerózní kolitidy a snižuje počet pacientů

s artralgiemi (zejména u Crohnovy choroby) (29, 30). Pozitivní výsledky klinického výzkumu byly podkladem k tomu, aby příslušné regulační orgány (Food and Drug Administration, FDA, a European Medicines Agency, EMA) povolily v roce 2014 užívání vedolizumabu v klinické praxi v USA i v zemích EU. Pod obchodním názvem Entyvio se aplikuje ve formě i.v. infuze v dávce 300 mg v indukčním režimu v týdnu 0, 2 a 6; u nemocných s Crohnovou chorobou lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10, při efektu následuje udržovací léčba 300 mg i.v. po 8 týdnech.

### Bezpečnost vedolizumabu

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost v léčbě ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby byla prokázána jak ve studiích (GEMINI LTS), tak v běžné klinické praxi, kde zjištěné výsledky jsou v souladu, nebo v některých případech lepší než ve studii GEMINI. Bezpečnostní problematika (infekce, malignity) je spojená s ostatními monoklonálními protilátkami (anti-TNF a antagonistu integrinu natalizumab), nikoliv s vedolizumabem. Infuzní reakce, střevní infekce, malignity a imunopatologické reakce se vyskytly vzácně. Vedolizumab není spojen se zvýšeným rizikem vážných oportunních infekcí. Dosud byl zjištěn jediný případ progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacienta léčeného vedolizumabem, u něhož však byla zjištěna infekce HIV.

### Situace v České republice

Aktuálně je v České republice vedolizumab hrazen u dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou ulcerózní kolitidou a těžkou formou Crohnovy choroby, u kterých došlo k selhání konvenční terapie a léčba přípravky ze skupiny anti-TNF $\alpha$  je kontraindikována. Za kontraindikaci se považuje hypersenzitivita na anti-TNF (anafylaktická, alergická, atopická nebo jiná infuzní reakce), autoimunitní onemocnění (i v případě jeho aktuální remise – např. demyelinizační onemocnění, vaskulitida nebo systémový lupus erytematodes), aktivní infekční onemocnění (vzniklé v souvislosti

s léčbou anti-TNF nebo chronická virová hepatitida B), maligní onemocnění v anamnéze (zejména maligní melanom), srdeční selhávání NYHA III–IV, závažná forma chronické obstrukční plicní nemoci na základě doporučení pneumologa, závažné anti-TNF léčbou vyvolané kožní komplikace (např. infekční, toxoalergický exantém, atopický ekzém, psoriaziformní léze, těžká forma akné) neumožňující podávání anti-TNF, věk nad 65 let a současně nemožnost použití konvenční léčby, primární sklerozující cholangitida, stavy po orgánové transplantaci a primární neúčinnost jedním anti-TNF u pacientů s ulcerózní kolitidou.

V České republice funguje od r. 2016 registr IBD pacientů na biologické terapii (CREDIT), jehož primárním cílem je sledování počtu IBD pacientů léčených léčivými přípravky biologické léčby v České republice, dále hodnocení efektivity biologické léčby, její bezpečnosti, hodnocení jednotlivých terapeutických režimů a sledování délky biologické léčby IBD pacientů. Dle aktuálních výsledků registru CREDIT bylo do současnosti léčeno mimo studie biologickým preparátem Entyvio v České republice více než 210 pacientů.

### Závěr

Vedolizumab selektivně blokuje molekuly zapojené v patologické imunitní reakci do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva. Absence systémové imunosuprese, dobrá snášenlivost, efekt a klinická potřeba nové léčby vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi. Příznivý bezpečnostní profil staví vedolizumab do pozice vhodné volby pro dlouhotrvající léčbu idiopatických střevních zánětů (28, 31, 32, 33). Efekt léčby nastupuje pomaleji než u anti-TNF léčby, je zřejmý jak u biologicky-naivních, tak u pacientů po anti-TNF léčbě. Pozici léčby, zejména v 1. linii, komplikuje v České republice aktuální úhradová vyhláška. Jedná se o léčbu vhodnou pro speciální skupiny pacientů, jako jsou pacienti s rizikem vzniku malignity, infekce, imunopatologické reakce nebo pacienty vyššího věku.

### LITERATURA

1. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews*. 2014; 14: 329–342.
2. Dave M, et al. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 405–424.

3. Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013. 7(4): 322–337.
4. Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8): 942–951.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro po-

- dávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2016; 70(1): 11–26.
6. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. *Gastroenterologie a hepatologie* 2014;

68(3): 225–229.

7. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72.

8. Sheridan BS, Lefrancois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol.* 2011; 12(6): 485–491.

9. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 864–875.

10. Sandborn, WJ. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–1925.

11. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterology* 2014; 147: 981–989.

12. von Andrian UH, et al. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020–1034.

13. Van Assche, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2005; 353(4): 362–368.

14. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010; 61: 35–47.

15. Tan C, Korahnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–437.

16. Lazarovits AI, Moscicki RA, Kurnick JT, et al. Lymphocyte activation antigens. I. A monoclonal antibody, anti-Act I, defines a new late lymphocyte activation antigen. *J Immunol* 1984; 133(4): 1857–1862.

17. Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, et al. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1373–1380.

18. Feagan BG, McDonald J, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of a humanized A4B7 antibody in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: A874.

19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–2507.

20. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377.

21. Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1470–1479.

22. Milch C, Wyant T, Xu J, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing  $\alpha 4 \beta 7$  integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013; 264(1–2): 123–126.

23. Rietdijk ST, D'Haens GR. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(4): 423–430.

24. Bortlík M. Vedolizumab – nová antiintegrinová protilátka s vysokou gastrointestinální selektivitou. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 481–484.

25. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710.

26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721.

27. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618–627.

28. Amiot A, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14(11): 1593–1601.

29. Fleisher M, et al. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(4): 825–833.

30. Feagan BG, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. *Journal of Crohn's and Colitis*, jcy125, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jcy125>

31. Dulai, PS, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 1147–1155.

32. Stallmach A, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44: 1199–1212.

33. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2016; 0: 1–13.

# Novinky v systémové léčbě pokročilého a metastatického karcinomu žaludku

Dagmar Brančíková, Michal Eid

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

I když se incidence karcinomu žaludku postupně snižuje, přetrvává vysoká mortalita a karcinom žaludku patří mezi nejagresivnější onemocnění. Na základě metaanalýzy přínosu chemoterapie v paliativní léčbě byly z novějších cytostatik, k ověřenému fluorouracilu, zhodnoceny jako přínosné i oxaliplatin, irinotekan a docetaxel v léčbě první linie, přínos antracyklinů a capecitabinu byl vyhodnocen jako nepřesvědčivý. Standardem pro léčbu I. linie u HER pozitivního karcinomu se stala kombinace s trastuzumabem, pro léčbu II. linie nejsou ale další blokátory HER receptoru zatím potvrzeny jako účinné. Jedinou účinnou biologickou látkou pro léčbu II. linie je zatím vyhodnocen ramucirumab. Přínos imunoterapie je zatím testován a ukazuje se, že bude potřeba pro tuto léčbu dalších prediktorů včetně patologického hodnocení.

**Klíčová slova:** karcinom žaludku, systémová léčba, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, prediktivní marker.

## News in systemic treatment of advanced and metastatic carcinoma of the stomach

Although the incidence of gastric cancer progressively decreases, high mortality still persists and stomach cancer is one of the most aggressive diseases. Based on the meta-analysis of the benefit of chemotherapy in palliative treatment, for good combination regimens with fluorouracil were evaluated oxaliplatin, irinotecan and docetaxel in first-line treatment, and the benefit of anthracyclines and capecitabine would be assessed as unconvincing. The standard for treatment of the first line in HER-positive carcinoma has become a combination with trastuzumab; for the II line treatment, however, no further HER receptor blockers have been confirmed as effective. The only effective biological agent for the treatment of the II line is currently evaluated with ramucirumab. The benefit of immunotherapy has so far been tested and it appears that further predictors will be needed for this treatment, including pathological assessment.

**Key words:** gastric cancer, systemic therapy, chemotherapy, target treatment, immunotherapy, predictive markers.

V České republice se incidence karcinomu žaludku postupně snižuje, přetrvává ale poměrně vysoká mortalita. Dle údajů SVOD z roku 2012 onemocní ročně 15,1/100 000 obyvatel (1). V celosvětovém měřítku se jedná o pátou nejčastější malignitu po karcinomu plic, prsu, tlustého střeva a prostaty. Podle standardizované incidence je výskyt u mužů asi dvojnásobně vyšší než u žen, a je třetí největší příčinou úmrtí na rakovinu u obou pohlaví po celém světě (723 000 úmrtí, 8,8 % z celkového počtu). Nejvyšší odhadovaná úmrtnost je ve východní Asii (24 na 100 000 u mužů, 9,8 na 100 000 u žen), nejnižší v Severní Americe (2,8 a 1,5). Vysoká míra úmrtnosti se vyskytuje u obou pohlaví ve střední

a východní Evropě a ve střední a Jižní Americe (2). I v naší republice je jen asi 40 % pacientů zachyceno ve stadiu I + II, zbývajících 60 % je zachyceno ve stadiích pokročilých. Trend incidence a mortality v ČR sleduje trendy v západoevropských zemích, došlo k poklesu incidence o 50 % od roku 1977 (z 30,3/100 000 obyvatel v roce 1977 na 15,1/100 000 obyvatel v roce 2015). Statistiky Národního onkologického registru (2012 [www.svod.cz](http://www.svod.cz)) neumožňují srovnání incidence karcinomu žaludku a karcinomu gastroezofageální junkce, jehož incidence i u nás pravděpodobně roste. Riziko vzniku nemoci narůstá postupně s věkem, s nejvyšším výskytem ve věku 70–74 let (1).

## Přínos chemoterapie

Chemoterapie je nejčastěji užívanou léčbou u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění. Nejstaršími a nejověřenějšími účinnými látkami jsou fluorouracil, a také cisplatina v kombinaci. Z novějších léků se osvědčily i oxaliplatin, taxany – zejména docetaxel a irinotecan. Na základě metaanalýzy 60 randomizovaných studií (11 698 pacientů) s cílem hodnocení celkového přežití (OS) oproti pouze symptomatické léčbě (BSC) u pokročilých nádorů bylo zjištěno, že chemoterapie zvyšuje celkové přežití přibližně o 6,7 měsíce více než BSC – poměr rizika HR 0,3 (95% intervaly spoleh-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D., [Brancikova.Dagmar@fnbrno.cz](mailto:Brancikova.Dagmar@fnbrno.cz)

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 15–18

Článek přijat redakcí: 19. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 9. 8. 2018

**Tab. 1.** Přehled efektu nejčastěji užívaných chemoterapeutických režimů

| Ref.                  | Regimen                     | No. of patients | Response rate                           | Median PFS/TTP and OS (mo)                                         |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Van Cutsem et al (25) | DCF vs. CF                  | 445             | 37 % vs. 25 %                           | TTP, 5,6 vs. 3,7; OS, 9,2 vs. 8,6                                  |
| Cunningham et al (20) | EOF vs. EOX vs. ECX vs. ECF | 1 002           | 42,4 % vs. 47,9 % vs. 46,4 % vs. 40,7 % | PFS, 6,5 vs. 7,0 vs. 6,7 vs. 6,2; OS, 9,3 vs. 11,2 vs. 9,9 vs. 9,9 |
| Kang et al (21)       | CX vs. CF                   | 316             | 41 % vs. 29 %                           | PFS, 5,6 vs. 5,0; OS, 10,5 vs. 9,3                                 |
| Al-Batran et al (24)  | FLC vs. FLO                 | 220             | 34,8 % vs. 24,5 %                       | PFS 5,8 vs. 3,9; OS, 10,7 vs. 8,8                                  |
| Dank et al (32)       | IF vs. CF                   | 333             | 31,8 % vs. 25,8 %                       | TTP, 5,0 vs. 4,2; OS, 9,0 vs. 8,7                                  |
| Koizumi et al (36)    | CS vs. S                    | 305             | 54 % vs. 31 %                           | PFS, 6,0 vs. 4,0; OS, 13 vs. 11                                    |
| Ajani et al (39)      | CS vs. CF                   | 1 053           | 29,1 % vs. 31,9 %                       | PFS, 4,8 vs. 5,5; OS, 8,6 vs. 7,9                                  |
| Yoshida et al (40)    | DS vs. S                    | 635             | 38,8 % vs. 26,8 %                       | PFS, 5,29 vs. 4,17; OS, 12,48 vs. 10,78                            |

DCF – Docetaxel, cisplatin and fluorouracil; CF – Cisplatin and fluorouracil; EOF – Epirubicin, oxaliplatin and fluorouracil; EOX – Epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; ECX – Epirubicin, cisplatin and capecitabine; ECF – Epirubicin, cisplatin and fluorouracil; CX – Cisplatin and capecitabine; FLO – Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; FLC – Fluorouracil, leucovorin and cisplatin; IF – Irinotecan and cisplatin; CS – Cisplatin and S-1; S – S-1; DS – Docetaxel and S-1; PFS – Progression-free survival; OS – Overall survival; TTP – Time-to progression

livosti (CI)). Kombinovaná chemoterapie je lepší než monochemoterapie (HR 0,84) a zlepšuje přežití o další měsíc, má ale o něco vyšší toxicitu. Přínos epirubicinu v kombinaci s třemi léky, při němž je cisplatina nahrazena dalšími dvěma oxaliplatinou, a 5-FU je nahrazena kapecitabinem (EOX), nebyl přesvědčivý. Irinotecan prodlužuje OS (o dalších 1,6 měsíce) oproti režimům neobsahujícím irinotecan (HR 0,87). Docetaxel prodlužuje OS nepatrně (jen o více než jeden měsíc) ve srovnání s režimy, které neobsahují docetaxel (HR 0,86). Bylo zjištěno, že při srovnání režimů s kapecitabinem versus 5-fluorouracil (HR 0,94) se pravděpodobně vyskytl malý nebo žádný rozdíl v OS. Oxaliplatin může prodloužit přežití (HR 0,81). Režimy s S-1 zlepšují OS mírně (o méně než jeden měsíc) oproti režimům obsa-

hujícím fluorouracil HR 0,91 (3). Přehled nejčastěji užívaných režimů je uveden v tabulce 1 (16). Jako nejlepší varianta se jeví triplet FOLFOX 6 (17).

## Cílená léčba

Rozsáhlá metaanalýza byla provedena u 11 studií s 1 347 účastníky. Tato analýza prokázala zvýšení celkového přežití ve prospěch ramene s další cytostatickou nebo cílenou terapeutickou látkou s rizikovým poměrem (HR 0,75). Střední doba prodloužení přežití byla jeden měsíc. Pět studií u 750 účastníků přispělo k porovnání paliativní terapie a optimální podpůrné péče. Bylo zjištěno, že je benefit v celkovém přežití ve prospěch skupiny pacientů s paliativní chemoterapií a/nebo cílené léčby ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí

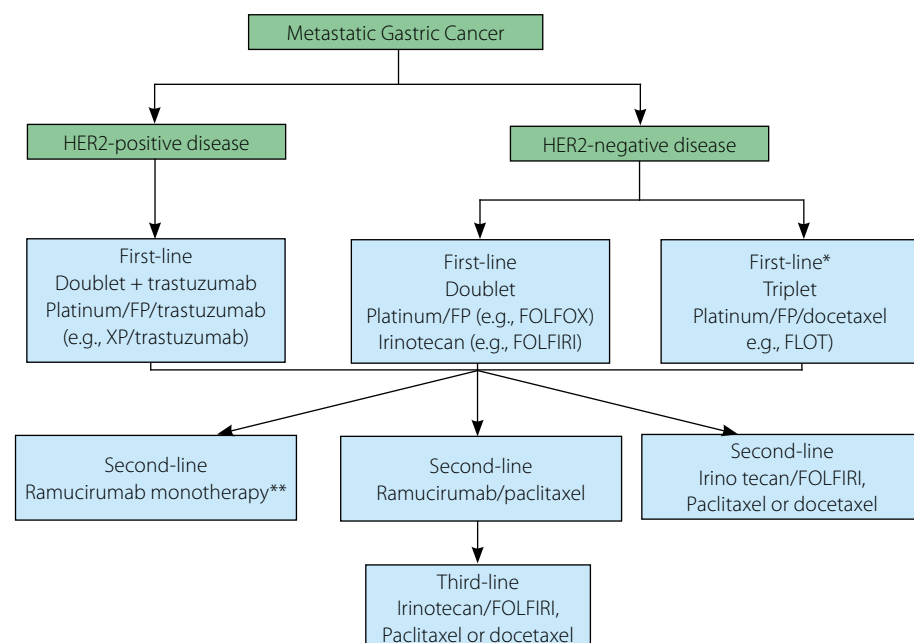
(HR 0,81). Podskupiny zahrnující pouze pacienty, kteří dostávali terapii druhé řady (chemoterapii a cílenou léčbu), s různou histologií – jak adenokarcinomy, tak i karcinomy skvamózních buněk, vykazovaly všechny podobné výsledky. Jediným přípravkem, u kterého byl potvrzen efekt u více než jedné studie na zlepšení celkového přežití a přežití bez progresu, byl ramucirumab, který prokázal efekt jak v monoterapii, tak v kombinaci s taxany (18, 19, 20).

Ostatní biologické léky jako panitumumab, cetuximab, everolimus ani bevacizumab neprokazaly významnější efekt v léčbě oproti chemoterapii (16).

Podskupina pacientů s karcinomem žaludku a overexpresí HER 2 neu je zastoupena jen asi v 15–20%. Dle registrační studie TOGA byla prokázána lepší data přežití pro kombinaci s trastuzumabem – 11 měsíců oproti 13,8 měs. (p = 0,0046), (HR 0,74) (10), nicméně studie s lapatinibem (kombinace s capecitabinem a oxaliplatinou) neměly lepší efekt než chemoterapie samotná (11). Jako velmi slibná, vzhledem k efektu u karcinomu prsu, se jeví kombinace docetaxelu, pertuzumabu a trastuzumabu, nicméně tato naděje zatím není ověřena klinickou studií, probíhá studie JACOB (12). Dalším slibným preparátem je trastuzumab s etamsyn mesylátem (Kadcyla), která má také slibné výsledky *in vitro* na xenografických modelech. Studie fáze II/III probíhají (13), nicméně výsledky studie GATSBY byly zatím zklamáním (OS 7,9 měsíců proti 8,4 měsíce pro rameno s taxanem) (15).

U skupiny HER pozitivních pacientů byl jako významný prognostický faktor zjištěna ztráta PTEN a hladina amplifikace HER (FISH nad 5 %). Pacienti bez exprese PTEN mají kratší PFS i OS v první linii léčby založené na trastuzumabu (PFS: 4,5 vs. 12,4 měsíců, p = 0,004; OS: 12,3 vs. 28,9 měsíců, p = 0,011) (9).

**Diagram 1.** ASCO 2018 doporučení (14)



\* For young individuals with favorable ECOG PS, high remission pressure, high motivation

\*\* For individuals refusing chemotherapy, unfit for paclitaxel, low remission pressure

ECOG – Eastern Cooperative Oncology group; FP – fluorouracil, and irinotecan; FOLFOX – leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin; PS – performance status; XP – capecitabine and cisplatin



# nestojím o iluze

## potřebuji pomoc

### ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování

#### Zkrácená informace o přípravku CYRAMZA – 10mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku\*:

CYRAMZA (ramucirumab) je protinádorové léčivo, lidská IgG1 monoklonální protilátka cílená na VEGF receptor 2. **Složení:** 10ml lahvička obsahuje 100 mg ramucirumabu jako koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Indikace\*:** Přípravek Cyramza je v kombinaci s paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem gastroesofageální junkce (GEJ) s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou a fluoropyrimidinem a v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo adenokarcinomem GEJ s progresí choroby po předchozí chemoterapii platinou nebo fluoropyrimidinem, u kterých není vhodná léčba v kombinaci s paklitaxelem. V kombinaci s FOLFIRI (irinotekan, kyselina folinová a fluorouracil) je určen k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s progresí onemocnění na předchozí léčbě bevacizumabem, oxaliplatinou a fluoropyrimidinem nebo po ní. V kombinaci s docetaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých po chemoterapii založené na platině došlo k progresi onemocnění. **Dávkování a způsob podání\*:** Doporučená dávka ramucirumabu v monoterapii je 8 mg/kg každé 2 týdny, v kombinaci s paklitaxelem je 8 mg/kg v 1. a 15. den 28denního cyklu, před infuzí paklitaxelu. V kombinaci s FOLFIRI je 8 mg/kg každé 2 týdny před aplikací FOLFIRI. V kombinaci s docetaxelem je 10 mg/kg v 1. den 21denního cyklu před infuzí docetaxelu. Léčba by měla pokračovat do progresie choroby nebo rozvoje nepřijatelné toxicity. Cyramza se nemá podávat ani míchat s roztoky glukózy, podává se v intravenózní infuzi po dobu cca 60 minut (nepřekračovat maximální rychlost infuze 25 mg/min, nepodávat jako intravenózní bolus nebo injekci). Před infuzí ramucirumabu se doporučuje premedikace antagonistou histaminových H1 receptorů, během infuze by měly být monitorovány známky reakcí souvisejících s podáním infuze (IRR) a je třeba zajistit dostupnost vhodného resuscitačního vybavení. Pokud dojde k IRR 1. nebo 2. stupně závažnosti, podejte dexametason (nebo ekvivalent) a při všech následujících infuzích použijte premedikaci intravenózně podávaným antagonistou histaminových H1 receptorů, paracetamolem a dexametasonem (nebo jejich ekvivalenty). Zároveň snižte rychlost infuze ramucirumabu o 50 % po celou dobu trvání této a všech následujících infuzí. Při vzniku IRR 3. nebo 4. stupně, je třeba ramucirumab okamžitě a trvale vysadit. Snižování dávky přípravku není doporučeno u starších pacientů (≥65 let), pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (o podávání pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin - vypočítaná clearance kreatininu 15–29 ml/min nebo s těžkou poruchou funkce jater neexistují žádné údaje). Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku u dětí a dospívajících (<18 let) a o předávkování. V případě předávkování použít podpůrnou léčbu. **Kontraindikace\*:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. U pacientů s NSCLC je kontraindikací kavitace nádoru, nebo když nádor zahrnuje hlavní cévy. **Zvláštní upozornění\*:** V klinických studiích byly hlášeny závažné, někdy fatální arteriální tromboembolické příhody (ATE) včetně infarktu myokardu, srdeční zástavy, cerebrovaskulární příhody a mozkové ischémie. Pokud dojde k závažné ATE, je třeba ramucirumab trvale vysadit. U pacientů léčených ramucirumabem byly hlášeny případy gastrointestinální (GI) perforace, při jejím vzniku je třeba ramucirumab trvale vysadit. Léčba ramucirumabem může zvyšovat riziko vzniku závažného krvácení. Při krvácení 3. nebo 4. stupně závažnosti je třeba ramucirumab trvale vysadit. U pacientů se stavy predisponujícími ke krvácení nebo léčených antikoagulanty či jinými současně podávanými léčivými přípravky zvyšujícími riziko krvácení nutno monitorovat krevní obraz a srážlivost. U pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s paklitaxelem nebo s FOLFIRI byly hlášeny případy závažného GI krvácení včetně fatálních. U pacientů s dlaždicobuněčnou histologií NSCLC léčených ramucirumabem ve studii nebyl pozorován nárůst plicní hemoragie stupně 5. Ze studie byli vyloučeni NSCLC pacienti s nedávným plicním krvácením, prokázanou kavitací nádoru nebo jeho invazí do hlavních cév event. jejich porušením, pacienti na antikoagulaci a/nebo dlouhodobé léčbě NSAID nebo antiagregačními látkami, kromě kys. acetylsalicylové v dávkách do 325 mg/d. V klinických studiích byly hlášeny IRR, většinou vzniklé v průběhu nebo po podání první nebo druhé infuze ramucirumabu. U pacientů užívajících ramucirumab byla v porovnání s placebem hlášena vyšší incidence závažné hypertenze, většinou zvládnutá podáváním standardní antihypertenzní léčby. U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí by do její kompenzace neměla být léčba ramucirumabem zahájena. Před každým podáním ramucirumabu je třeba monitorovat krevní tlak a při vzniku klinicky významné hypertenze je třeba až do doby její kompenzace léčbu ramucirumabem přerušit, pokud hypertenzi nelze bezpečně kompenzovat, je třeba ramucirumab vysadit trvale. Ramucirumab by mohl nežádoucím způsobem ovlivňovat hojení ran. Léčbu ramucirumabem je třeba dočasně přerušit nejméně 4 týdny před elektivním chirurgickým zákrokem. Při komplikovaném hojení rány, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit až do úplného zhojení. U pacientů se závažnou cirhózou jater (Child-Pugh B nebo C), cirhózou s jaterní encefalopatií, klinicky významným ascitem nebo hepatorenálním syndromem je třeba ramucirumab podávat s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převládá možné riziko progresivního selhání jater. Při léčbě ramucirumabem může být zvýšeno riziko vzniku píštěle, při jejím vzniku je třeba ramucirumab trvale vysadit. Ve srovnání s placebem byl u pacientů léčených ramucirumabem hlášen zvýšený výskyt proteinurie a během léčby je třeba monitorovat její případný rozvoj nebo zhoršení. Pokud se na testovacím proužku objeví bílkovina ≥2, je třeba provést 24hodinový sběr moči. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne ≥2 g/24 hodin, je třeba léčbu ramucirumabem dočasně přerušit. Po návratu hladiny na <2 g/24 hodin, je možné obnovit léčbu sníženou dávkou. Při opětovném zvýšení hladiny na ≥2 g/24 hodin, se doporučuje druhé snížení dávky. Pokud hladina bílkoviny v moči dosáhne >3 g/24 hodin nebo se rozvíjí nefrotický syndrom, je třeba léčbu ramucirumabem trvale vysadit. U pacientů léčených ramucirumabem v kombinaci s chemoterapií byla ve srovnání s pacienty užívajícími placebo a chemoterapií hlášena zvýšená incidence stomatitidy. V případě jejího vzniku je nutné ihned zahájit symptomatickou léčbu. Před započítím léčby starších pacientů s NSCLC musí být důkladně zváženy komorbidity spojené s věkem, stav výkonosti a pravděpodobná tolerance chemoterapie, kvůli pozorovanému trendu k nižší účinnosti kombinace ramucirumabu s docetaxelem s rostoucím věkem. 10ml injekční lahvička přípravku obsahuje přibližně 17 mg sodíku. **Interakce\*:** Mezi ramucirumabem a paklitaxelem nebyly pozorovány žádné lékové interakce. Kombinované podávání s ramucirumabem nemělo vliv na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38 ani na farmakokinetiku docetaxelu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Léčba ramucirumabem se nedoporučuje během těhotenství a u žen v reprodukčním věku nepoužívajících antikoncepci. Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby a 3 měsíce po poslední dávce ramucirumabu používat účinnou antikoncepci, je třeba je informovat o potenciálním riziku pro těhotenství a plod a doporučit jim, aby během léčby neotěhotněly. Pokud pacientka během léčby otěhotní, má být poučena o potenciálním ohrožení udržení těhotenství a o riziku pro plod. Ramucirumab by měl být užíván v těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převyšuje možné riziko. Po dobu léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce ramucirumabu je třeba přerušit kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Není známo, že by měl ramucirumab vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů s příznaky narušujícími schopnost soustředění a reakce se doporučuje, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud tento účinek neodezní. **Nežádoucí účinky\*:** Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s léčbou ramucirumabem (v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií) byly GI perforace, závažné GI krvácení a ATE. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ramucirumabem jsou: neutropenie, únava/astenie, leukopenie, epistaxe, průjem a stomatitida. **Balení, výdej a režim\*:** 2 injekční lahvičky 10 ml. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis s preskripčním omezením a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v režimu VILP. **Podmínky pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Číslo registračního rozhodnutí a datum poslední revize textu:** EU/1/14/957/001-003; 31.5.2017 Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění Souhrnu údajů o přípravku obdržíte na webových stránkách VPOIS spol. Lilly: <https://www.lilly.cz/info/default-page/vpois> nebo na adrese: ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111, fax: 234 664 891.

\* všimněte si prosím změn ve zkráceném souhrnu údajů o přípravku

ELI LILLY ČR, s.r.o.,  
Pobežní 394/12, 186 00 Praha 8,  
tel.: 234 664 111, fax: 234 664 89

PP-RB-CZ-0057

**CYRAMZA™**  
(ramucirumab)

## Imunoterapie

PD-L1 a PD-L2 jsou receptory přítomné na nádorových buňkách a po vazbě s PD1 inhibují aktivaci T buněk a inaktivují imunitní systém. Léky inhibující check point (ICI) působící na PD-L1 a PD-L2 inhibují tuto interakci, uvolňují brzdy imunitního systému a vedou k aktivaci a proliferaci cytotoxických T lymfocytů. Dle studie provedené u pacientů s karcinomem žaludku je možné detekovat expresi PD-L1 až ve 42,2%. Mikroprostředí nádoru určuje účinek ICI, zejména TIL (tumor infiltrující lymfocyty). U nádorů jícnu a žaludku bylo prokázáno různými preklinickými modely, že hustota TIL je vyšší v časných stádiích onemocnění, ale vzhledem k výběru nejméně imunogenních rakovinových buněčných klonů v pokročilých stádiích jsou méně imunogenní (7). Podle nedávné komplexní molekulární analýzy 295 žaludečních adenokarcinomů jako součást Cancer Genome Atlas (TCGA) (4) byl vyvinut nový systém klasifikace dělící nádory žaludku do čtyř molekulárních skupin: 1) virus Epstein-Barrové (EBV) pozitivní GC, 2) nestabilita mikrosatelitů (MSI), 3) chromozomální nestabilita (CIN) nebo 4) genomicky stabilní (GS) nádory. V kontextu těchto skupin lze předpokládat, že kohorta MSI bude mít vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu PD-1 blokátory vzhledem k pozorovaným odpovědím u pacientů s kolorektálním

karcinomem s MSI. Nicméně bylo pozorováno, že 15 % EBV + GC měli genomovou amplifikaci chromozomální oblasti 9p24.1, kde je lokus genů kódujících PD-1 ligandy PD-L1 a PD-L2. Jeví se, že blokáda PD-1 je nejúčinnější u nádorů s PD-L1 expresí a prozatím výsledky tedy naznačují, že pacienti s EBV + GC by mohli být kandidáti léčby zaměřené na PD-1 blokádu (4). Na konferenci ESMO byly prezentovány výsledky role pembrolizumabu u pokročilých PD-1 pozitivních karcinomů žaludku ve studii KEYNOTE 012 (8). Bylo zařazeno celkem 39 pacientů a analýza ukázala, že celková odpověď byla 22% v mediánové délce odpovědi 24 týdnů. Po těchto výsledcích byla zahájena studie fáze 2, KEYNOTE-059 cisplatiny/5FU s pembrolizumabem a další studie probíhají.

## Diskuze

S rozvojem protinádorové léčby postupně vzniká i potřeba specifických prediktorů, které by nás navedly k větší individualizaci postupu u jednotlivých pacientů. Tato potřeba je významná především u imunoterapie, jejíž efekt je zřejmý. I když podskupina HER pozitivních nádorů je relativně malá, je prospěch z přidání trastuzumabu u této skupiny v první linii natolik významný, že testování tohoto prediktivního markeru je již standardem léčby.

Nicméně výsledek zatím mála studií s blokátory HER 2 neu vyšší řady nedokázaly zopakovat tento významný efekt. I když zatím není prokázán prospěch z léčby ramucirumabem v I. linii léčby metastatického nádoru žaludku a junkce, je efekt v II. linii natolik významný, že i tato léčba se stala standardem. Na efekt léčby imunoterapií si pravděpodobně budeme muset ještě počkat, a stejně tak i na přesné stanovení prediktivních markerů.

## Závěr

Na ASCO 2018 byly formulovány závěry a cíle výzkumu v léčbě nádorů žaludku: trastuzumab se stal standardem léčby první linie pro HER2-pozitivní onemocnění. Ostatní vyšší řady blokátorů HER 2 neu jsou studovány (pertuzumab, trastuzumab etamsyn mesylát) a na pozitivní výsledky budeme muset vyčkat. Dvě randomizované studie ukázaly, že zacílení na dráhu VEGFR s ramucirumabem je správnou cestou pro léčbu karcinomu žaludku a gastroesofageální junkce. Nedávno byly předloženy slibné údaje pro imunomodulační protilátky zaměřené na dráhu PD-1, ale léčba zatím probíhá v rámci klinických studií a do běžné praxe ji zatím nelze doporučit. Doporučené schéma léčby dle ASCO 2018 dokládá diagram 1.

## LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-5-27]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz. Verze 7.0> [2007], ISSN 1802-8861.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v10 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base 11 [database on the Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Accessed September 1, 2014].
3. Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD004064. DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
4. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget*. 2016;7(22): 32925-32932. doi:10.18632/oncotarget.9076
5. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD004063. DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub4.
6. Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem*. 2006; 108(1): 19-24.
7. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010; 222(4): 350-66.
8. Muro K, Bang YJ, Shankaran V, et al. Relationship between

- PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33:abstr 3.
9. Chan K, et al. PTEN Loss and Level of HER2 Amplification Is Associated with Trastuzumab Resistance and Prognosis in HER2-Positive Gastric Cancer. *Oncotarget* 2018; 113494-113501. PMC.
10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 687-697.
11. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGIC Trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31 suppl:Abstract LBA4001.
12. Yamashita-Kashima Y. ClinicalTrials.gov. A Study of Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer (NCT014610579).
13. Yamashita-Kashima Y. ClinicalTrials.gov. A Study of Trastuzumab Emtansine versus Taxane in Patients with Advanced Gastric Cancer.
14. Al-Batran SE. Targeting Molecular Pathways in Gastric Cancer: Current Status and Future View ASCO Daily News May 26, 2016.
15. Thuss-Patience PC, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally

- advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *The Lancet Oncology* 2018; 18(5): 640-653.
16. Bilici A. Treatment Options in Patients with Metastatic Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2014; 3905-3915. PMC. Web. 16 June 2018.
17. Kim Y, Park S, Park J, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) combination chemotherapy as salvage treatment in pretreated patients with advanced gastric cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 232.
18. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 5.
19. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 383: 31-39.
20. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1224-1235.

# Vybraná biologická léčiva v neonkologických indikacích

**Petra Matalová**

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Monoklonální protilátky a celkově biologická léčiva přinášejí velkou výzvu v léčbě řady onemocnění. Pokrok v tvorbě monoklonálních protilátek nám přináší nástroj, který umožňuje ovlivňovat patologické imunitní pochody na různých úrovních. S příchodem humanizovaných a humánních protilátek dochází k významnému zlepšení jejich bezpečnostního profilu. Článek stručně shrnuje biologická léčiva používaná v neonkologických indikacích.

**Klíčová slova:** monoklonální protilátky, indikace, nežádoucí účinky.

## Selected biological drugs in non-oncological indications

Progress in developing new monoclonal antibodies allows us to affect pathological immune processes on many different levels. For treatment of different diseases, we now have available monoclonal antibodies. Also, the development of new humanized and human antibodies caused significant improvement of their safety profile. This article briefly summarizes the antibodies used in non-oncological indications.

**Key words:** monoclonal antibodies, indications, adverse effects.

## Úvod

Monoklonální protilátky (MAB) jsou látky bílkovinné povahy, váží se specificky na konkrétní struktury (vesměs na proteiny), působící jako antigeny. Nejčastějšími cílovými strukturami jsou CD antigeny, TNF- $\alpha$ , růstové faktory a jejich receptory. Historie používání protilátek je poměrně mladá, protilátky objevil v roce 1890 německý lékař a bakteriolog Emil von Behring. Pojem imunoterapie zavedl do literatury Paul Ehrlich roku 1906.

Dalším milníkem v imunoterapii se stal objev Cesara Milsteina a George F. Kohlera publikovaný v roce 1974, kterým byla příprava MAB. Za tento objev byli v roce 1984 oceněni Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu.

První MAB, zavedenou do terapeutické praxe, byl muromonab (Orthoclone OKT3®), myší protilátka proti antigenu CD3, užívaná donedávna pro léčbu odmítnutí transplantovaného orgánu u pacientů s transplantovanou ledvinou, srdcem

nebo játry. Registrován v USA byl již r. 1986 a jeho užívání vedlo k dramatickému poklesu počtu odmítnutí transplantovaných orgánů. Postupně byl vytlačen novějšími MAB a stažen z trhu r. 2009.

V dnešní době je v klinické praxi velké množství MAB a další přibývají takovým tempem, že není v lidských silách si jejich názvy a indikace pamatovat. Následující článek má být jen velmi stručným přehledem k dané problematice.

Monoklonální protilátky lze rozdělit podle mnoha hledisek. Jedním z nejčastějších je dělení podle původu protilátky, tj. z jakého organismu pochází a v jaké míře a kde jsou původní zvířecí sekvence aminokyselin nahrazeny lidskými. Rozdělujeme je pak na protilátky myší, humanizované nebo chimerní a humánní. V této souvislosti je vhodné zmínit jednu z nevýhod protilátek, a tou je imunogenita. Jedná se o schopnost látky vyvolat po vpravení do organismu imunitní odpověď. Všechny látky proteinové povahy mají tuto

vlastnost, MABY nejsou výjimkou. Imunogenita roste spolu se zvyšujícím se podílem cizorodé sekvence.

## Míra imunogenity závisí na typu protilátky

- Nejsilnější odpověď ( $\approx 90\%$  pacientů) – po podání myších MABů, tzv. HAMA (*Human anti mouse antibodies*)
- O něco méně imunogenní – přípravky chimerické (např. infliximab), HACA (*Human anti chimeric antibodies*)
- Nejméně imunogenní – přípravky humanizované a plně humánní, HABA (*human anti human antibodies*)

Tyto protilátky se tvoří v organismu obvykle do 2–3 týdnů po prvním podání monoklonální protilátky pacientovi. Lidské protilátky proti myším imunoglobulinům tvorbou imunokomplexů znemožňují vazbu na antigen, urychlují

eliminaci léčiva z krevního oběhu a mohou vést také k anafylaxi či sérové nemoci.

Tento důvod byl hnacím motorem pro vývoj protilátek s nižší imunogenicitou. Tuto vlastnost splňují částečně chimerické či humanizované a téměř úplně humánní monoklonální protilátky. Humanizované a plně humánní MABy jsou spojovány s výskytem 1–10 % případů imunogenicity.

Dalším možným rozdělením je na MAB modifikované a nemodifikované. Modifikace spočívá ve spojení s jinou molekulou (s radioizotopem, s léčivem nebo pegylované MAB).

Jiným dělením je rozdělení podle mechanismu účinku (cytotoxicita, ovlivnění buněčné aktivity, prevence růstu a proliferace, ovlivnění imunitní signalizace, neutralizace cizorodých látek).

V klinické praxi se často setkáváme s dělením dle indikací, které lze velmi stručně shrnout na MAB používané v onkologických a neonkologických indikacích. Následující text bude shrnovat MAB v neonkologických indikacích (1–4).

Další, byť výrazně menší skupinou biologických léčiv, jsou modifikované receptorové molekuly (etanercept, abatacept) a antagonisty interleukinových receptorů (anakinra). Povahou jsou všechna tato léčiva biologického původu, a proto jsou zařazena v tomto přehledu.

## Léčiva namířená proti TNF-α

TNF-α (tumor nekrotizující faktor α) je produkován hlavně aktivovanými makrofágy. Má celou řadu biologických účinků, zejména v zánětlivé reakci organismu. Problematické je jeho působení zejména u chronických zánětlivých procesů, kde se stává jedním z faktorů, které udržují zánět ve stavu aktivity a brání tedy jeho ukončení a vyhojení. Z hlediska léčby autoimunitních onemocnění je proto výhodné působení TNF-α blokovat.

### Tato skupina zahrnuje:

- monoklonální protilátky: chimerické (infliximab, INF), plně humánní (adalimumab, ADA; golimumab, GLM), humanizované (certolizumab pegol, CZP)
- solubilní receptor: etanercept (ETN)

Jednotlivé preparáty se kromě struktury mohou lišit z hlediska stability molekuly, farmakokinetiky, farmakodynamiky (afinita vůči TNF-α, neutralizační kapacita) a imunogenicity.

Například infliximab vzhledem k přítomnosti myší Fc části má výraznější imunogenicitu a tedy i potenciál indukovat tvorbu protilátek (anti-drug antibodies, ADA). Proto je doporučována jeho kombinace s methotrexátem.

## Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Flixabi®, Remsina®)

Infliximab je chimerická lidská/myší monoklonální IgG1 protilátka namířená proti TNF-α. Základními indikacemi pro použití infliximabu jsou revmatoidní artritida (RA), ankylozující spondylitida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, psoriáza a psoriatická artritida. Infliximab obsahuje 2/3 lidského a 1/3 myšího proteinu a je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF-α, za vzniku stabilních komplexů. Kromě vazby na TNF-α byla v klinických studiích zjištěna lytická schopnost infliximabu vůči buňkám produkujícím TNF. Tento účinek byl zprostředkovan komplement fixační reakcí nebo protilátkou indukovanou cytotoxickou reakcí.

Aplikace probíhá prostřednictvím intravenózní infuze, která má trvat alespoň 2 hodiny. Tu pak opakujeme dle diagnózy v několikátých denních odstupech. Po intravenózním podání je preparát distribuován převážně v cévním kompartmentu.

### Nežádoucí účinky a kontraindikace

Na prvním místě je třeba zmínit zejména možnou alergickou reakci po i.v. podání, způsobenou protilátkami namířenými proti této chimerické protilátce. Jejich produkci snižuje současné dlouhodobé podávání methotrexátu nebo jiných imunosupresiv. Riziko infuzních reakcí lze snížit aplikací kortikosteroidů. Dále se v průběhu terapie může vyskytnout lupus-like syndrom. Ten je doprovázen tvorbou anti-dsDNA protilátek (double strand DNA, dvouvláknová DNA) a vyžaduje ukončení léčby tímto preparátem. Podání infliximabu je dále kontraindikováno u pacientů s demyelinizačním onemocněním, malignitou a středně těžkou a těžkou kardiální insuficiencí. Popisován je také možný rozvoj cytopenie a vzácně i malignit. Poměrně časté jsou neurologické potíže jako bolesti hlavy a vertigo, dyspeptické potíže, bolesti v místě aplikace a myalgie. Další relativně častou komplikací jsou infekce, i když riziko vážných infekcí je poměrně malé. Nejzávažnější infekční komplikací představuje tuberkulóza. TNF se významně podílí na

obraně proti této infekci a jeho zablokováním dochází k narušení tvorby granulomů zvýšením rizika manifestace latentní infekce. Podávání preparátu není doporučováno v těhotenství a v době kojení. Některé studie však ukazují, že preparát je relativně bezpečný a infliximab není do mateřského mléka vylučován (5).

## Adalimumab (Humira®)

Adalimumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1, zaměřená proti TNF-α. Indikace jsou obdobné jako u infliximabu, navíc ještě juvenilní idiopatická artritida. Kritéria pro zahájení léčby jsou obdobná jako u infliximabu. U revmatoidní artritidy je optimální aplikovat adalimumab s methotrexátem, protože tak dosáhneme vyšší účinnosti.

Přípravek se zpravidla aplikuje do pokožky, odkud se relativně pomalu absorbuje. Aplikace obvykle probíhá každý druhý týden. Maximálních plazmatických koncentrací bývá dosaženo po 5 dnech. Adalimumab je odbouřován imunitním systémem ve formě komplexů s TNF-α. Biologický poločas se pohybuje kolem 10–13 dnů a lze ho asi o 5 dnů prodloužit při současném podávání methotrexátu.

### Nežádoucí účinky a kontraindikace

Jsou obdobné jako při léčbě infliximabem. V případě léčby adalimumabem je však výrazně omezen problém imunogenicity. Přesto může docházet k tvorbě antiidiotypových protilátek, které mohou lehce snižovat účinnost adalimumabu. Léčba je rovněž kontraindikována v těhotenství a během kojení.

Další látky ovlivňující TNFα jsou používány hlavně v revmatologii (viz dále), event. v terapii nespecifických střevních zánětů (6, 7, 8).

## Certolizumab pegol (CZP) (Cimzia®)

Tento preparát je další, který je možné zařadit do tzv. anti-TNF terapie. Jedná se o humanizovaný Fab fragment protilátky namířeny proti TNF-α. Mechanismus účinku je dán neutralizací solubilního i membránově vázaného TNF-α. Účinná látka je navíc konjugována s polyethylenglykolem. Struktura odlišná od ostatních anti-TNF preparátů se může ukázat výhodná v distribuci a účinku a v pravděpodobně nižší imunogenicitě. Zejména se pak v souvislosti s touto molekulou prokázala

vhodnost jejího podávání při léčbě revmatologických těhotných pacientek, jelikož díky chybě- jícímu Fc fragmentu není aktivně transportována skrze placentu do plodu na rozdíl od ostatních anti-TNF, jež Fc fragment obsahují. CZP lze použít rovněž v laktaci. V klinických studiích u pacientů s RA prokázal účinnost jak v monoterapii, tak i v kombinaci s methotrexátem prokazující klinický účinek srovnatelný s ostatními anti-TNF i v indikaci psoriatické artritidy a účinnost u axiální spondyloartritidy. Látka je určena rovněž k léčbě pacientů se závažnými formami Crohnovy choroby, kteří nereagovali na klasickou terapii nebo tuto léčbu nemohou podstoupit. Certolizumab je aplikován subkutánně 1x za měsíc. Z nežádoucích účinků je třeba zmínit hlavně bolestivost v místě aplikace, artralgie a infekty dýchacích a močových cest (9).

### Golimumab (Simponi®)

K dispozici je kromě adalimumabu i další plně lidská monoklonální protilátka proti TNF- $\alpha$ , golimumab. Jde o plně humánní monoklonální protilátku IgG1 proti TNF- $\alpha$  připravenou technologií transgenických zvířat (myši). Klinická hodnocení, která potvrdila účinnost a bezpečnost srovnatelnou s běžně používanými blokátory TNF- $\alpha$ . Léčivo je aplikováno subkutánně a je indikován jako certolizumab, navíc ale i k terapii ulcerózní kolitidy (10).

### Etanercept (Enbrel, Benepali®)

Etanercept je fúzní protein složený z receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu. Jedná se vlastně o solubilní receptor pro TNF- $\alpha$ , vyráběný technologií rekombinace DNA. Vazbou TNF- $\alpha$  na etanercept dojde ke snížení množství dostupného TNF- $\alpha$  a následně k zabránění buňkové odpovědi. Etanercept má uplatnění v terapii řady onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida a ložisková psoriáza (11).

## Biologická léčiva k terapii revmatických a autoimunních chorob

### Tocilizumab (Roactemra®)

Tocilizumab je humanizovaná MAB IgG1 namířená proti receptoru pro IL-6, který je jedním z hlavních prozánětlivých cytokinů a pravděpodobně hraje důležitou roli v rozvoji autoimunitních chorob. Přípravek se používá u pacientů s revmatoidní artritidou a juvenilní revmatoidní artritidou.

Aplikuje se i.v. a z nežádoucích účinků je třeba zmínit komplikace infekční, elevaci jaterních testů a cholesterolu a možný rozvoj neutropenie (12).

### Abatacept (ABA) (Orencia®)

Je fúzní protein vytvořený rekombinantní DNA technologií skládající se z extracelulární domény humánního antigenu cytotoxických T-lymfocytů (CTLA-4) navázaného na modifikovanou Fc část humánního imunoglobulinu IgG1. ABA selektivně blokuje klíčový kostimulační signál potřebný pro plnou aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28. Plná aktivace T lymfocytů vyžaduje dva signály předané buňkami, které jsou nositeli antigenu (APC = antigen presenting cell): rozpoznání specifického antigenu receptorem T buněk (signál 1) a druhý, kostimulační signál. Má příznivý bezpečnostní profil, je využíván v léčbě revmatoidní artritidy u pacientů, u kterých selhala léčba TNF inhibitory (13).

### Ustekinumab (Stelara®)

Přípravek Stelara je na trhu jako injekční roztok nebo jako koncentrát pro infuzi. Je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou, u kterých buď odpověď na konvenční terapii nebo na antagonistu TNF- $\alpha$  nebyla dostatečná nebo odezněla nebo tito pacienti netolerovali konvenční léčbu nebo léčbu TNF- $\alpha$ , případně jsou u nich tyto terapie kontraindikovány. Ustekinumab se váže na protein p40, podjednotku lidských IL-12 a IL-23. Abnormální regulace IL-12 a IL-23 jsou spojeny s onemocněními prostředkovými změnou imunity, jako je psoriáza, psoriatická artritida a Crohnova choroba.

První dávka je intravenózní, a je stanovena dle tělesné hmotnosti. Další dávka už je subkutánní a je podána 8 týdnů po intravenózní dávce. Poté se dává každých 12 týdnů. Ve formě injekčního roztoku se používá v terapii psoriázy a psoriatické artritidy. Dávkování je individuální, dle tělesné hmotnosti (14).

### Rituximab (Mabthera®)

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimerická myši/lidská monoklonální protilátka. Jedná se o glykosylovaný imunoglobulin s lidskou IgG1 konstantní částí, zatímco variabilní části lehkých a těžkých řetězců jsou myšního původu.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze lymfocytu.

Kromě hemato-onkologických indikací je rituximab indikován též k terapii revmatoidní artritidy (v kombinaci s methotrexátem), u pacientů, kteří na léčbu dalšími nemoc modifikujícími protirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory TNF, odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali.

Dávkování je 1000 mg rituximabu během 14 dnů (1 cyklus léčby). Nutnost dalších cyklů se hodnotí 24 týdnů po předchozím cyklu.

Další neokologickou indikací je Wegenerova granulomatóza a mikroskopická polyangiitida (15).

### Secukinumab (Cosentyx®)

Jedná se o lék určený k léčbě psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Je to plně humánní monoklonální protilátka selektivně inhibující IL-17A (interleukin 17A). Je indikován v případech, kdy předchází standardní léčba nedvedla ke kýžené terapeutické odpovědi. Aplikuje se ve formě subkutánních injekcí (16).

### Anakinra (Kineret®)

Je antagonistou humánního receptoru pro IL-1, jenž je klíčovým prozánětlivým cytokinem. Jeho indikací je revmatoidní artritida v kombinaci s methotrexátem k léčbě RA u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na samotný methotrexát.

Další indikací jsou poměrně vzácná revmatická onemocnění kryopyrin-asociované periodické syndromy (CAPS) a Stillova nemoc u pacientů od 8 měsíců věku. Látku lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými protizánětlivými léky a chorobu modifikujícími antirevmatiky (17).

### Ixekizumab (Taltz®)

Je monoklonální protilátka IgG4, která se váže na interleukin 17A (IL-17A i IL-17A/F). Patogeneze psoriázy a rovněž patogeneze psoriatické artritidy je spojena se zvýšenými koncentracemi IL-17A podporujícími proliferaci a aktivaci keratinocytů. Podává se formou subkutánní injekce v indikacích zmíněných výše (18).

### Vedolizumab (Entyvio®)

Používá se v terapii ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (19).

### Kanakinumab (Ilaris®)

Lidská monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$ . Její indikací je dnová artritida, juvenilní idiopatická artritida (20).

### Belimumab (Benlysta®)

Je plně humánní MAB IgG1 namířená proti B lymfocytárnímu stimulátoru (BLyS), což je přirozeně se vyskytující protein, který stimuluje maturaci B lymfocytů. Bylo prokázáno, že jeho hladiny jsou zvýšené u některých autoimunitních chorob, a může tedy hrát určitou úlohu v jejich patogenezi. Je indikován u pacientů se systémovým lupus erythematos (21).

### Léčiva namířená proti komplementovým složkám

Aktivace komplementu hraje podstatnou roli v efektorových mechanismech imunity. Tvorba membranolýtického komplexu má úlohu v antiinfekční imunitě, ale též v patogenezi řady chorob, zejména hematologických. Cílená blokáda komplementu je tak dalším léčebným mechanismem.

### Ekulizumab (Soliris®)

Ekulizumab je humanizovaná IgG2/4 monoklonální protilátka se specifitou proti C5 složce komplementu. Jeho vazba vede k zabíjení štěpení C5 složky a tvorby komplexu C5b-9 terminální fáze aktivace komplementu.

Přípravek je registrován k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie, hemolyticko-uremického syndromu a refrakterní myastenia gravis.

Ekulizumab je aplikován formou intravenózní infuze a jeho odbourávání se děje prostřednictvím retikuloendotelového systému.

### Nežádoucí účinky a kontraindikace

Léčivo nesmí být aplikováno pacientům při známé přecitlivělosti a rovněž musí být vyloučeno podezření na poruchu komplementu. Všichni pacienti musí být před zahájením léčby přeočkovaní proti meningokokové infekci, protože přípravek riziko této infekce zvyšuje. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří myal-

gie, bolesti hlavy, nauzea a únava. Dále může jeho aplikace vést k závažné intravaskulární hemolýze (22).

### Biologická léčiva k terapii infekčních a plicních onemocnění

#### Omalizumab (Xolair®)

Je to rekombinantní MAB proti IgE. V České republice byl poprvé aplikován v roce 2006 a zařazen do základního léčebného schématu bronchiálního astmatu. Používá se k dlouhodobé preventivní léčbě alergického astmatu, které není dobře kontrolováno běžnou léčbou (IKS + LABA) ve vysokých dávkách nebo k léčbě astmatu kortikodependentního (léčeného systémovými kortikosteroidy). Léčbu je možné použít pouze u pacientů s astmatem prokazatelně vyvolaným IgE. Léčba je vhodná pro dospělé a děti od 12 let. Podává se subkutánně do deltového svalu nebo stehna. Dávka se určí podle výchozích hodnot IgE, které se stanoví před zahájením léčby a podle hmotnosti. Určená dávka se aplikuje 1x za 2–4 týdny. Aplikace je vázána na specializovaná klinická centra. Prospěch z léčby mají také astmatici trpící alergickou rýmou. Dále je omalizumab využíván i v léčbě dlouhodobé těžké chronické spontánní kopřivky.

Omalizumab je látka obecně velmi dobře tolerovaná, s minimem nežádoucích účinků. Vyskytují se reakce v místě vpichu (hematomy, svědění, zarudnutí). Vzhledem k tomu, že omalizumab není v těle metabolizován prostřednictvím vazby na bílkoviny nebo cytochromem P450, nejsou hlášeny žádné interakce. Omalizumab vytváří malé solubilní komplexy s IgE (trimery a hexamery), které nejsou schopny aktivovat komplementový systém. Komplexy jsou dále vychytávány retikuloendotelovým systémem, převážná část se vylučuje močí a není kumulována v ledvinách glomerulech. Při započetí léčby je třeba pacienta informovat, že zlepšení stavu lze očekávat až v průběhu 16 týdnů aplikace léku (23).

#### Mepolizumab (Nucala®)

Mepolizumab je další monoklonální protilátkou v terapii astmatu. Jeho indikací je přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 6 let a starších. Podává se v dávce 100 mg ve formě subkutánní injekce jedenkrát za čtyři týdny.

Mechanismem jeho účinku je vazba na IL-5, čímž je zabráněno IL-5 navázat se na jeho receptor na eosinofilu. Mezi kontraindikace patří helmintické infekce, jelikož eosinofily se podílejí na imunitní odpovědi proti parazitárním infekcím.

#### Reslizumab (Cinqaero®)

Reslizumab je taktéž protilátka namířená proti IL-5. Vazbou reslizumabu na IL-5 dojde k zabránění vazby IL-5 na eosinofily a nemůže uplatnit svou cytokinovou funkci. Dojde ke snížení diferenciace, zrání, migrace a aktivace lidských eosinofilů. V důsledku toho je přežívání eosinofilů zkráceno a jejich aktivita snížena. Jeho indikací je taktéž eosinofilní astma. Podává se intravenózní infuzí jednou za 4 týdny. Dávka se vypočítá v závislosti na tělesné hmotnosti (24).

#### Palivizumab (Synagis®)

V léčbě infekčních onemocnění je registrována a v praxi ověřena protilátka proti respiračnímu syncytiálnímu viru (RSV). Nazývá se palivizumab. V současnosti je RSV hlavní zástupce dýchacích onemocnění u dětských pacientů. Může způsobovat vážné dýchací problémy jak u nedonošených dětí, tak u dětí se srdeční vadou, nebo u dětí s bronchopulmonální dysplazií. U těchto dětí je profylaxe palivizumabem velmi důležitá pro předejití plicním onemocněním (25).

#### Raxibacumab (Abthrax®)

Je humánní MAB, určená k prevenci a terapii plicní formy sněti sleziné (anthraxu).

#### Tefibazumab (Aurexis®)

Je humanizovaná MAB typu imunoglobulinu G1 (IgG1), vyvinutá jako léčivo infekcí způsobených odolnými kmeny *Staphylococcus aureus* (7).

### Léčiva k terapii roztroušené sklerózy (natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab)

#### Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab je humanizovaná MAB namířená proti další ze skupiny adhezních molekul, a to proti alfa4-integrinu. Tento integrin je vysoce exprimován na povrchích leukocytů (s výjimkou neutrofilů). Natalizumab vstupuje do interakce

mezi a4b1- a a4b7-integriny a jejich receptory VCAM-1 a mukozální adresinovou buněčnou adhezní molekulou 1 (MAdCAM-1). Interakce mezi a4b1 a VCAM-1 je důležitá pro přestup leukocytů do CNS, interakce mezi a4b7 a MAdCAM-1 pak pro migraci do střeva. Migrace leukocytů do lézí u roztroušené sklerózy je umožněna právě expresí VCAM-1. Tím je zabráněno přestupu T-lymfocytů z cév do tkáně. Výsledkem je blokáda napadení oligodendrocytů aktivovanými T-lymfocyty. Má se za to, že natalizumab kromě této migrace dále blokuje interakci mezi a4b1 a proteiny extracelulární matrix, jako je fibronektin a oreopontin, a tak inhibuje již probíhající zánět.

Natalizumab je určen k léčbě pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou tehdy, jestliže se tato forma choroby rozvíjí velmi rychle nebo selhala léčba interferonem  $\beta$ . V USA je schválen i pro léčbu Crohnovy choroby.

Léčivo se aplikuje 1x za 4 týdny i.v. infuzí, která má trvat asi hodinu. Farmakokinetiku ovlivňuje pouze tělesná hmotnost a přítomnost antinatalizumabových protilátek. Není vliv věku, pohlaví, funkce jater a ledvin. Hmotnost ovlivňuje clearance méně než poměrným způsobem. Poločas eliminace je  $16 \pm 4$  dny. Aplikuje se 300 mg intravenózní infuzí jednou za 4 týdny. Po 6 měsících se zhodnotí efekt.

Kontraindikace jsou obdobné jako u ostatních MAB (známá hypersenzitivita, malignity a závažné infekce). Použití natalizumabu může být spojeno s rozvojem progresivní multifokální leukoencefalopatie a u pacientů s tímto onemocněním je podávání natalizumabu kontraindikováno. Nejčastěji jsou pozorovány infekty močových a dýchacích cest, kopřivka, bolesti hlavy, závratě a artralgie.

### Okrelizumab (Ocrevus®)

Protilátka proti CD20. Je indikován k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní roztroušenou sklerózou. Aplikace 600 mg i.v. každých 24 týdnů (26).

## Monoklonální protilátky v kardiologii

### Abciximab (ReoPro®)

Abciximab je Fab fragment chimerického MAB IgG1. Jedná se o přídatný lék k terapii

heparinem nebo kyselinou acetylsalicylovou, které jsou podávány z důvodu perkutánní koronární intervence nebo u pacientů s nestabilní anginou pectoris. Mechanismem účinku trombocytárních vazebných receptorů IIb/IIIa. Důvodem podání je prevence ischemických kardiálních komplikací u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenční zákrok (balónková angioplastika, aterektomie, implantace stentu) nebo krátkodobé (1 měsíc) snížení rizika infarktu myokardu u pacientů se syndromem nestabilní anginy pectoris, u kterých chybí odpověď na konvenční terapii a kteří jsou kandidáty na perkutánní koronární intervenční zákrok.

### Inhibitory PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin kexin-9)

PCSK9 je přítomná v řadě tkání (střevo, ledviny, nervový systém, játra) a zásadně ovlivňuje množství LDL-receptorů = degradace LDL-R. Je regulována obsahem cholesterolu v dietě a v buňkách. Mutace PCSK9 představuje formu autosomálně dominantní hypercholesterolemie.

### Alirokumab (Praluent®)

Alirokumab se používá k léčbě dospělých pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, a to v monoterapii nebo v kombinaci se statinem, u pacientů, kteří netolerují statiny, i s jiným hypolipidemikem. Dávkování je 75 mg s.c. jednou za 2 týdny. Počáteční dávka může být i 150 mg s.c. 1x za 2 týdny (snížení LDL > 60 %). K dispozici je ve formě předplněné stříkačky nebo pera. Stabilní hladina LDL bývá za 1 měsíc terapie.

### Evolokumab (Repatha®)

Evolokumab je možné podávat pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií, a to již od 12 let věku. Evolokumab je opět možné kombinovat s ostatními hypolipidemicky působícími léčivy (statin nebo ezetimib). Aplikuje se subkutánně v dávce 140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x za měsíc.

Pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií se podává dávka 420 mg 1x za měsíc. Pokud nebylo během úvodních 12 týdnů dosaženo klinicky významné odpovědi na terapii, je možné dávku navýšit na 420 mg každé 2 týdny. Mezi nežádoucími účinky po podávání evolokumabu byly pozorovány lokální

reakce v místě vpichu, příznaky onemocnění horních cest dýchacích nebo artralgie či bolesti zad (27).

### Idarucizumab (Praxbind®) antidotum dabigatranu

Dalším léčivem na bázi monoklonální protilátky je antidotum dabigatranu – idarucizumab. Jedná se o humanizovaný fragment myší protilátky (Fab). Vzhledem k nutnosti rychlého nástupu účinku je idarucizumab aplikován nitrožilně. Idarucizumab v krvi velmi účinně váže dabigatran, jak volný, tak vázaný na trombin. Afinita dabigatranu k idarucizumabu je asi 350x vyšší než je jeho afinita k trombinu.

### Digoxin imunní Fab (Digifab®)

Jedná se o fragment ovčího imunoglobulinu vázajícího digoxin. V ČR je dostupný v rámci specifického léčebného programu. Je indikován u pacientů v ohrožení života po intoxikaci digoxinem. V ČR je deponován ve VFN Praha a ve FN Olomouc (28).

## Léčiva používaná v transplantologii

### Basiliximab (Simulect®)

Je chimerní MAB určená k profylaxi akutní rejekce orgánu u alogenních transplantací ledvin dospělých i pediatrických pacientů. Mechanismem jejího účinku je vazba na receptor pro interleukin-2 na povrchu T-lymfocytů. Tímto způsobem je zabráněno navázání interleukinu-2, což je signálem pro proliferaci T-buněk u celulární imunitní odpovědi v rámci odmítnutí allograftu. Výhodou basiliximabu je nízký výskyt nežádoucích účinků, dle údajů v SPC frekvence srovnatelná se skupinou pacientů léčených placebo (7,1–40 % vs. 7,6–39 %) (29).

## Terapie osteoporózy

### Denosumab (Prolia®)

Denosumab patří mezi inhibitory kostní resorpce a je svým složením lidskou monoklonální protilátkou typu IgG. Vyznačuje se unikátním mechanismem účinku založeným na cílené blokádě RANK ligandu, který je klíčovým cytokinem pro stimulaci osteoklastické kostní resorpce. Je indikován v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin

obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin proximálního femuru. Dále je indikován k léčbě úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je zvýšené riziko vzniku zlomenin. Jeho indikace je omezena na případy prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných antiresorptivních léčiv (např. perorální nebo intravenózní bisfosfonáty, stroncium ranelát nebo raloxifen) nebo při projevech závažných nežádoucích účinků této léčby. Doporučená dávka je 60 mg. Přípravek se podává jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců (30).

Denosumab je v klinické praxi velmi dobře odzkoušen a účinné léčivo. Účinnost denosumabu na redukcí rizika zlomenin ve srovnání s placebem byla potvrzena výsledky rozsáhlé studie známé pod akronymem FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months). Po 36 měsících hodnocení byly dosaženy tyto výsledky: léčba denosumabem vedla u nemocných s postmenopauzální osteoporózou k poklesu relativního rizika vzniku nové vertebrální fraktury o 68 % a riziko vzniku zlomeniny kyčle bylo sníženo o 40 %. Riziko jakékoliv osteoporotické nevertebrální zlomeniny bylo sníženo o 20 % (31).

## Terapie makulární degenerace

### Ranibizumab (Lucentis®)

Inhibitor venózního endotelálního růstového faktoru A. Podává se intravitreální injekcí jednou za měsíc, v dávce 0,05 g, což odpovídá podanému objemu 0,05 ml (19). Indikací jsou: neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace, poškození zraku způsobené choroidální neovaskularizací (CNV), poškození zraku způsobené diabetickým makulárním edémem (DME), k léčbě poškození zraku způsobeného makulárním edémem v důsledku okluze retinální vény (32).

## LITERATURA

- Booy EP, Johar D, Maddika S, et al. Monoclonal and bispecific antibodies as novel therapeutics. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2006; 54(2): 85–101.
- Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(1): 52–62. Review. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(3): 240.
- Dall'Acqua WF, Damschroder MM, Zhang J, et al. Antibody humanization by framework shuffling. Methods. 2005; 36(1): 43–60.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. Nature. 1975;

## Závěr

Monoklonální protilátky zaznamenávají v posledních desetiletích nebývalý rozvoj. Od roku 2007 se do klinického zkoušení dostává každoročně kolem 40 nových monoklonálních protilátek. Většina z nich ovšem všemi třemi fázemi klinických testů neprojde, do závěru schvalovacího řízení (nejčastěji u FDA nebo EMA) postoupí ročně asi dvě látky. Ostatní buď zůstávají v klinickém zkoušení, přičemž se poměrně často mění onemocnění, vůči němuž se účinnost zkouší, nebo jsou trvale či dočasně opuštěny. Důvody pro ukončení klinického zkoušení mohou být ekonomicko-organizačního rázu; vývojem bioléciv v jeho předklinických a raných klinických fázích se totiž často zabývají menší firmy, které v případě úspěchu nabízejí licenci k prodeji velkým farmaceutickým společnostem, dostatečně kapitálově silným na to, aby zabezpečily klinické studie a registrační proces. Někdy je také biolécivo získáno silnější firmou akvizicí celé původní společnosti, která látku vyvíjela. Ne vždy se ovšem takový proces podaří. Častějším důvodem k zastavení vývoje bývá ale buď nedostatečná (či neprokázaná) klinická účinnost, nebo neakceptovatelné nežádoucí účinky, případně obojí. Obojí též často souvisí s imunogenicitou a tvorbou protilátek, které mohou účinek těchto terapeutik neutralizovat, a navíc způsobují nežádoucí účinky, související s tvorbou cytokinů.

Velkou výhodou MAB je jejich vysoká specifita a relativně nízký výskyt vedlejších nežádoucích účinků. Nepochybnou nevýhodou, která do určité míry limituje jejich použití, je však vysoká cena. Tento fakt by mohl být eliminován použitím biosimilars. Někdy se používá delší název „podobné biologické léčivé přípravky“. Biosimilars jsou bílkovinné produkty, které jsou vyrobeny pomocí biotechnologie nebo z přírodních zdrojů a které jsou prokazatelně „dostatečně podobné“ (sufficiently similar)

biologickému léku, který je již schválen regulační agenturou. Cílem je prokázat podobnost molekul s tím, že bezpečnost a účinnost originálního přípravku je možné vztáhnout i na biosimilar.

Lze je uvést na trh poté, co vyprší ochrana originálního přípravku daná patentem. Na rozdíl od klasických generik, kdy je léčivá látka identická, je biosimilar látkou takzvaně srovnatelnou. Proces schvalování podobných biologických přípravků sice vyžaduje méně podkladových dat, než je tomu v případě schvalování originálního biologického léku, je nicméně nesrovnatelně náročnější, než je tomu v případě schvalování klasických generických kopií (33). K dnešnímu dni je schváleno patnáct léčiv biologické povahy, z monoklonálních protilátek se konkrétně jedná o rituximab, adalimumab, bevacizumab, trastuzumab a infliximab (34).

Další nevýhodou je fakt, že jsou to látky sice cílené, ale stále antigenně nespecifické. Mohou tedy obdobným způsobem ovlivňovat jak autoimunitní, event. transplantační reakce (což je žádoucí), tak ale i infekční, event. protinádorovou imunitu (což je účinek v tomto případě nežádoucí). Ideálem pro léčbu autoimunitních chorob a potlačení transplantačních reakcí tedy stále zůstává navození specifické tolerance vůči autoantigenům, event. transplantačním antigenům. Není bez zajímavosti, že pozitivní efekt některých výše zmíněných biologických léčiv (např. anti-TNF, anti-B) nespočívá jen v inhibici určitého cytokinu, event. v eliminaci buněčné populace, ale je dán právě i zásahem do regulačních mechanismů imunity.

Již velké množství těchto léčiv si našlo své pevné místo v humánní medicíně, jiná jsou zatím klinicky testována a další nepochybně čekají na své objevení.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892)

- europa.eu/documents/product-information/cimzia-epar-product-information\_cs.pdf
- SPC přípravku Simponi, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simponi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simponi-epar-product-information_cs.pdf)
- SPC přípravku Enbrel, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_cs.pdf)
- SPC přípravku Roactemra, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_cs.pdf)

13. SPC přípravku Orencia, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orencia-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orencia-epar-product-information_cs.pdf)
14. SPC přípravku Stelara, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/stelara-epar-product-information_cs.pdf)
15. SPC přípravku Mabthera, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_cs.pdf)
16. SPC přípravku Cosentyx, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_cs.pdf)
17. SPC přípravku Kineret, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kineret-epar-product-information_cs.pdf)
18. SPC přípravku Taltz, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/taltz-epar-product-information_cs.pdf)
19. SPC přípravku Ilaris, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_cs.pdf)
20. SPC přípravku Entyvio, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_cs.pdf)
21. SPC přípravku Benlysta, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_cs.pdf)
22. Ryšavá R. Atypický hemolyticko-uremický syndrom a současné názory na jeho léčbu. *Interní Med.* 2017; 19(3): 116–124.
23. Filipovská O. Omalizumab v dlouhodobé léčbě těžké chronické spontánní kopřivky – praktické zkušenosti. *Dermatol. praxi* 2018; 12(1): 36–39.
24. Krčmová I, Novosad J. Biologická léčba bronchiálního astmatu. *Remedia* 2017; 27 (2): 202–208.
25. Straňák Z. Imunoprofylaxe závažných forem RSV infekce neovlivňuje očkování u dětí – nová indikační kritéria. *Pediatr. praxi* 2015; 16(4): 247–250.
26. Peterka M, Kasl Z. Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2018; 19(2): 123–129.
27. Večeřa R. Monoklonální protilátky v terapii vysokých hladin cholesterolu. *Prakt. Lékáren.* 2017; 13(3e): e3–e7.
28. Bultas J. Monoklonální protilátky v kardiologii – téma stále aktuálnější. *Remedia* 2015; 25(6): 413–416.
29. SPC přípravku Simulect, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simulect-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/simulect-epar-product-information_cs.pdf)
30. Skácelová S. Denosumab. *Remedia* 2011; 21: 230–237.
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
32. SPC přípravku Lucentis, dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_cs.pdf)
33. Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 14–18.
34. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/ema\\_medicine\\_types/field\\_ema\\_med\\_biosimilar/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/field_ema_med_status/authorised-36)

# Léčba bolesti fixní kombinací orfenadrinu a diklofenaku

Tomáš Vymazal<sup>1</sup>, Karel Urbánek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol

<sup>2</sup>Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku pro injekční podání se vyznačuje výhodnou kombinací analgetických a centrálně myorelaxačních účinků. Její farmakokinetika umožňuje jednoduché dávkování jednou až dvakrát denně a může významně zjednodušit perioperační management kvalitní analgezie díky eliminaci rizik spojených s opakovanou přípravou a podáváním jiných analgetik. V reálné klinické praxi je tato kombinace využívána také k infuzní léčbě akutní exacerbace vertebrogenního algického syndromu a v pooperační léčbě bolesti, přičemž vykazuje dobrý bezpečnostní profil.

**Klíčová slova:** diklofenak, orfenadrin, farmakologie, svalový spasmus, pooperační analgezie, vertebrogenní algický syndrom, komplikace.

## Treating pain with the fixed combination of diclofenac and orphenadrine

The fixed combination of orphenadrine and diclofenac for injection is characterized by the advantageous combination of analgesic and central myorelaxation effects. Its pharmacokinetics allows simple dosing once to twice a day and can significantly simplify perioperative management of good analgesia by eliminating the risks associated with the repeated preparation and administration of other analgesics. In common clinical practice, it is also used for the treatment of acute exacerbation of low back pain or in the post-operative pain management. It also has an good safety profile.

**Key words:** diclofenac, orphenadrine, pharmacology, muscle spasm, postoperative analgesia, low back pain, complications.

## Úvod

Koncept fixních kombinovaných analgetických přípravků je využíván zejména v oblasti perorální léčby bolesti. Fixní kombinace analgetických přípravků pro parenterální podání jsou v dnešní klinické praxi zastoupeny podstatně méně. V některých oborech se lze stále ještě setkat se směsnými infuzemi různého složení, připravovanými v lékárnách nebo na odděleních nemocnic. Klíčovým předpokladem vzájemné analgetické adice či potenciace jsou odlišné mechanismy působení zastoupených účinných látek bez vzájemné antagonizace, u kterých lze také očekávat, že nebude docházet k adici, či dokonce potenciaci nežádoucích účinků. Nemalou roli hraje délka účinku takové kombinace, která

by pochopitelně u všech jednotlivých složek měla být co nejpodobnější. V případě hromadně vyráběných fixních kombinací léčivých látek ve vhodných lékových formách jsou tyto vlastnosti zajištěny a ověřeny, stejně jako je ověřena kompatibilita a stabilita směsi účinných látek. Současně je u nich eliminována možnost chyby při přípravě a zajištěna standardní kvalita.

Neodolpasse® (Fresenius Kabi Austria GmbH) je fixní kombinovaný přípravek určený k intravenózní léčbě bolesti. Obsahuje diklofenak sodný – nesteroidní antiflogistikum v dávce 75 mg a orfenadrin citrát – vysoce účinné centrální myorelaxans, které působí preferenčně na příčně pruhované svalstvo se zvýšeným patologickým tonem, v dávce 30 mg. Dostupný je

v balení 250 ml. Tato kombinace je u nás s velkým úspěchem používána již řadu let, přesto její farmakologické vlastnosti nejsou stále v odborné veřejnosti dostatečně dobře známy, což se týká především orfenadrinu. Je to právě jeho přítomnost v kombinaci, která je spolu s lékovou formou zodpovědná za jeho unikátní postavení ve spektru neopioidních analgetik.

Diklofenak byl syntetizován Alfredem Sallmannem a Rudolfem Pfisterem a v roce 1973 byl zaveden do klinické praxe (1). Od té doby se díky své velmi dobré účinnosti a bezpečnosti stal jednou z nejoblíbenějších a nejrozšířenějších látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik.

Orfenadrin byl vyvinut jako parasimpatolytikum a antihistaminikum již na konci 40. let 20.

století profesorem Georgem Rieveschlem při vývoji derivátů antihistaminika difenhydraminu v laboratořích firmy Parke-Davis (2). Až do konce 60. let byl běžně používán v léčbě Parkinsonovy choroby, poté byl v této indikaci nahrazen modernějšími léky s agonistickým účinkem na dopaminové receptory. Nicméně jeho další postupně objevené a popsané účinky vedly k jeho využití jako centrálního myorelaxancia.

Kombinace orfenadrinu s neopioidním analgetikem pro injekční aplikaci byla poprvé registrována v Rakousku v roce 1976. Byl to přípravek Dolpasse, který obsahoval metamizol. Později byl nahrazen diklofenakem, a tak vznikl přípravek Neodolpasse, registrovaný v Rakousku v roce 1995, v České republice potom v roce 2000.

## Farmakodynamika

Diklofenak je stejně jako všechna nesteroidní antiflogistika inhibitorem cyklooxygenázy (COX). Tímto mechanismem blokuje vznik eikosanoidů, především prostaglandinů, prostacyklinu a tromboxanu. Z hlediska inhibice podtypů COX diklofenak preferuje druhý, tzv. inducibilní typ (COX-2). Blokáda COX v periférii i v CNS vede k analgetickému, antiflogistickému, antipyretickému a krátkodobému antiagregačnímu efektu. K výjimečně dobré analgetické a protizánětlivé účinnosti diklofenaku mohou přispívat i další účinky jako je inhibice lipoxigenázy a fosfolipázy A2 (3), a snad i periferní antinociceptivní efekt zprostředkovaný nepřímou aktivací ATP-senzitivních draslíkových kanálů a centrální inhibice NMDA-receptory zprostředkované hyperalgie (4).

Vysoká analgetická účinnost diklofenaku je velmi dobře známa, díky ní je stále jedním z nejčastěji používaných neopioidních analgetik. Je téměř nemožné srovnat analgetickou účinnost různých analgetik mezi sebou, přinejmenším kvůli obtížné kvantifikaci bolesti, velké interindividuální variabilitě účinku, rozdílnosti účinku při jednotlivých typech bolesti a v neposlední řadě i mnohdy podceňované závislosti účinku na dávce. Je však možné alespoň zmínit postavení diklofenaku v tzv. Oxfordské lize analgetik, která srovnává účinnost různých látek v léčbě akutní bolesti. Při hodnocení pomocí parametru NNT (Number Needed to Treat) pro dosažení alespoň 50% úlevy od bolesti po dobu 4–6 hodin je diklofenak v dávce 100 mg per os (což přibližně odpovídá intravenózní dávce 50–75 mg, viz část Farmakokinetika) v první, neúčinnější skupině analgetik s hodnotou NNT rovnou 1,8. Pro sro-

vnání, odpovídající hodnota NNT pro 10 mg morfinu a 100 mg pethidinu podaných intramuskulárně je 2,9 (5).

Orfenadrin má řadu farmakodynamických účinků, které se zřejmě významným způsobem podílejí na výsledném myorelaxačním a analgetickém efektu. Ovlivňuje jak periferní receptory, tak receptory v CNS. Především je neselektivním antagonistou muskarinových receptorů, vykazuje zhruba 58% blokádu receptorů ve srovnání s atropinem (6). Jeho antagonistický účinek na muskarinové receptory v CNS přispívá k relaxaci příčně pruhovaného svalstva. Je také antagonistou H1 histaminových receptorů. I tento účinek může přispívat k jeho analgetickému působení (7). Dále je nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů pro excitační aminokyselinu glutamát v CNS (8), což opět přispívá k analgetickému působení a blokuje také napětově řízené sodíkové kanály NaV typu 1.7, 1.8 a 1.9 na neuronech, které jsou významné při vnímání bolestivých podnětů (9). Navíc byl prokázán i jeho inhibiční efekt na zpětné vychytávání noradrenalinu.

Analgetické a myorelaxační účinky orfenadrinu byly prokazovány v řadě experimentů a studií. Působí relaxačně na příčně pruhovaném svalu s patologicky zvýšeným tonem (10). Orfenadrin vykázal kromě myorelaxačního účinku i analgetický efekt u bolesti muskuloskeletárního původu, pooperační bolesti, chronických bolestí při artritidě a u bolestí hlavy (11).

Je třeba zdůraznit, že přestože orfenadrin vykazuje řadu mechanismů účinku, žádný z nich se nepřekrývá s mechanismy účinku diklofenaku a tudíž lze jejich kombinaci považovat za velmi výhodnou. Zajímavá práce K. Schafflera a spolupracovníků z roku 2005 porovnávala analgetický účinek fixní kombinace diklofenaku a orfenadrinu s účinky samostatně podávaných účinných látek. Použit byl model zánětu a hyperalgie vyvolané u zdravých dobrovolníků topickým podáním 1% roztoku kapsaicinu na definovanou plochu kůže zad. Bylo prokázáno, že obě složky kombinace podávané samostatně mají centrální analgetický efekt a fixní kombinace má vyšší účinek než jednotlivé složky (12).

## Farmakokinetika

Diklofenak dosahuje maximálních plazmatických koncentrací bezprostředně po ukončení intravenózní infuze. Po podání dávky 75 mg se

průměrné plazmatické koncentrace pohybují okolo 1,9 µg/ml (tj. 5,9 µmol/l). Plateau plazmatických koncentrací přetrvává ještě 3–4 hodiny po podání 2hodinové infuze. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) je dvojnásobná ve srovnání s podáním stejné dávky perorálně nebo rektálně, protože diklofenak při těchto způsobech podání podléhá významné presystémové eliminaci. Při dodržení doporučeného dávkování se farmakokinetické vlastnosti nemění a nehrozí ani kumulace diklofenaku v organismu.

Diklofenak je z 99 % vázán na plazmatické bílkoviny, především na albumin (99,4 %). Jeho distribuční objem je 0,12–0,17 l/kg. Dobře proniká do synoviální tekutiny, kde dosahuje maximálních koncentrací za 2 až 4 hodiny po dosažení  $C_{max}$  v plazmě. Za zhruba další 2 hodiny koncentrace v synoviální tekutině převyší koncentraci v plazmě a zůstane vyšší po dobu 12 hodin (13).

Metabolismus diklofenaku probíhá v první fázi hydroxylací a methoxylací na cytochromu P450, zejména formy CYP2C9, částečně i CYP3A4 a CYP2C8; v druhé fázi konjugací s kyselinou glukuronovou uridin-5'-difosfoglukuronosyl transferázou 2B7 (UGT2B7). Metabolity jsou buď zcela inaktivní, nebo významně méně aktivní než mateřská látka.

Přibližně 60 % podané dávky je vyloučeno močí ve formě glukuronidu s biologickým poločasem eliminace 1–2 hodiny. Méně než jedno procento je vyloučeno močí v nezměněné formě, zbytek je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice (14).

Orfenadrin dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2 minut od zahájení intravenózní aplikace. Z 90 % se váže na plazmatické proteiny. Orfenadrin je metabolizován v játrech, hlavními aktivními metabolity jsou N-monodemetylorfenadrin a N,N-didemetylorfenadrin (15). Eliminace se děje převážně ledvinami do moči s biologickým poločasem v rozmezí 13–20 hodin. Po bolusovém intravenózním podání dávky 50 mg byly popsány průměrné maximální plazmatické koncentrace 82,8 ng/ml,  $T_{max}$  3 h, AUC 72h 1565 a průměrný eliminační poločas 25,8 h s poměrně velkou interindividuální variabilitou (16).

## Léková forma a dávkování

Kombinace diklofenaku s orfenadrinem je vyráběna jako infuzní roztok určený k oka

mžitému podání bez dalšího ředění nebo jiné přípravy v lahvičce o objemu 250 ml (přípravek Neodolpasse®). Kromě zjednodušení manipulace to přináší i snížení rizika kontaminace infuze před podáním pacientovi. Infuzní lahev obsahuje 75 mg diklofenaku ve formě sodné soli a 30 mg orfenadrinu ve formě citrátu (10). Podává se intravenózně pomalou kapkovou infuzí v trvání 1,5 až 2 hodin. Vzhledem k osmolaritě roztoku, přibližně 303 mosmol/l, lze přípravek bez obav podat do periferní žíly.

Obvyklé dávkování je jedna infuze každých 24 hodin, v odůvodněných případech lze podat za 24 hodin 2 infuze s minimálním odstupem 8 hodin. Doba trvání léčby dle registrační dokumentace nemá překročit 7 dní. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin je podání kontraindikováno.

## Nežádoucí účinky a lékové interakce

Fixní kombinace diklofenaku s orfenadrinem vykazuje dobrý bezpečnostní profil. Je to dáno zejména tím, že při dodržení doporučeného dávkování a délky léčby prakticky nedochází k rozvoji typických nežádoucích účinků obou látek, které se vyskytují především při dlouhodobém podávání jejich vysokých dávek. V období let 2003–2010 bylo celosvětově spotřebováno přes 11 milionů dávek přípravku Neodolpasse®, předpokládá se podání více než 3 milionům osob. Přitom bylo regulačním autoritám hlášeno pouze 11 závažných nežádoucích účinků v souvislosti s jeho podáním, z toho v jednom případě byla souvislost vyloučena (17). Ve třech klinických studiích provedených v letech 2007–2010 byly zjištěny pouze 3 případy nauzey a zvracení po podání přípravku.

Nežádoucí účinky jednotlivých účinných látek kombinace jsou dobře známy a popsány. U diklofenaku jde o společné nežádoucí účinky celé skupiny nesteroidních antiflogistik, které vyplývají z jejich hlavního mechanismu účinku. Jde především o poškození žaludeční sliznice, zvýšené riziko krvácení, poškození ledvin a kardiovaskulárního systému. V poslední době často diskutované zvýšení rizika infarktu a cévních mozkových příhod se týká pouze dlouhodobého (měsíce a roky) podávání dávek přesahujících 150 mg denně (18). Navíc ani zde zřejmě diklofenak významně nevybočuje z vlastností celé skupiny nesteroidních antiflogistik (19). Pro krátkodobé

podání injekční kombinace s orfenadrinem tudíž podle našich současných znalostí nemá význam. Při jejím podání je třeba věnovat zvýšenou pozornost možnosti retence tekutin zejména u pacientů vysokého věku, kontraindikováno je podání u pacientů se závažným stupněm srdečního selhání. Možné působení diklofenaku je i důvodem pro kontraindikaci u osob s aktivní vředovou chorobou nebo cerebrovaskulárním, případně jiným aktivním krvácením a chorobami spojenými se závažnou poruchou koagulace.

U orfenadrinu jsou popisovány anticholinergní nežádoucí účinky. Při podání i.v. by připadal v úvahu vliv na kognitivní funkce a kardiovaskulární systém zejména u starších osob, nicméně v používaných dávkách prakticky není zaznamenáván. Kontraindikace vyplývající z těchto účinků jsou zvláště tachyarytmie, glaukom, retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře) a paralytický ileus (16). Je třeba zdůraznit, že nežádoucí účinky orfenadrinu, popisované v odborné literatuře, byly zaznamenávány v minulosti při dlouhodobém užívání průměrně 10× vyšších dávek při léčbě Parkinsonovy nemoci.

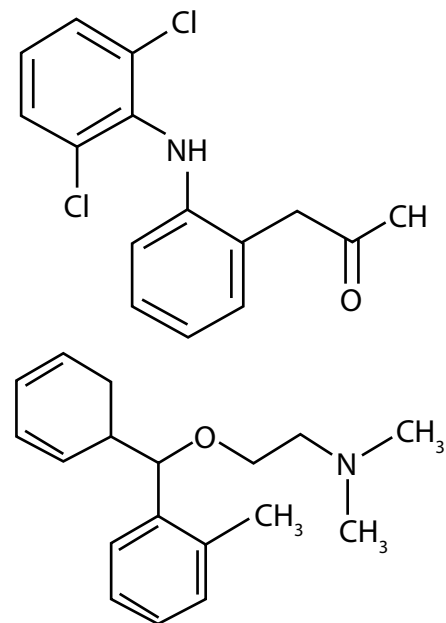
Také riziko lékových interakcí je v praxi velmi omezeno dávkovacím schématem intravenózní kombinace obou léčiv. Zvýšené opatrnosti je třeba při současném podávání léků poškozujících žaludeční sliznici nebo zvyšujících riziko krvácení. Z farmakokinetických interakcí diklofenaku připadá v úvahu určité malé riziko zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu a methotrexátu. Orfenadrin může zesilovat parasymptolytické účinky jiných léčiv, zejména starších antidepresiv, spasmolytik a antihistaminik.

## Patofyziologická východiska praktického využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Křeč (spasmus) je patologický stav, kdy dochází k nadměrnému či dlouhodobému stahu kosterní nebo hladké svaloviny. Mechanismus vzniku křečí tkví v inervaci svalů, konkrétně ve vyšší dráždivosti nervů či neustálém dráždění nervových synapsí různými mediátory či změnami koncentrace kationtů (především draslíku a vápníku).

Skutečnost, že patologický svalový spasmus vyvolává bolest a obráceně, že lokální bolest

**Obr. 1.** Strukturální chemický vzorec diklofenaku a orfenadrinu



způsobí obranný svalový spasmus, je zkoumána od počátku 50. let. Whittaker a spol. prokázal, že patologický svalový spasmus je vůlí neovlivnitelný a že je vyvolán zvýšenou elektrickou aktivitou motorických neuronů. Ve své práci poukázal na 4 základní odlišnosti orfenadrinu od ostatních svalových relaxancií. Na rozdíl od nich a) nepůsobí svalovou paralýzu, b) neovlivňuje křeče navozené strychninem, c) neovlivňuje spinální reflexy ani polysynaptický motorický přenos a d) působí centrálně nejspíše především bloádou cholinergních a NMDA receptorů (20). Již na počátku 60. let bylo zjištěno, že úleva od bolesti způsobené patologickým svalovým tonem koreluje s elektromyografickým nálezem (EMG) (21). Tato metoda byla následně využívána v klinickém hodnocení léků ovlivňujících patologický svalový spasmus. Masterson a spol. měřením prokázal, že akutní bolest způsobená hyperaktivitou a svalovým spasmem koreluje s vyšší amplitudou na EMG záznamu. Klinická úleva po podání orfenadrinu i dalších analgetik byla objektivizována normalizací EMG amplitudy (21).

## Klinická východiska praktického využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Orfenadrin citrát je od druhé poloviny 60. let hojně používán pro své svalové relaxační účinky buď v monoterapii, nebo v kombinaci s dalšími analgetiky, jako například paracetamolem (22).

Hunskar a spol. prokázal také jeho přímé antinociceptivní účinky a v případech svalového spasmu kombinovaný svalově relaxační a středně silný analgetický efekt (23). Výrazný centrální myorelaxační efekt orfenadrinu byl prokázán rovněž u paraplegických pacientů se zvýšenou spasticitou. Casale a spol. podával 60 mg orfenadrinu pacientům s míšním poraněním a spastickou hypertonií. Prokázal, že již po 30 minutách od podání spasmus povolí a umožní efektivní rehabilitaci (24). Svůj potenciál v léčbě bolesti prokázal orfenadrin jak při zvládání pooperační akutní bolesti (25), tak akutního zhoršení chronické bolesti u pacientů s artrózou velkých kloubů (26) nebo při nejrůznějších muskuloskeletálních onemocněních (27). Je efektivní u bolestí hlavy způsobených hyperaktivitou a spasmem krčního a zádového svalstva (28). Richards a spol. považuje orfenadrin za ideální svalově relaxans pro léčbu patologických spasmů a bolestivých spasmů kosterního svalstva u pacientů s revmatoidní artritidou (29). V roce 2010 publikoval Gombotz a spol. výsledky dvojité zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované klinické studie u pacientů po totálních náhradách kyčelního kloubu. Prokázal, že analgezie kombinací orfenadrin-diklofenak je nejen účinná, ale že je možné vyvarovat se v perioperačním období podávání opioidů (30). Tervo a spol. se zaměřil na efekt orfenadrinu na zkrácení doby imobility při akutní bolesti zad. Ve dvojité zaslepené, randomizované studii orfenadrin zkracoval dobu imobility z 12,9 na 8,6 dní ve srovnání s paracetamolem (31).

## Praktické využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

V reálné klinické praxi je fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku (přípravek Neodolpasse®) využívána k infuzní léčbě akutní exacerbace vertebrogenního algického syndromu a v pooperační léčbě bolesti.

Bolesti zad jsou nejčastěji způsobeny primárním vertebrogenním onemocněním. Roční prevalence výskytu bolestí zad se udává mezi 15–45 %, celoživotní prevalence činí 60–90 % (32). Chronické bolesti bederní páteře se vyskytují u 3–7 % dospělé populace a jsou příčinou 1/3 všech pracovních neschopností. Nejčastěji bývá postižena bederní oblast páteře, dále krční a hrudní, a to v přibližném poměru 4 : 2 : 1 (33).

**Tab. 1.** Třídenní model léčby pooperační bolesti

| Varianta | Třídenní léčba pooperační bolesti                                                      | Počet podání |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1        | diklofenak 75 mg / orfenadrin 30 mg i.v. 2x 1. den, poté 1x denně                      | 4 podání     |
| 2        | paracetamol i.v. 1 g 4x denně + metamizol i.v. 1 g 2x denně 1. den, poté 1x denně      | 16 podání    |
| 3        | paracetamol i.v. 1 g 4x denně + diklofenak i.v. 0,75 mg 2x denně 1. den, poté 1x denně | 16 podání    |

Vzrůstající četnost výskytu tohoto onemocnění tak představuje významný socioekonomický problém.

Zatímco pozice infuzní terapie v pooperační bolesti je obsažena v doporučených postupech pro léčbu pooperační bolesti, její pozice v léčbě chronické bolesti stanovena není. Nejsou dána indikační kritéria, vhodné diagnózy, ani optimální složení infuzní analgetické směsi. Nejasné jsou vzájemné kompatibility jednotlivých složek, vhodné nosné roztoky a stabilita připravených směsí. Není přesně stanovena příprava infuzních analgetických směsí z hlediska souladu s SPC jednotlivých složek, vyjádřená například rozporem mezi nutností ředit i.v. guaifenesin v 5% glukóze a reálnou praxí ředění do fyziologického roztoku. Stejně tak chybí data porovnávající efektivitu směsí různých složení nebo četnost chyb při přípravě. Indikace a složení infuzní terapie se nejčastěji řídí zvyklostmi pracoviště, které se vzájemně od sebe často velmi liší.

Hlavní účinnou složkou většiny tradičních infuzních analgetických směsí je guaifenesin, který také vykazuje jisté centrálně myorelaxační účinky v léčbě patologického svalového spasmu. Na rozdíl od orfenadrinu u něj však převažují účinky anxiolytické. To může samo o sobě vést k celkovému uvolnění nemocného, a tím i k povolání spastických svalů především v oblasti krku a ramen (34). Biologický poločas guaifenesinu je 20–30 minut, proto vyžaduje opakované podávání. Ve vyšších dávkách může způsobit klinicky významnou relaxaci skeletálního svalstva s normálním tonem (35). Obecně není vhodný k léčbě pooperační bolesti.

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku s účinkem přetrvávajícím 24 hodin, bez komplikací spojených s přípravou infuzních směsí, s účinkem především na nociceptivní složku bolesti a s centrálně myorelaxačním účinkem je alternativou klasické infuzní terapie. Nejčastější indikací jsou bolesti pohybového aparátu, zejména bolesti zad s radikulární složkou nebo

bez ní, případně komplexní regionální bolestivý syndrom nebo úžínové syndromy.

Zařazení kombinace diklofenak/orfenadrin do protokolů léčby pooperační bolesti je kromě její účinnosti a dostatečné délky účinku postaveno na možnosti omezit časovou zátěž kladnou na ošetrovatelský personál a na samotné pacienty. V uvedeném modelu třídenní i.v. léčby bolesti (tabulka 1) jsou srovnávány varianty založené na klinických zkušenostech s i.v. léčbou touto kombinací, i.v. léčbou paracetamolem v kombinaci s i.v. metamizolem nebo i.v. diklofenakem. U všech variant nadále zůstává možnost kombinovat daný režim s opioidními analgetiky. Z uvedeného vyplývá, že při léčbě první variantou dochází ke snížení počtu i.v. aplikací. Náklady spojené s jednotlivými intervencemi při započtení zdravotnických prostředků nutných pro i.v. aplikaci a při započtení reálných cen jednotlivých léčiv (paracetamol 22 Kč/1 g, diklofenak 11 Kč/75 mg, metamizol 12 Kč/1 g) se pohybují ve všech variantách v rozmezí 820–830 Kč (zjištěno místním šetřením). V těchto nákladech není zahrnuta práce sester ani fakt, že i.v. diklofenak by se lege artis měl upravovat přidáním bikarbonátu pro úpravu pH.

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku je zařazována do léčebných protokolů nejen po celkové anestezii, ale i po lokální anestezii/analgezií – zde z důvodu léčby bolesti a spasmů spojených s polohou nebo s fixací pacienta při operačním výkonu, které nejsou pokryty lokálním anestetickým/analgetickým efektem.

### Možnosti využití injekční kombinace diklofenaku s orfenadrinem v reálné klinické praxi lze shrnout následujícím způsobem:

- Akutní léčba vertebrogenního algického syndromu
- Pooperační bolest se složkou patologického svalového spasmu
  - po všech ortopedických operacích (náhrady kloubů, plastiky vazů, artroskopie)
  - po operacích páteře

- po operacích v hrudní chirurgii, včetně laparoskopických výkonů
- po výkonech v břišní chirurgii včetně laparoskopických výkonů
- po gynekologických operacích včetně laparoskopických výkonů
- po neurochirurgických zákrocích
- Akutní exacerbace bolesti při revmatických onemocněních
- Tenzní bolesti hlavy spojené se zvýšeným tonem perikraniálního a krčního svalstva
- Bolest a spasmus kosterního svalstva u pacientů upoutaných na lůžko (ARO pacienti) nebo bolesti nepokryté lokální anestezí/analgezií

## Bezpečnost a snášenlivost injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Orfenadrin má obecně velmi málo nežádoucích účinků, většina z nich se objevuje až při předávkování, nejčastějšími jsou rozmazané vidění, zmatenost a úzkost (36), možné jsou i další anticholinergní účinky včetně kognitivních poruch. Doposud publikované klinické studie neprokázaly ovlivnění hemokoagulace orfenadrinem, ovlivnění hemokoagulace nebylo popsáno ani při in vitro testování (37). Malizia a spol. popisuje u 8 pacientů se závažným předávkováním orfenadrinem v suicidálním pokusu jeho kardiotoxické účinky s maligními arytmiemi. Pacienti však užili dávky 500–2 500 mg

orfenadrinu, tedy 16–83× více, než obsahuje přípravek Neodolpasse® (38).

Druhá účinná látka přípravku, diklofenak, patří do skupiny nesteroidních antiflogistik. Způsobuje inhibici cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza existuje v lidském organismu ve formě dvou izoenzymů – COX-1, který cestou prostaglandinů ovlivňuje některé fyziologické funkce. Ve vztahu k hemokoagulaci je COX-1 důležitý pro syntézu tromboxanu A<sub>2</sub>, který produkuje aktivované destičky. TXA<sub>2</sub> zvyšuje jejich adheznost a navozuje vazokonstrikci. Inhibice COX-1 tedy in vitro negativně ovlivňuje adhezenci krevních destiček. Druhý izoenzym COX-2 se aktivuje při zánětu; vzniklé prostaglandiny senzibilizují nociceptory, podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu prostacyklinu, který tlumí agregaci trombocytů a působí vazodilataci. Jeho inhibicí naopak in vitro dochází k výraznější agregaci krevních destiček. Diklofenak inhibuje oba izoenzymy, čímž má na agregaci trombocytů smíšený klinický efekt (39). Opakovaně byly publikovány závěry, že diklofenak klinicky významně inhibuje agregaci destiček, inhibuje tvorbu krevního koagula a zhoršuje tak perioperační krvácení (40, 41). Autoři těchto prací však podávali významně vyšší dávky diklofenaku než obsahuje přípravek Neodolpasse®. U pacientů, kteří trpí hemofilii, nebylo i po podání 75 mg diklofenaku prokázáno klinicky závažnější krvácení (42). Naše zkušenosti s bez-

prostřední pooperační infuzí fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku naopak zcela korespondují se závěry dalších odborníků, kteří prokázali, že 75 mg diklofenaku neovlivňuje agregaci krevních destiček in vivo, nemá vliv na hemokoagulaci, respektive nemá vliv na velikost pooperační krevní ztráty, ani na počet podaných krevních transfuzí (43–45). Měřením viskoelastických vlastností plné krve pacientů v perioperačním období jsme prokázali, že intravenózní infuze 250 ml přípravku fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku neovlivní bezprostředně po operaci tvorbu ani kvalitu krevního koagula (46).

## Závěr

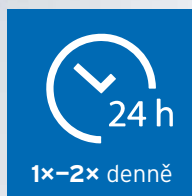
Kombinace diklofenaku a orfenadrinu je vysoce efektivní díky příznivému vlivu na různé složky bolesti, výhodným farmakokinetickým vlastnostem, jednoduché aplikaci a dobrému bezpečnostnímu profilu. Pro parenterální podání je k dispozici ve formě přípravku Neodolpasse®. Přítomnost myorelaxační složky jej předurčuje k využití nejen v oblasti vertebrogenního algického syndromu. Orfenadrin vykazuje samostatný dlouhodobý analgetický účinek na nociceptivní bolest a kombinace s diklofenakem se využívá rovněž v léčbě široké škály pooperačních bolestí s cílem snížit počet nutných intravenózních aplikací, urychlit mobilizaci pacienta a eliminovat časovou zátěž zdravotnického personálu.

## LITERATURA

1. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015; 75(8): 859–877.
2. Sneader W. *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons, London, 2005.
3. Scholer DW, Ku EC, Boettcher I, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium. *Am J Med*. 1986; 80(4 B): 34–38.
4. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(7): 1715–1731.
5. The Oxford League Table of Analgesic Efficacy. [Online]. Dostupné na: <http://www.medicine.ox.ac.uk>.
6. Syvälahti EK, Kunelius R, Laurén L. Effects of antiparkinsonian drugs on muscarinic receptor binding in rat brain, heart and lung. *Pharmacol Toxicol*. 1988; 62(2): 90–94.
7. Rumore MM, Schlichting DA. Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci*. 1985; 36(5): 403–416.
8. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, et al. Orphenadrine is an uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995; 102(3): 237–246.
9. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, et al. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain*. 2009; 142(3): 225–235.
10. SPC Neodolpasse®. Dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
11. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological

- review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res*. 1991; 19(2): 71–87.
12. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs R D*. 2005; 6(4): 189–199.
13. Fowler PD, Shadforth MF, Crook PR, John VA. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983; 25(3): 389–394.
14. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 33(3): 184–213.
15. Ellison T, Snyder A, Bolger J, Okun R. Metabolism of orphenadrine citrate in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1971; 176(2): 284–295.
16. Lee SY, Oh HJ, Kim JW, Kim YG, Moon CJ, Lee EH. Pharmacokinetic study of orphenadrine using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*

- 2006; 839(1–2): 118–123.
17. Neodolpasse: Clinical Expert Statement. Fresenius Kabi 2012. [Online]. Dostupné na [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net).
18. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. [Online]. Dostupné na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
19. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: c7086.
20. Whittaker VB. The effect of orphenadrine citrate by injection in skeletal muscle spasm using an electromyographic examination technique. *Br J Clin Pract*. 1969 Mar; 23(3): 115–119.
21. Masterson JH, White AE. Electromyographic Validation of Pain Relief: A Pilot Study in Orthopedic Patients. *Amer J of Orthopedics*. 1966; 2: 36–40.
22. Valtonen EJ. A Controlled Clinical trial of Chlormezanone, Orphenadrine, Orphenadrine/Paracetamol and Placebo in the Treatment of painful Skeletal Muscle Spasm. *Annals of Clinical Research*. 1975; 7: 85–88.
23. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and Pharmacological Review of the Efficacy of Orphenadrine and Its Combination with Paracetamol in Painful Conditions. *J of Int Med Res*. 1991; 19: 71–87.
24. Casale R, Glynn CHJ, Buonocore M. Reduction of Spastic Hypertonia in Patients with Spinal Cord Injury: A Double-



## Výrazně lehčí léčba bolesti

### Diklofenak & Orfenadrin

Fixní kombinace účinných látek:

- ♦ Silný účinek na všechny druhy bolesti<sup>1</sup>  
– možnost rychlejší mobilizace pacienta<sup>2, 3</sup>
- ♦ Úspora času sestrám<sup>5</sup>  
– účinek až 24 hodin: až 4× méně aplikací<sup>5, 6, 7</sup>
- ♦ Schválená směs připravená k použití  
– méně možných nežádoucích účinků a chyb<sup>5, 7</sup>

[www.fresenius-kabi.cz](http://www.fresenius-kabi.cz)



**FRESENIUS  
KABI**  
caring for life

# Neodolpasse, infuzní roztok

**Zkrácený souhrn údajů opípravku:** **Název přípravku:** Neodolpasse, infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna lahev o objemu 250 ml obsahuje: Diclofenacum natrium 75 mg, Orphenadrini citras 30 mg. Elektrolyty v mmol / 250 ml: Na<sup>+</sup> přibližně 47,5. **Pomocné látky:** acetylcystein, kyselina jablečná, L-forma, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný, voda na injekci. **Terapeutické indikace:** Neodolpasse je indikován k terapii akutní bolesti a zánětu u následujících stavů: vertebrogenní bolest včetně radikulární bolesti, bolest při revmatických onemocněních, postoperační bolest po neurochirurgických zákrocích. Horečka sama není indikací k podání přípravku Neodolpasse. Přípravek Neodolpasse je indikován kléčbě dospělých (od 18 let). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (od 18 let): obvyklá denní dávka je 250 ml infuzního roztoku, ve výjimečných případech je možné podat v jednom dni dvě 250ml dávky, jestliže je interval mezi jednotlivými dávkami alespoň 8 hodin. Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků. Pacienti s poruchou funkce ledvin: Tento pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a renální funkce je třeba monitorovat. Pacienti s poruchou funkce jater: Tento pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a aktivitu jaterních enzymů je třeba monitorovat. Starší pacienti (ve věku 65 let nebo starší): Jestliže je nutné podávat NSAID, musí být podána nejnižší účinná dávka, a to zejména u starších oslabených pacientů a pacientů s nízkou hmotností. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Neodolpasse může být podán do periferní žíly vzhledem k jeho nízké osmolaritě přibližně 303 mosmol/l. Infuze 250 ml má být podávána po dobu 1,5 až 2 hodin. Doba trvání léčby má být minimalizována použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k kléčbě příznaků onemocnění. Doba trvání léčby nemá překročit 7 dní. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku; pacienti, u kterých kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSAID vyvolávají astmatický záchvat, kopřivku nebo akutní rinitidu; aktivní gastrický nebo intestinální vřed, krvácení nebo perforace; anamnesticky rekurentní peptický vřed / hemoragie; gastrointestinální krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID v anamnéze; hematologická onemocnění; cerebrovaskulární krvácení; akutní těžká krvácení; stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění; těžká porucha funkce jater nebo ledvin; tachyarytmie; poslední trimestr těhotenství; děti a dospívající do 18 let; myasthenia gravis, bulbární paralýza; akutní kongestivní glaukom; stenózy gastrointestinálního traktu; megakolon, paralytický ileus; retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře); obecné kontraindikace infuzní terapie (např. hyperhydratace, městnavé srdeční selhání, porucha funkce ledvin, plicní edém, cerebrální edém). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění týkající se diklofenaku: Přečtěte si úplné znění Souhrnu údajů o přípravku pro informace o těchto upozorněních, která pojednávají o následujícím: o použití diklofenaku u těhotných a kojících žen; o současném podávání diklofenaku a systémových NSAID; o gastrointestinálních účincích; o použití u starších pacientů; o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účincích; o účincích na kůži; o účincích na játra; o použití u pacientů s poruchou kardiovaskulárního systému, ledvin, elektrolytové rovnováhy, bilance tekutin; o hematologických účincích; o použití u pacientů s poruchou CNS; o použití u pacientů s astmatem, hypersenzitivitou, poruchou imunitního systému; o možném maskování infekce diklofenakem; o dlouhodobém užívání vysokých dávek; o riziku poškození funkce ledvin; o nutnosti provádění laboratorních testů; současném užívání antidiabetik, diuretik a antikoagulancií. Upozornění týkající se orfenadrinu: Dlouhodobé podávání orfenadrinu může způsobit rezistenci vůči léčbě. Přípravek Neodolpasse není indikován k dlouhodobé

léčbě, a proto se tento účinek neočekává. Po intravenózním podání a rovněž předtím, než pacient opustí ordinaci, musí být u hypotonických pacientů kontrolován krevní tlak. Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Diklofenak interaguje s následujícími látkami: jiná NSAID, kyselina acetylsalicylová, antiagregancia, antikoagulancia, srdeční glykosidy, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II, furosemid a jiná kličková diuretika, antihypertenziva, diuretika, draslík šetřící diuretika, kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, bisfosfonáty, pentoxifylin, alkohol, cyklosporin, triamteren, takrolimus, silné inhibitory CYP2C9, vorikonazol, moklobemid, kolestyramin, kolestipol, methotrexát, lithium, phenytoin, perorální antidiabetika, chinolony, analoga prostaglandinů, zidovudin. Orfenadrin interaguje s následujícími látkami: amantadin, inhibitory MAO, chinidin, tricyklická antidepresiva, levodopa, trankvilizéry, dextropropoxyfen, thyroxin, chlorpromazin. Pro více informací o možných reakcích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Nežádoucí účinky: Nežádoucí účinky v souvislosti s diklofenakem:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální účinky. Zejména u starších pacientů se vyskytla peptická ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v některých případech fatální. Nauzea, zvracení, průjem, meteorismus, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, aftózní stomatitida, zhoršení preexistující ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci byly popsány po podání NSAID. Gastritida byla hlášena méně často. V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, vysoký krevní tlak a kardiální insuficience. Data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. Pacienti mají být poučeni, že je třeba přerušit léčbu diklofenakem a informovat okamžitě lékaře, jestliže se objeví uvedené příznaky potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků. **Nežádoucí účinky v souvislosti s orfenadrinem:** Nastávají převážně v souvislosti s parasimpatolytickým účinkem orfenadrinu. Častými nežádoucími účinky jsou únava, vertigo, poruchy vidění, nevolnost, nauzea. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahev ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika. **Datum revize textu:** 23. 5. 2018. **Způsob výdeje léčivého přípravku:** Výdej léčivého přípravku vázán u lékaře předpis. **Způsob hrazení z prostředků veřejného zdravotního pojištění:** Není hrazeno ze zdravotního pojištění při poskytování ambulantní zdravotní péče. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů opípravku, který naleznete na stránkách: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Reg. číslo: 29/423/99-C

**Literatura:** 1. Hunskaar S., Donnell D., Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. J Int Med Res. 1991; 19(2):71-87. 2. Tervo T., Petaja L., Lepisto P., A controlled clinical trial of a muscle relaxant analgesic combination in the treatment of acute lumbago. Br J Clin Pract. 1976 Mar; 30(3):62-4. 3. Grecu I., Muresan A., Nicolau M., Grintescu I., Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty: A-917. European Journal of Anaesthesiology: June 2006 - Volume 23 - Issue - p 236-237. 4. SmPC přípravku Neodolpasse®, 23. 7. 2018. 5. Haki M., Léčba bolestí dolních zad, on-line 23. 7. 2018: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/lecba-bolesti-dolnich-zad-181/lecba-bolesti-dolnich-zad>. 6. Kokavec M., Neodolpasse v léčbě pooperační bolesti, Červehanského dni 15. 3. 2018, Bratislava. 7. Vymazal T., Urbánek K., Klinická farmakologie, in press. 8. SmPC přípravku Guajacuran 5%, 23. 7. 2018.



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi s.r.o.  
Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4  
Česká republika

Tel.: +420 225 270 111  
E-mail: [czech-info@fresenius-kabi.com](mailto:czech-info@fresenius-kabi.com)  
[www.fresenius-kabi.cz](http://www.fresenius-kabi.cz)

-Blind Comparison of Intravenous Orphenadrine Citrate and Placebo. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76: 660–664.

25. Winter L, Post A. Analgetik Combinations with Orphenadrine in Oral Post-Surgical Pain. *J Int Med Res.* 1979; 7: 240–243.

26. Uitz E, Aglas F, Wurm A, Rainer F. Diclofenac/Orphenadrin-Infusionstherapie bei Patienten mit aktivierten Arthrosen. *Wien Med Wochenschr.* 1998; 7: 179–183.

27. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen. *Acta Med Austriaca.* 1998; 25: 86–90.

28. Bakris GL, Mulopulos GP, Tiwari S, Franklin C. Orphenadrine Citrate. *Illinois Med Journal.* 1982; 2: 106–108.

29. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 1: CD008922.

30. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical study. *Wien Med Wochenschr.* 2010; 160/19–20: 526–534.

31. Tervo T, Petaja L, Lepisto P. A controlled clinical trial of a muscle relaxant analgesic combination in the treatment of acute lumbago. *Br J Clin Pract.* 1976; 30(3): 62–64.

32. Hakl M. Léčba bolestí zad. *Čas Lék čes.* 2018; 157: 62–66.

33. Adamová B. Bolesti páteře. In: Hakl M a kol. Léčba bolesti. Praha: Mladá fronta, 2013: 170–182.

34. Collaku A, Yue Y, Reed K. Efficacy and safety of guaifenesin for upper back, neck, and shoulder pain: a Phase II proof-of-concept, multicenter, placebo-controlled, repeat-dose, parallel-group study. *J Pain Res.* 2017; 10: 669–678.

35. Bojanovsky J, Chloupkova K. Comparative therapeutic effects of Meprobamate and Guaiacuran in anxiety neuroses. *Act Nerv Super.* 1962; 4: 232–233.

36. See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 207–213.

37. MedlinePlus [Online]. U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 [cit. 25. 5. 2018]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682162.html>

38. Malizia E, Sarcinelli L, Pascarella M, et al. Cardiotoxicity from Orphenadrine Intoxications in Humans. *Arch Toxicol Suppl.* 1980; (4): 425–427.

39. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th Ed; Mc Graw Hill: 2001.

40. Sanyuktha S, Sharath K, Biju T, Nitin S, Arvind S, Devanand S. NSAIDs and Bleeding in Periodontal Surgery Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(5): ZC17–ZC20.

41. Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F. Short-Term Use of High-Dose Ibuprofen Linked to GI Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 1–5.

42. McIntyre BA, Philip RB, Inwood MJ. Effect of ibuprofen on platelet function in normal subjects and hemophilic patients. *Clin Pharmacol Therap.* 1978; 245: 616–621.

43. Winkler SH, Barta S, Kehl V, Schröter C, Wagner F, Grifka J, Springorum HR, Craiovan B. Perioperative blood loss and gastrointestinal tolerability of etoricoxib and diclofenac in total hip arthroplasty (ETO-DIC study): a single-center, prospective double-blinded randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(1): 37–47.

44. Ragavan J, Zheong U, Majakal V. Post-op pain and blood loss in total knee arthroplasty: an RCT using periarticular injection with diclofenac-based multimodal drugs. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97(12): 1332–1337.

45. Gupta A, Jakobsson J. Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 selective inhibitors: an update. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(4 Suppl 2): 24S–31S.

46. Vymazal T, Beroušek J. Neodolpasse v časné pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování. *Klin Farmakol Farm.* 2017; 31(1): 10–12.

# Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu

Jana Ďuricová<sup>1,2</sup>, Marcela Káňová<sup>3,4</sup>, Ivana Kacířová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava

<sup>2</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>3</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Ostrava

<sup>4</sup>Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Amiodaron je velmi účinné a nepostradatelné antiarytmikum v léčbě komorových a supraventrikulárních arytmií. Výhodou je příznivý hemodynamický profil s nízkým proarytmogenním potenciálem, avšak jeho užívání je spojeno se známými kardiálními i extrakardiálními nežádoucími účinky. Při dlouhodobém užívání amiodaronu bývá poměrně častá hepatotoxicita (incidence kolem 25 %), která je většinou asymptomatická a upravuje se po snížení dávky nebo jeho vysazení. Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu patří naopak mezi vzácné nežádoucí účinky. Tato kazuistika popisuje případ pacienta léčeného na jednotce intenzivní péče naší nemocnice, u kterého došlo krátce po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu k výrazné elevaci jaterních transamináz s rychlou úpravou po jeho vysazení.

**Klíčová slova:** amiodaron, hepatotoxicita, intravenózní aplikace.

## Amiodarone induced acute hepatotoxicity during intravenous application

Amiodarone is considered a very effective agent in the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. It has a good haemodynamic profile with a low arrhythmogenic risk. However, its use is associated with many cardiac and extracardiac adverse effects. Hepatotoxicity during long-term amiodarone administration is relatively frequent. Asymptomatic elevation of transaminases is reported with incidence about 25 %, with normalisation after dose reduction or amiodarone discontinuation. On the other hand, acute hepatotoxicity during intravenous amiodarone application is rare. This article presents a case of a patient admitted to the intensive care unit of our hospital who developed acute hepatotoxicity shortly after intravenous amiodarone introduction with a rapid recovery after amiodarone cessation.

**Key words:** amiodarone, hepatotoxicity, intravenous application.

## Úvod

Amiodaron patří mezi účinná antiarytmika, indikovaná k léčbě a prevenci širokého spektra srdečních i komorových arytmií. Jeho účinek je založen na blokádě adrenergických receptorů a iontových kanálů v myokardu. Jedná se o vysoce lipofilní látku s velkým distribučním objemem (50–100 l/kg) a dlouhým eliminačním poločasem při chronickém užívání (průměrně 50 hodin). Podléhá extenzivní metabolizaci v játrech zejména prostřednictvím cytochromu P450 3A4 za vzniku aktivního metabo-

litu desethylamiodaronu (1). Užívání amiodaronu je spojeno s mnoha nežádoucími účinky, mezi které patří i poškození jaterních funkcí (2). Hepatotoxicita bývá při dlouhodobém užívání amiodaronu poměrně častá (incidence kolem 25 %) a většinou se projevuje jako přechodná asymptomatická elevace jaterních transamináz, která se upravuje po snížení dávky nebo vysazení amiodaronu. Klinicky významné jaterní poškození bývá u pacientů s prodlouženou terapií popisováno v 1–3 % případů (3). Vzácně také dochází k rozvoji akutní hepatotoxi-

city po intravenózní aplikaci amiodaronu, která se typicky projevuje výrazným vzestupem jaterních transamináz obvykle během prvních 24 hodin po nasazení. Po vysazení amiodaronu dochází u většiny pacientů k poměrně rychlé úpravě stavu v řádu několika dnů (4–8). Mechanismus vzniku tohoto nežádoucího účinku není dosud zcela znám.

## Prezentace případu pacienta

68letý muž (92 kg a 180 cm) byl přijat na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní

Tab. 1. Medikace + laboratorní parametry v séru

|                                                | Den 1          | Den 2        | Den 3        | Den 4     | Den 5     | Den 6     |
|------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|
|                                                | + kotrimoxazol | kotrimoxazol | kotrimoxazol | ex        |           |           |
|                                                | + vorikonazol  | vorikonazol  | vorikonazol  | ex        |           |           |
|                                                | + meropenem    | meropenem    | meropenem    | meropenem | meropenem | meropenem |
|                                                | + moxifloxacin | moxifloxacin | moxifloxacin | ex        |           |           |
|                                                | + amiodaron    | amiodaron    | ex           |           |           |           |
| ALT<br>(0,15–0,75 $\mu$ kat/l)                 | 0,65           | 24,42        | 35,96        | 26,11     | 20,55     | 14,71     |
| AST<br>(0,15–0,85 $\mu$ kat/l)                 | 0,44           | 59,30        | 60,15        | 26,8      | 9,71      | 4,41      |
| GMT<br>(0,1–0,92 $\mu$ kat/l)                  | 0,96           | 1,23         | 1,64         | 1,77      | 1,79      | 1,47      |
| Bilirubin celkový<br>(3,1–21,0 $\mu$ mol/l)    | 10,7           | 12,9         | 10,8         | 12,1      | -         | -         |
| Bilirubin konjugovaný<br>(0,0–4,0 $\mu$ mol/l) | -              | -            | 4,4          | 5,0       | -         | -         |
| Amoniak<br>(18–72 $\mu$ mol/l)                 | -              | 165          | 161          | -         | 220       | 174       |
| Urea<br>(2,9–7,5 $\mu$ mol/l)                  | 11,2           | 19,4         | 30,4         | 27,1      | 27,2      | 27,0      |
| Kreatinin<br>(64–104 $\mu$ mol/l)              | 107            | 199          | 216          | 179       | 158       | 171       |
| eGFR-CKD-EPI<br>1,00–2,35 ml/s                 | 1,03           | 0,48         | 0,44         | 0,55      | 0,64      | 0,58      |
| CRP<br>0–10 mg/l                               | 220            | 342          | 247          | 155       | 111       | 70        |
| PCT<br>0,00–0,50 $\mu$ g/l                     | 0,74           | 0,79         | 0,60         | -         | 0,47      | 0,59      |
| Quick<br>(70–130 %)                            | 65,0           | 57,7         | 50,5         | 46,0      | 57,6      | 61,5      |
| Quick INR                                      | 1,22           | 1,37         | 1,49         | 1,55      | 1,33      | 1,27      |
| APTT<br>(24,7–37,1 s)                          | 39,3           | 45,1         | 39,9         | 41,9      | 35,6      | 36,0      |

+ – nasazení, ex – vysazení, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, GMT – gamaglutamyltransferáza, CRP – C-reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test

medicíny (KARIM) naší nemocnice jako sekundární překlad ze zahraničí, kde byl hospitalizován 14 dní pro respirační insuficienci s obrazem bilaterální pneumonie, ARDS (acute respiratory distress syndrom) nejasné etiologie s nutností agresivní umělé plicní ventilace (UPV) s vyšší frakcí kyslíku  $\text{FiO}_2$  0,6–1,0 a iniciálně s pronační polohou. Po zaléčení empirickou kombinací antibiotik azitromycin a piperacilin/tazobaktam došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta s poklesem zánětlivých markerů. Byla provedena punkční tracheostomie a zahájeno snižování sedace.

Dle anamnézy se pacient léčil na diabetes mellitus II. typu (kombinace gliklazidu a metforminu), hypertenzi (nitrendipin, metoprolol, hydrochlorothiazid a valsartan), hyperlipoproteinemii (atorvastatin a fenofibrát), v primární prevenci užíval kyselinu acetylsalicylovou. V anamnéze byl dále uveden stav po operaci břišní kýly a operaci bérce levé dolní končetiny pro úraz, před 4 lety byla u pacienta provedena koronarografie s normálním nálezem.

Během transportu docházelo u pacienta opakovaně k poklesům saturace krve kyslíkem ( $\text{SpO}_2$ ) bez oběhové deteriorace. Při příjmu na KARIM byl pacient při vědomí, v klinickém obraze dominovala tachypnoe s oxygenační poruchou ( $\text{SpO}_2$  88 % při  $\text{FiO}_2$  0,6). Na rentgenovém snímku byl patrný obraz městnání v malém oběhu a kardiomegalie, v laboratorních parametrech byla naměřena hodnota markeru kardiálního selhání NT-proBNP 8386,0 ng/l (referenční rozmezí 0–110,0 ng/l). Vzhledem ke stavu kombinovaného respiračního a oběhového selhávání bylo nutno prohloubit analgosedaci kombinací propofol, morfin a dexmedetomidin, navýšit ventilační podporu a následně i podporu oběhu terapií noradrenalinem a dobutaminem. Byly zopakovány mikrobiologické odběry. V průběhu druhého dne hospitalizace došlo k rozvoji sepse, po konzultaci s antibiotickým centrem byla do medikace přidána kombinace antibiotik meropenem, moxifloxacin, kotrimoxazol a antimy-

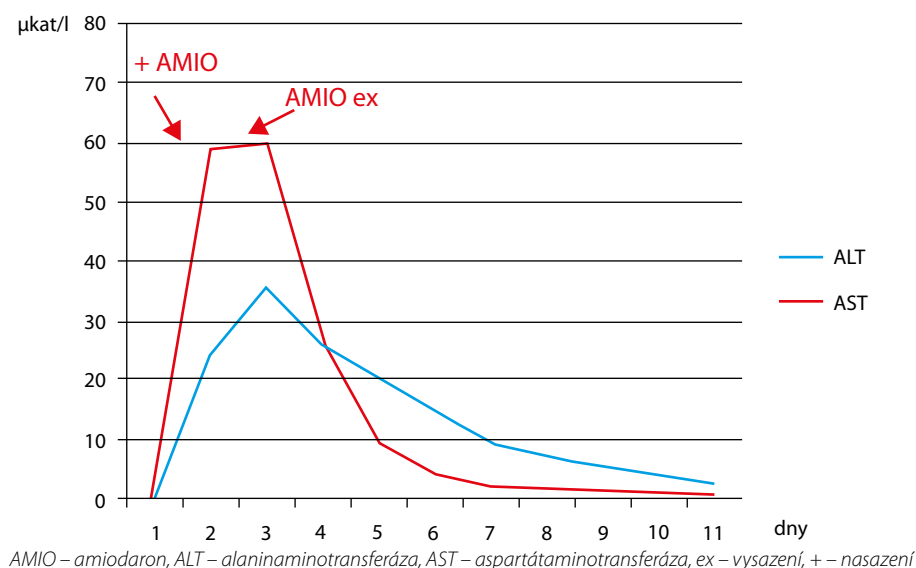
kotikum vorikonazol. Hemodynamický stav byl komplikován rozvojem fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, proto byla zahájena terapie amiodaronem v kontinuální intravenózní infuzi nejprve v dávce 1800 mg / 24 hodin, po 36 hodinách byla dávka snížena na 600 mg / 24 hodin kontinuálně. Třetí den po příjmu bylo možno snižovat vazopresorickou a inotropní podporu, nadále však setrvala fibrilace síní s převodem kolem 110 tepů/minutu. Pro nález těžké plicní hypertenze dle echokardiografie (pravá komora s hraniční systolickou funkcí, lehká systolická dysfunkce levé komory) byla zahájena terapie inhalačním oxidem dusným. V laboratorním nálezu došlo k nárůstu zánětlivých parametrů a katabolitů, byl také pozorován náhlý výrazný vzestup jaterních transamináz a amoniaku (Tab. 1). Břicho bylo nad nivoem, peristaltika byla přítomna. Dle akutní ultrasonografie (USG) břicha byla přítomna hepatomegalie, jinak nález neprokazoval další patologii. Screening virových hepatitid byl s negativním

výsledkem. Etiologie hepatopatie byla nejasná, v diferenciální diagnostice byl zvažován polékový původ, případně podíl pravostranného kardiálního selhávání. Z důvodu progresse hepato-renálního selhání byl pacient 4. den hospitalizace napojen na kontinuální eliminační veno-venózní hemodialýzu (CVVHD). Ke korekci tachyarytmie byl přidán beta-blokátor esmolol, což umožnilo vysazení amiodaronu téhož dne večer. Další den byl pacient subfebrilní, nadále kontinuálně analgosedován na UPV, pokračovala CVVHD. Hemodynamicky došlo k verzi na sinusový rytmus, pacient byl na terapii esmololem a nízké dávce noradrenalinu. Břicho bylo pastózní, peristaltika neslyšitelná, v laboratoři byl zaznamenán pokles jaterních transamináz. Byly vysazeny další potenciálně hepatotoxické látky (antibiotikum moxifloxacin a antimykotikum vorikonazol) a nasazeno hepatoprotektivum (silymarin). Během následujících dnů došlo k postupné úpravě jaterních transamináz (Obr. 1). Stav pacienta však dále komplikovaly ataky oběhové nestability, horšící se respirační funkce a extrémní katabolismus i přes adekvátní nutriční podporu. Pro obraz ARDS s progresí do těžké plicní fibrózy (dle výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením) byla indikována terapie kortikoidy. Po stabilizaci klinického stavu pacienta bylo zahájeno snižování sedace s přechodem na spontánní ventilaci a dekanylace. Spontánní ventilace však byla hraniční s neschopností expektorace, následně došlo k rozvoji bronchopneumonie s nutností rekanylace. Opakovaně byla měněna antibiotická terapie dle výsledků kultivačních vyšetření, klinický stav se však nadále horšil s následným rozvojem bilaterální bronchopneumonie v terénu plicní fibrózy. Postupně došlo k progresi orgánových dysfunkcí do obrazu syndromu multiorgánového selhání s vyústěním do zástavy oběhu a smrti pacienta za 2 měsíce od přijetí.

## Diskuze

Antiarytmikum amiodaron patří mezi lipofilní látky, kumuluje se v orgánech bohatých na tuk, jako jsou například játra. Jeho chronické užívání bývá často spojeno s převážně asymptomatickým poškozením jater, v ojedinělých případech však může dojít k závažnějším projevům hepatotoxicity. Za předpokládaný mechanismus vzniku je považována inhibice lysozomální fosfolipázy,

**Obr. 1.** Pokles sérových hladin ALT a AST



AMIO – amiodaron, ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, ex – vysazení, + – nasazení

uvolnění proteolytických enzymů z abnormálních fosfolipidů, inhibice mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin či přímé poškození mitochondrií hepatocytů (3). Histopatologický obraz může zahrnovat fosfolipidózu, Malloryho tělíska, mikro- a makrovesikulární steatózu, zánět, jaterní fibrózu a cirhózu (9).

Hepatotoxicita vzniklá po akutním intravenózním podání amiodaronu má však zcela odlišný charakter. K poškození jater dochází často již během 1. dne (většinou den 1.–3.) po zahájení terapie, kdy je patrný rychlý a výrazný (více než 10násobek referenční hodnoty) vzestup jaterních transamináz (4–6). V menší míře byl popsán také vzestup bilirubinu, alkalické fosfatázy, prodloužení protrombinového času a renální selhání (6–7). Ve většině případů dochází k úpravě jaterních enzymů do fyziologických hodnot během týdne, některé případy však skončily i fatálně (4, 8). Po vyloučení virového původu, při nevýznamném USG nálezu jater (hepatomegalie, pravidelná struktura, bez ložiskových změn, porta i jaterní žíly průchodné) a nepřítomnosti pravostranného srdečního selhávání (jen hraniční dysfunkce pravé komory se zlepšením po terapii oxidem dusnatým) byl u našeho pacienta zvažován polékový původ akutního jaterního poškození. Vzhledem k časové souslednosti podávaných léků se nejvíce pravděpodobnou příčinou hepatorenálního syndromu jevil intravenózně podávaný amiodaron. V den jeho nasazení byl ranní odběr jaterních enzymů bez patologie, elevace sérových transamináz byla zaznamenána hned druhý den ráno s progresí 3. den po nasazení. Třetí den

večer byl amiodaron vysazen a již následující den ráno byl v laboratoři patrný pokles hladiny aminotransferáz s úpravou do fyziologických hodnot během několika následujících dnů. Další potenciální hepatotoxické látky, jako moxifloxacin, kotrimoxazol a vorikonazol byly vysazeny až 4. den, tj. v den, kdy již dle laboratoře docházelo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů. Pro kotrimoxazol je typický spíše cholestatický nebo smíšený typ hepatotoxicity, který má vlastnosti lékové alergie nebo hypersenzitivity (10). Hepatotoxicita po azitromycinu je také typicky cholestatická, navíc byl azitromycin podáván již v úvodu hospitalizace v zahraničí (10). Podíl moxifloxacinu a vorikonazolu nelze zcela vyloučit, avšak časová souslednost jejich pravděpodobnost snižuje. Jako poslední možnost, na kterou je třeba pomýšlet, je ciprofloxacin, který byl vysazen v den příjmu. U tohoto chinolonu byl popisován vznik hepatotoxicity i několik dnů po vysazení (10), této příčině však nenásvědčuje rychlá úprava hladin jaterních enzymů během krátké doby.

Přesný mechanismus vzniku hepatotoxicity po intravenózně podávaném amiodaronu není dosud znám. Předpokládá se, že za jaterní poškození není zodpovědný samotný amiodaron, ale polysorbát 80, což je pomocná látka, která slouží k rozpuštění amiodaronu v intravenózní formě. Jako emulgátor by mohl vést k destabilizaci buněčných membrán, a tím k narušení permeability hepatocytů (11). Byla mu připisována také zodpovědnost za E-ferol syndrom u kojenců, pro který je charakteristický výskyt hepatomegalie, splenomegalie, cholestatické

žloutenky, renálního selhání a trombocytopenie. Tento syndrom byl spojován s používáním intravenózního přípravku vitamínu E, který obsahoval jako pomocnou látku polysorbát 80 a polysorbát 20 (12). Tuto teorii podporují publikované práce, ve kterých byli pacienti s akutním jaterním poškozením po intravenózní aplikaci amiodaronu převedeni na perorálně podávaný amiodaron s dobrou tolerancí a s odezněním hepatotoxicity (4–6). V jiných pracích vedla opětovná expozice pacientů intravenózním amiodaronem k akutní hepatotoxicitě (13, 14). Polysorbát 80 má krátký biologický poločas, podléhá rychlé degradaci esterázami v plazmě (15). To by mohlo vysvětlit rychlý návrat laboratorních parametrů k normě po vysazení intravenózně aplikovaného amiodaronu. Polysorbát 80 působí i jako inhibitor P-glykoproteinu (Pgp) a isoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jím vyvolaná inhibice Pgp a CYP3A4 by tak dle některých autorů mohla vést ke zvýšení koncentrace amiodaronu v hepatocytech, a tím k možnosti zvýšení rizika hepatotoxicity (4). Jaiswal a kol. popisují případ akutního jaterního selhání krátce po zahájení terapie intravenózní infuzí amiodaronu s rychlou úpravou klinického stavu pacienta po jeho vysazení (16). Amiodaronový přípravek v tomto případě neobsahoval pomocnou složku polysorbát 80, autoři se tak spíše přiklání k imunologickému mechanismu nebo idiosynkratické reakci (17,

18). Morelli a kol. ve své práci zdokumentovali případ pacienta, u kterého došlo za 36 hodin po zahájení intravenózní aplikace amiodaronu pro srdeční arytmiu k akutní hepatopatii. Z důvodu závažné arytmiie nebylo možné amiodaron vysadit, dávka byla pouze snížena a i přes pokračující intravenózní aplikaci ve snížené dávce došlo k poklesu sérových hladin jaterních enzymů (19). Terapie amiodaronem byla u našeho pacienta zahájena v průběhu prvních 36 hodin vyšší dávkou než je maximálně doporučovaná (1800 mg/den místo 1200 mg/den). Nabízí se tedy otázka, zda na akutní hepatotoxicitu nemohla mít podíl vyšší úvodní dávka amiodaronu. Akutní hepatotoxicita po intravenózním podání amiodaronu však byla dříve popisována po aplikaci různých dávek, a to od kumulativní dávky 400 mg s průměrnou dávkou 900 mg/den (4). Podíl vyšší úvodní dávky intravenózně aplikovaného amiodaronu na rozvoj hepatotoxicity je u našeho pacienta tedy spíše nepravděpodobný. Bohužel, sérové koncentrace amiodaronu nebyly stanoveny u pacientů v publikovaných pracích, ani u našeho pacienta.

V diferenciální diagnostice je potřebné odlišit také hypoxií indukované poškození jater, které má podobný klinický a biochemický průběh i histologický nálezy (centrilobulární nekróza), což je velice obtížné. Případy hypoxického poškození jater byly popsány u pacientů s dekom-

penzovaným chronickým srdečním selháním, akutním kardiálním selháním, exacerbovaným chronickým respiračním selháním a toxickým/septickým šokem (20). Polysorbátu 80 se navíc přičítá hypotenzivní účinek, který by mohl vést ke krátkodobé hypoxii se zhoršením perfuze jater s typickým hypoxickým jaterním poškozením jako nepřímý nežádoucí účinek (4). Také samotná arytmiie, pro kterou byl amiodaron indikován, může vést k hemodynamické nestabilitě pacienta, a tím k hypoxickému poškození jater. V popsáných případech amiodaronem indukované toxicity se tedy mohlo jednat o hypoxické poškození jater (21, 22), které nelze zcela vyloučit ani u námi prezentovaného případu.

## Závěr

Akutní hepatotoxicita po intravenózní aplikaci amiodaronu má výrazně odlišný charakter od poškození jater při jeho chronickém užívání. Většina pacientů v dosud publikovaných případech tolerovala převod na perorální formu. Následná re-expozice intravenózním amiodaronem vedla u některých pacientů ke znovuoobjevení akutní hepatotoxicity, u jiných došlo naopak k regresi hepatopatie i přes pokračování v intravenózní terapii. Zda se jedná pouze o vliv samotného amiodaronu či jeho pomocné látky v intravenózní formě, o důsledek hypoxického poškození jater nebo o kombinaci obou faktorů, není zatím zcela jasné.

## LITERATURA

- Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, et al. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017; 161(2): 134–143.
- McGovern B, Garan H, Kelly E, et al. Adverse reactions during treatment with amiodarone hydrochloride. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983; 287(6386): 175–180.
- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology.* 1989; 9(5): 679–685.
- Rätz Bravo AE, Drewé J, Schlienger RG, et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Crit Care Med.* 2005; 33(1): 128–134.
- Lahbabi M, Aqodad N, Ibrahim A, et al. Acute hepatitis secondary to parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. *World J Hepatol.* 2012; 4(6): 196–198.
- Fonseca P, Dias A, Gonçalves H, et al. Acute hepatitis after amiodarone infusion. *World J Clin Cases.* 2015; 3(10): 900–903.
- Grecian R, Ainslie M. Acute hepatic failure following intravenous amiodarone. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: 1–3.
- Chan AL, Hsieh HJ, Hsieh YA, et al. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46(2): 96–101.
- Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, et al. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol.* 1990; 21(1): 59–67.
- Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [Online]. [20. 2. 2018]. Dostupné z: <http://livertox.nlm.nih.gov>.
- Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut.* 1993; 34(4): 565–566.
- Balistreri WF, Farrell MK, Bove KE. Lessons from the E-Ferol tragedy. *Pediatrics.* 1986; 78(3): 503–506.
- Gregory SA, Webster JB, Chapman GD. Acute hepatitis induced by parenteral amiodarone. *Am J Med.* 2002; 113(3): 254–255.
- Simon JP, Zannad F, Trechot P, et al. Acute hepatitis after a loading dose of intravenous amiodarone. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4(6): 1467–1468.
- van Tellingen O, Beijnen JH, Verweij J, et al. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metabolites in mice. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(10): 2918–2924.
- Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43(1): 129–133.
- Breuer HW, Bossek W, Haferland C, et al. Amiodarone-induced severe hepatitis mediated by immunological mechanisms. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998; 36(6): 350–352.
- Lu J, Jones AD, Harkema JR, et al. Amiodarone exposure during modest inflammation induces idiosyncrasy-like liver injury in rats: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Toxicol Sci.* 2012; 125(1): 126–133.
- Morelli S, Guido V, De Marzio P, et al. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology.* 1991; 78(3): 291–294.
- Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(6): 392–406.
- Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13(12): 748–752.
- Guglin M. Intravenous amiodarone: offender or bystander? *Crit Care Med.* 2005; 33(1): 245–246.

# Problémy alopécie u mladých žien

Anna Hudáková<sup>1</sup>, Ľudmila Majerníková<sup>1</sup>, Gabriela Kuriplachová<sup>1</sup>, Viera Sabolová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníckych odborov, Katedra ošetrovateľstva

<sup>2</sup>Dentálna klinika, Humenné

Článok poskytuje kompletný prehľad o problematike a liečbe alopécie u mladých žien. Na základe detailnej analýzy prípadu sme zistili, že uvádzané ochorenie závisí od účinnosti terapie u žien. Nezastupiteľné postavenie v úspešnej liečbe alopécie nemá len široké spektrum terapeutických postupov, ale aj prístup lekára k pacientke, psychologická starostlivosť a dostatočná podpora od príbuzných a blízkych priateľov.

**Kľúčové slová:** alopecia, vyšetrenia, dopad ochorenia, terapia.

## The problems of alopecia in young women

The article is providing a complete overview on the issues and treatment of alopecia in young women. On the basis of detailed analysis of the case we have found that the disease affects on therapy in women. Irreplaceable role in the successful treatment of alopecia is not only a wide range of therapeutic procedures, as well as access to patient medical, psychological care and adequate support from relatives and close friends.

**Key words:** alopecia, examinations, impact of disease, therapy.

## Úvod

Pojem alopécie označuje stav zníženého množstva vlasov či chlpy v miestach, na ktorých sú za normálnych okolností vlasy či chlpy prítomné, effluvium (deffluvium) označuje zvýšené vypadávanie vlasov, predstavuje dynamický predstupeň, ktorý má za následok vznik alopécie (1). Alopeciu vo všeobecnosti definujeme ako autoimunitné chronické zápalové ochorenie, ktoré postihuje vlasový folikul a niekedy aj nechty. Často ide o nezajviaci typ padania vlasov, pri ktorom vlasy vypadávajú na jednom alebo viacerých ohraničených ložiskách, ktoré majú rozličný tvar a veľkosť (2).

Alopécia znamená stratu vlasov difúzneho, jazviaceho alebo ložiskového charakteru (3). Kožuchovej (2015) (4) uvádza, že androgénna alopecia u mladších žien je ovplyvnená najmä vrodenou citlivosťou vlasových folikulov na mužské pohlavné hormóny, kým u žien v postmenopauzálnom období sa na vzniku

alopécie podieľa prirodzený pokles estrogénov. Duchková, Hašková (2013) (5) delia alopeciu na hormonálne podmienenú, popôrodnú, alopeciu po antikoncepcii, alopeciu po liekoch, postfebrilnú, alopeciu po strese, involučnú, alopeciu po aplikácii cytostatík, reverzibilnú a ireverzibilnú.

V posledných rokoch narastá počet pacientov s prejavmi alopécie, čo je dôsledkom životného štýlu, ale aj tlaku spoločnosti (zdôrazňovaný kult tela). Zvýšenie incidencie ochorenia pozorujeme v určitých sociálnych skupinách, napr. u mladých žien v období 20–30 rokov života s pridruženým endokrinologickým ochorením (4).

## Popis prípadu

Pacientku s diagnózou alopecia areata (anamnestické údaje vid' tab. 1) sme pre účely kazuistiky vybrali v pomerne mladom veku. Zisťovali sme účinnosť liečby na samotné ochorenie a jeho dopad na celkový životný štýl pa-

cientky. Zároveň nám pacientka pri stretnutí poskytla informovaný súhlas so spracovávaním jej osobných údajov.

Pacientka prekonala zvyčajné detské ochorenia, mala časté zápaly horných dýchacích ciest. V roku 2000 mala dopravnú nehodu, pri ktorej utrpela fraktúru ľavej dolnej končatiny oboch kostí, v roku 2009 podstúpila apendektómiu, nefajčí, alkohol užíva len príležitostne, kávu nepije. Aktuálne nie je dispenzarizovaná v žiadnej ambulancii. Matka je zdravá, otec je astmatik, sestra je zdravá. V rodine sa alopecia objavila u matkinho brata vplyvom zvýšeného stresu. Ložiská alopécie sa prejavili v oblasti temena. Alopecia sa tiež prejavila u matkinej sestry vplyvom stresu v dvoch ložiskách, na temene a na záhlaví. Liečená bola na dermatovenerologickej ambulancii približne pol roka.

U pacientky sa menarche objavilo v 12. roku života, cyklus bol v začiatkoch nepravidelný, ale spontánny. Po apendektómii došlo k vynechaniu

menštruácie približne na 10 mesiacov, boli jej podávané hormóny – Duphaston 10 mg/denne. Od roku 2011 užíva uvedenú hormonálnu liečbu s približne polročnou prestávkou (2014). Menštruácia sa spontánne nedostavila, preto bola zmenená liečba, toho času užíva Dienorette 1x2 mg počas 21 dní a následne má 7 dní pauzu. Pri užívaní antikoncepcie sú cykly pravidelné (28 dní).

## Analýza a interpretácia údajov

V kazuistike popisujeme prípad 22-ročnej pacientky, u ktorej sa alopecia objavila v 11. roku života. Následne o rok neskôr jej bola diagnostikovaná alopecia areata.

Prvé problémy pacientky začali v roku 2006. Náhodne boli objavené ložiská vypadaných vlasov na záhlaví v priemere 2–3 cm. Pacientka bola liečená v dermatovenerologickej ambulancii Alpicort solution lokálne a krátkodobo užívala Medrol 4 mg per os. Po tejto liečbe ložiská vymizli a vlasy znovu narástli. V auguste 2007 sa ložiská znovu objavili. Tiež bola liečená Alpicortom solution loc., avšak vlasy začali postupne rednúť súmerne po celej hlave, najvýraznejšie na temene a v temporálnych oblastiach a v decembri 2007 vypadali úplne.

Mladá žena dvakrát absolvovala lokálnu terapiu – opich ložísk roztokom Diprophos 7 mg a užívala aj Isoprinosine 500 mg per os. Následne jej bola dermatológom naordinovaná nasledujúca liečba: karboxyterapia v týždenných intervaloch (liečebná metóda založená na aplikácii oxidu uhličitého do kože a podkožia); Revalid šampón na umytie vlasovej pokožky; Revalid cps per os; Revalid tonikum na lokálnu liečbu; Milgamma 1x denne sol. inj. intramuskulárne (100 mg vitamínu B1 a 50 mg vitamínu B6, celkovo 20x); oxygenoterapia, ošetrovanie laserovým scannerom; Psorcam (liečba svetlom pomocou UVA hrebeňa); ošetrovanie veľkoplošným biostimulom a ošetrovanie masážnym hrebeňom.

Pri nasledujúcej kontrole bol pacientke naordinovaný Protopic 0,03 % ung (30 mg) a pri ďalšej kontrole pridaný Reparil 3x20 mg per os. Karboxyterapiu pacientka absolvovala 17x v týždenných intervaloch. Napriek veľkému spektru liečebných metód a užívaníu naordinovaných liekov nebola absolvovaná liečba úspešná.

Odporúčané boli vyšetrenia v ďalších dermatologických ambulanciách, v alergologickej-imunologickej ambulancii, v endokrinologickej

**Tab. 1.** Základné anamnestické údaje pacientky

| Identifikačné údaje | Anamnestické údaje                   |
|---------------------|--------------------------------------|
| Meno a priezvisko   | XY                                   |
| Rok narodenia       | 1996                                 |
| Vek                 | 22                                   |
| Pohlavie            | žena                                 |
| Rodinný stav        | slobodná                             |
| Národnosť           | slovenská                            |
| Vierovyznanie       | katolícke                            |
| Vzdelanie           | ukončená SZŠ – zdravotnícky asistent |
| Zamestnanie         | študentka                            |
| Najbližší príbuzní  | matka, otec, sestra                  |
| Lekárske diagnózy   | L63 – Alopecia areata                |

Zdroj: Zdravotná dokumentácia pacientky

**Tab. 2.** Vyšetrované markery pacientky v NEDÚ

| Skratka | Vyšetrenie                   | Výsledok       | Vyhodnotenie |
|---------|------------------------------|----------------|--------------|
| TSH     | Tyreotropín                  | 1,458 mIU/l    | V norme      |
| FT3     | Voľný trijódtyronín          | 5,490 pmol/l   | V norme      |
| FT4     | Voľný tyroxín                | 13,180 pmol/l  | V norme      |
| PRL     | Prolaktín                    | 293,360 µg/l   | V norme      |
| E2      | Estradiol                    | 0,132 nmol/l   | V norme      |
| P       | Progesterón                  | 0,900 nmol/l   | V norme      |
| LH      | Luteinizačný hormón          | 8,960 IU/l     | V norme      |
| FSH     | Folikulostimulačný hormón    | 4,480 IU/l     | V norme      |
| TT      | Testosterón total            | 2,216 nmol/l   | V norme      |
| A2      | Androstendión                | 14,458 nmol/l  | Mierne vyšší |
| HP      | 17alfa-hydroxyprogesterón    | 10,287 nmol/l  | V norme      |
| DHEA    | Dehydroepiandrosterón-sulfát | 6,920 µmol/l   | V norme      |
| SHBG    | Sex hormon binding globulin  | 42,800 nmol/l  | V norme      |
| FP      | Kortizol                     | 329,600 nmol/l | V norme      |
| PRG     | Pregnenolón                  | 14,216 nmol/l  | V norme      |
| CP      | C-peptid                     | 0,536 nmol/l   | V norme      |
| IRI     | Imunoreaktívny inzulín       | 6,400 pmol/l   | V norme      |

Zdroj: Laboratórna príručka

kej ambulancii, v gynekologickej ambulancii a napokon v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave (NEDÚ) v Ľubochni.

Indikované vyšetrenia v endokrinologickej ambulancii: vyšetrenie štítnej žľazy, USG vyšetrenie štítnej žľazy, vyšetrenie hormónov: estradiol, luteinizačný hormón, folikulostimulačný hormón, testosterón, T4 voľný, tyreotropín, progesterón, imunoglobulín E. Vyšetrované boli aj nasledujúce markery: krvný obraz, glukóza, urea, kreatinín, kyselina močová, AST, ALT, GMT, ALP, cholesterol celkový, amyláza, železo, mukoproteíny, natrium, kálium, kalcium, magnézium, chloridy, fosfor, imunoglobulín G, imunoglobulín A, imunoglobulín M a CRP. Z uvádzaných markerov sa len imunoglobulín M vyskytoval vo zvý-

šených hodnotách. Klinický záver znel: alopecia nezaložená na podklade štítnej žľazy, hormonálny status pacientky v norme. Realizované bolo aj USG vyšetrenie štítnej žľazy, ktorého záver znel bez zreteľných patomorfologických zmien. USG vyšetrením v gynekologickej ambulancii bolo diagnostikované ľavé polycystické ovárium. Pacientke bolo opakovane realizované USG vyšetrenie v inej gynekologickej ambulancii, kde naopak polycystické ovárium vylúčili.

Pacientka mala krvný obraz bez patológií, avšak nemala vyšetrené markery: folát, vitamín B12, feritín, transferín z neznámych dôvodov. V období 2011–2015 realizovali Kafková et al. (2018) (6) v nemocnici v Přerove (ČR) štúdiu u 244 pacientov so stratou vlasov (215 žien a 29

**Tab. 3.** ACTH test u pacientky

| Rozpätie                         | A2 Androstendión | DHEA Dehydroepiandrosterón-sulfát | HP 17alfa-hydroxyprogesterón | TT Testosteróntotal | FP Plazmatický kortizol |
|----------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Bazálna hodnota ACTH test</b> | 14,458 nmol/l    | 6,92 µmol/l                       | 10,287 nmol/l                | 2,216 nmol/l        | 329,6 nmol/l            |
| <b>30. minúta</b>                | 14,241 nmol/l    | 6,82 µmol/l                       | 16,978 nmol/l                | 1,792 nmol/l        | 536,5 nmol/l            |
| <b>60. minúta</b>                | 13,9525 nmol/l   | 7,27 µmol/l                       | 16,363 nmol/l                | 2,024 nmol/l        | 461,3 nmol/l            |

Zdroj: Laboratórna príručka

mužov), ktorí mali vyšetrené folát, vitamín B12, feritín, transferín. Realizáciou Pull testu pred liečbou a po liečbe u oboch skupín sa zistili signifikantné výsledky ( $p = 0,00$ ) pri diagnózach: alopecia areata (AA), androgénna alopecia (FAGA – female, MAGA – male) a iné nezjavie vypadávanie vlasov (NCHL).

Naša pacientka bola odoslaná do alergologicko-imunologickej ambulancie, kde boli realizované nasledujúce vyšetrenia: fagocytárna aktivita, fagocytárny index, E rozety aktívne, E rozety celkové, imunoglobulín G, imunoglobulín A, imunoglobulín M, imunoglobulín E, mukoproteíny, CRP, krvný obraz + diferenciál, CD3, CD4, CD8, CD9, CD19, CD56, CD45. Záver vyššie uvádzaných vyšetrení bol nasledovný: fagocytárna aktivita v norme, fagocytárny index v norme; E rozety aktívne v norme, E rozety celkové v norme; krvný obraz + diferenciál v norme, imunoglobulíny v norme; CD3, CD4, CD8, CD9, CD19, CD56, CD45 v norme, CRP v norme. Imunológ na základe vyššie uvedeného diagnostického postupu konštatoval, že porucha celúlárnej ani humorálnej imunity sa nedokázala. Ide o lokálnu poruchu týkajúcu sa vlasových korienkov, ktorá patrí do plnej kompetencie kožnej ambulancie. Imunológ odporúčal liečbu Immodinom. Vyšetrenie v NEDÚ odporúčal pacientke všeobecný lekár a endokrinológ (tab. 2).

Pacientke bol indikovaný ACTH test (Adrenokortikotropný hormón test), ktorého podrobný popis uvádzame v tabuľke 3.

Zhodnotenie: HP (17 alfa-hydroxyprogesterón) je mierne vyšší, po podaní Synacthenu (syntetického ACTH 1) nedochádza k vzostupu hladín, ktoré by jednoznačne svedčili pro CAH (Congenitálna adrenálna hyperplázia). Referenčné hodnoty ACTH testu (zdraví dospelí, odber v čase od 7–10 hodín): 7,2–63,3 ng/l. Diagnostický záver ACTH testu bol: alopecia totalis; CAH toho času jednoznačne nepotvrdená. Odporúčaná dispenzarizácia v gynekologickej ambulancii.

V alergologicko-imunologickej ambulancii boli pacientke naordinované Immodin injekcie, ktoré jej aplikovali v týždenných intervaloch intramuskulárne (celkovo päťkrát). Po absolvovanom vyšetrení v NEDÚ bola realizovaná v gynekologickej ambulancii liečba hormonálnou antikoncepciou (HAK) v súvislosti s liečbou alopecie, ale aj porúch menštruačného cyklu. V gynekologickej ambulancii naordinovali liečbu HAK (Diane 35 – 1 tbl denne). Pacientka ju užívala približne pol roka, liečba bola ukončená pre častú cefaleu, gastroenterologické ťažkosti a pre nekontrolované náhle zvýšenie hmotnosti. Následne bola naordinovaná iná liečba HAK – Chloe, ide o generikum lieku Diane 35, v dávke 1 tbl denne, ktorú užívala približne 2,5 roka. Následne užívala približne pol roka HAK – Zoelly, 1 tbl denne (tab. 4). Na vlastnú žiadosť pacientky bola liečba HAK na obdobie šesť mesiacov prerušená, avšak menštruácia spontánne nenastala.

Toho času pacientka užíva HAK s názvom Dienorette. Počas 21 po sebe nasledujúcich dní užívala 1 tabletu denne, s prestávkami po sedemdňovom intervale bez užívania tabliet pokračovala pacientka v liečbe rovnakým spôsobom (tab. 4). Menštruačný cyklus je pravidelný (v rozsahu 28 dní). Prehľad užívaných liekov, spôsob užitia liekov, liekovú formu a ich farmakologickú skupinu uvádzame kvôli prehľadnosti v tabuľke 4.

Progres v liečbe alopecie nenastal, pacientka nosí parochňu. Aktuálne nie je dispenzarizovaná v žiadnej z vyššie uvedených ambulancií okrem gynekologickej ambulancie. Prognózu ochorenia určili lekári ako neurčitú.

Priebeh alopecie je nepredvídateľný a prognóza nejasná. Ak začnú vlasy na alopetických ložiskách dorastať, sú spočiatku veľmi jemné, bez pigmentu a môže sa zmeniť aj ich charakter (napr. z kučeravých vlasov narastú rovné). V 50 % prípadov spomedzi tých, ktorým sa alopecia objavila pred pubertou, vlasy nedorastajú. U pacientok s alopciou môže dôjsť

počas gravidity k úplnému dorastaniu vlasov, je to však len dočasný stav. Bol zaznamenaný prípad pacientky s alopciou, ktorej ani počas ôsmich gravidít vlasy nedorástli, ale spontánne jej dorástli ako 50-ročnej. Keďže alopecia je imunitne podmienený proces, prognózu ochorenia nemôžeme predpokladať (2).

## Diskusia

U žien sa stav alopecie akceptuje veľmi ťažko. V rámci lokálnej liečby sa úspešne používajú prípravky s obsahom minoxidilu a aminexilu. Okrem lokálnej terapie je možná aj celková terapia, pri ktorej sa u žien využíva antiandrogénna liečba prípravkami obsahujúcimi andosterón (7). Používanie celkových kortikosteroidov je veľmi kontroverzné. Pri ich používaní nejde len o fakt, aby vlasy dorástli, ale potrebujeme dosiahnuť účinnosť a trvanie efektu aj po vysadení terapie. Liečba cyklosporínom skupiny A je podľa klinických skúseností úspešná, avšak pri u tejto látke sa po uspokojivom počiatočnom náraste vlasov vyskytujú veľmi časté recidívy (8).

Kryoterapia tekutým dusíkom sa používa rutinne. V rámci nových možností liečby sa v menšej miere používajú interleukíny, imunoglobulíny, biologická terapia a iné možnosti terapie. Samotní pacienti hľadajú aj alternatívne spôsoby liečby, ako napr. hypnoterapiu, používanie bylín, homeopatiu. Aj napriek tomu, že výskum autoimunitných ochorení akceleruje, liečba alopecie je pomerne málo úspešná (9). Aplikácia androgénov poskytuje nepresvedčivé výsledky. Antiandrogény sú indikované len pri zvýšených hodnotách androgénov v krvi. Estrogény znižujú vypadávanie vlasov, nový rast vlasov však nebol klinicky dokázaný. Perorálna antikoncepcia nepredstavuje účinnú liečbu alopecie u žien, pri jej užívaní bol popísaný úbytok vlasov. Estrogénové a kortikosteroidové preparáty nemajú pri ženskej alopecii výrazný efekt. Naopak, mezoterapia pri nepokročilých štádiách a u mladších osôb spôsobila

**Tab. 4.** Prehľad užívaných liekov, spôsob užívania, forma, farmakologická skupina

| Názov lieku            | Liečivá látka                                                       | Spôsob užitia   | Lieková forma | Farmakologická skupina        |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------------------|
| <b>Alpicort</b>        | Prednisolonum a Acidum Salicylicum 2 mg/ml + 4 mg/ml                | Lokálna liečba  | Sol           | Dermatologikum                |
| <b>Diane 35</b>        | Ethinylestradiolum Cyproteroni Acetas 0,035 mg/2 mg                 | Per os          | Tbl           | Hormonálna antikoncepcia      |
| <b>Dienorette</b>      | Dienogest a Ethinylestradiolum 2 mg/0,03 mg                         | Per os          | Tbl           | Hormonálna antikoncepcia      |
| <b>Diprophos</b>       | Betamethasonum 7 mg/ml                                              | Lokálna liečba  | Sol           | Hormóny                       |
| <b>Duphaston</b>       | Dydrogesteronum 10 mg                                               | Per os          | Tbl           | Hormóny                       |
| <b>Chloe</b>           | Ethinylestradiolum 0,035 mg a Acyproteroni Acetas 2,0 mg            | Per os          | Tbl           | Hormonálna antikoncepcia      |
| <b>Immodin</b>         | Leucocyti dialysatum 200x10 <sup>6</sup> /1 dávka                   | Intramuskulárne | Tbl           | Imunopreparáty                |
| <b>Isoprinosine</b>    | Inosinum Pranobexum 500 mg                                          | Per os          | Tbl           | Chemoterapeutikum             |
| <b>Medrol</b>          | Methylprednisolonum 4 mg                                            | Per os          | Tbl           | Hormóny                       |
| <b>Milgamma</b>        | Benfotiaminum a Cyanocobalamini Trituratio cum Lactoso 50 mg/250 mg | Intramuskulárne | Sol           | Vitamíny                      |
| <b>Protopic</b>        | Tacrolimusum Monohydricum 0,1 %                                     | Lokálna liečba  | Ung           | Dermatologikum                |
| <b>Reparil</b>         | Diethylamini Salicylas a Escinum 10 mg/g + 50 mg/g                  | Per os          | Tbl           | Venofarmakum, vazoprotektívum |
| <b>Revalid šampón</b>  | Acidum 4-Aminobenzoicum                                             | Lokálna liečba  | Sol           | Vitamíny                      |
| <b>Revalid kapsule</b> | Acidum 4-Aminobenzoicum                                             | Per os          | Cps           | Vitamíny                      |
| <b>Revalid tonikum</b> | Acidum 4-Aminobenzoicum                                             | Lokálna liečba  | Sol           | Vitamíny                      |
| <b>Zoelly</b>          | Nomegestroli Acetas a Estradiolum Hemihydricum 2,5 mg/1,5 mg        | Per os          | Tbl           | Hormonálna antikoncepcia      |

Zdroj: Zdravotná dokumentácia pacientky

zrýchlenie rastu vlasov a zmenu ich kvality, teda ich zhustnutie. Ide o metódu, ktorej cieľom je stimulovať metabolizmus bunky a hydratovať samotnú kožu (3). Autorky ako ďalšie možnosti terapie alopécie u žien popisujú LED lampu, transplantáciu vlasových folikulov a plazmaterapiu. Otázka užívania perorálnej antikoncepcie v možnostiach liečby alopécie stojí na dvoch pilieroch. Kým u jednej skupiny dermatológov nie je akceptovaná, u iných je veľmi žiadaná. Podľa Šimaljakovej (2011) (10) zohráva antikoncepcia v terapii alopécie dôležitú úlohu u žien vo fertilnom veku, pričom spolupráca gynekológa a dermatológa je nenahraditeľná.

Odporúčanie dermatológa zveriť sa do psychologickéj starostlivosti považujeme v liečbe alopécie u akéhokoľvek pacienta za kľúčové, predovšetkým v raných štádiách ochorenia, s prihliadnutím na vek pacienta. Podľa Barankina, DeKovena (2002) (11) sa vplyv kožného ochorenia na psychosociálnu pohodu pacientky podceňuje. Podľa autorov je zlepšenie kvality života u pacientoch s kožným ochorením spojené s bio-psycho-sociálnym

prístupom v liečbe ochorenia. Rovnako uvádzajú, že alopecia môže u pacientoch vyvolať úzkosť, depresiu a škálu ďalších psychických problémov. Knott (2014) (12) uvádza, že aj mierne viditeľné kožné ochorenie môže mať nepriaznivý vplyv na psychickú a sociálnu oblasť pacientov. Ochorenie indukuje stavy sociálnej fóbie a anxiety.

Rasochová (2011) (2) uvádza, že priebeh ochorenia je mnohokrát neočakávaný. Približne u polovice prípadov (50 %), ktorým sa alopecia objavila pred pubertou, vlasy vypadávajú a nedorastajú. Autorka poukazuje na výsledky štúdií lekárov z Mayo kliniky, ktorí uvádzajú, že vlasy dorastú iba u 1 % detí a približne u 10 % dospelých (Mayo klinika je nezisková organizácia a medzinárodne uznávané lekárske výskumné a vzdelávacie centrum Univerzitní nemocnice v Minnesote, samotná klinika bola založená v roku 1889 doktorom Mayom). Počas gravidity môže dôjsť k dorasteniu vlasov, ide však len o prechodný jav. Podobné prípady boli zaznamenané na Dermatovenerologickej klinike Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave (2).

Používanie celkových kortikosteroidov je kontroverzné, pretože nejde o to, aby vlasy dorástli, ale potrebujeme dosiahnuť trvalý stav, teda, aby po skončení terapie opäť nedošlo k ich vypadaniu. Účinok lokálneho kortikosteroidu je veľmi vysoký, pričom je závislý od jeho penetrácie.

V súvislosti s použitím pulznej terapie kortikosteroidmi existujú rôzne schémy. Napríklad pri ľahších formách alopecia aerata (AA) stačí často aplikácia dávky 5 mg betametazónu dvakrát týždenne. V rámci terapie sa používa Isoprinosine, ktorý stimuluje produkciu cytokínov, ako je IL-1, IL-2, expresiu cytokínových receptorov, zvyšuje aktivitu NK buniek a zvyšuje celulárnu fagocytóznú funkciu. Úspešnosť liečby však nie signifikantne významná. PUVA terapia má fotoimunizačný účinok na T bunky. Psoralény sa aplikujú lokálne v koncentrácii 1 % v kréme, 0,1 % v roztoku alebo sa podávajú celkovo v dávke 0,6 mg/kg. UVA ožiarenie nasleduje po 2 hodinách po aplikácii alebo podaní psoralénov. Liečba sa realizuje spočiatku 4x týždenne, neskôr sa frekvencia redukuje na 2–3x týždenne.

U pacientov s AA bývajú zvýšene hodnoty lipidovej peroxidácie a porucha antioxidantnej aktivity superoxid dismutázy, preto sa odporúča do liečby AA pridávať antioxidanty (2).

V liečbe androgénnej alopecie (AGA) uvádzajú autori množstvo terapeutických postupov. V rámci chirurgických zákrokov ide najmä o transplantáciu vlasových folikulov. Efektívna je hormonálna liečba pomocou 5- $\alpha$ -reduktázovými inhibítormi, hormonálna antikoncepcia sa v liečbe AGA používa u mladých žien (najčastejšie v kombinácii 1 mg cyproteronacetate + 2 mg estradiolvalerate).

V skupine nehormonálnych prípravkov je účinný Minoxidil 2% alebo 5% roztok, ktorý je najčastejšie používaným liekom na topickú aplikáciu, môže sa aplikovať v kombinácii s tretinónom v koncentrácii 0,025–0,05 %. Kombinácia týchto dvoch liekov vykazuje pozitívne výsledky pri stimulácii rastu vlasov. Avšak riziko dráždivých reakcií je tiež vyššie pri liečbe derivátom minoxidil-aminexilu ako antifibrotického činidla, ktorý inhibuje tvorbu kolagénu okolo vlasového folikulu a na udržanie prežitia folikulu.

V posledných rokoch sa pri liečbe alopecie stala veľmi populárnou a žiadanou lasero-

vá liečba, tiež sa propaguje ako preventívne opatrenie proti AGA. Rovnako sa odporúča použitie bylinných extraktov, ktoré výrazne blokujú 5- $\alpha$ -reduktázu (13). V rámci podpornej liečby sa používajú nutričné suplementy, ako vitamíny (najmä biotín, B-komplex, zinok, železo, vitamín C, E, A, koenzým Q10), minerály a antioxidanty (8).

## Záver

Alopecia, akné a iné dermatologické ochorenia sú ovplyvniteľné podávaním hormonálnej antikoncepcie. Benefity tejto liečby boli overené viacerými štúdiami (14). Ochorenie sa spája s pocitmi úzkosti a strachu, hanby či menejcnosti. Na verejnosti môže jedinec vystupovať sebavedome a vyrovnane, častokrát tým maskuje svoju zraniteľnosť a uzavretosť (15). Autorka rovnako uvádza, že porucha sebakoncepcie sa prejaví v narušenom obraze tela, zmenou v plnení rolí a narušenou sebaúctou a sebavedomím. Nepriaznivý vplyv na sebavedomie a sebaúctu v najväčšej miere udávajú mladí ľudia a jedinci s viditeľnými ložiskami alopecie. V oblasti sebadôvery sú ženy omnoho zraniteľnejšie ako muži.

Existujú teórie o etiopatogenéze vypadávania vlasov, ktoré potvrdzujú polygennú príčinu, pričom genetický vzťah syndrómu polycystických vaječníkov a vzniku alopecie bol zdokumentovaný (16).

U pacientok s ochorením alopecie musíme zohľadňovať ich individualitu, tiež jej príčinu (ak je známa) a následne postupovať v terapii. Multidisciplinárna spolupráca lekárov špecialistov je veľmi žiaduca, odporúča sa spolupráca so psychológom alebo psychiatrom, čo má nezastupiteľný vplyv na zlepšenie kvality života mladých žien.

Tosti et al. (2006) (17) realizovala štúdiu u 191 pacientov s príznakmi alopecie (AA – alopecia aerata, AT – alopecia totalis, AU – alopecia universalis) a zistila, že AA je nepredvídateľné ochorenie, pri ktorom má liečba minimálny vplyv na dlhodobú prognózu. Naopak, u pacientov s AT alebo AU malo ochorenie tendenciu zostať stabilné alebo sa zhoršovalo z dlhodobého hľadiska.

Podiel farmakológie v spektre komplexnej terapie je nezastupiteľný, alternatívne spôsoby liečby nepotvrdzujú svoju efektivitu z dlhodobého hľadiska.

## LITERATÚRA

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. 200. Dermatology and Venerology. Berlin: Springer Verlag 2000: 1118–1134.
2. Rasochová E. Choroby vlasov III – Alopecia areata. Dermatológia pre prax 2011; 5(3): 114–117.
3. Duchková H, Hašková M. Novinky v liečbe alopecií. Dermatológia pre prax 2015; 9(1): 7–11.
4. Kožuchová Z. Androgenetická alopecia a súčasne možnosti liečby. Dermatológia pre prax 2015; 9(4): 147–149.
5. Duchková H, Hašková M. Androgenetická alopecia – diagnostika, diferenciálna diagnostika, liečba. Derma 2013; 13(2): 3–10.
6. Kafková J, Zimová P, Nečas M, Vašků V. Prospective Controlled Study Evaluating Pull Test with Correlation Serum Iron, Ferritin, Tranferin, Vitamin B12, Folic Acid in Patients with Alopecias in The Czech Republic. Hair Ther Transplant 2018; 8(1): 149. DOI: 10.4172/2167-0951.1000149.

7. Arenberger P. Klinická trichologie: nemoci vlasů a nové trendy v jejich léčbě. Praha: Maxdorf 2002: 192 s.
8. Bienová M, et al. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. Acta Dermatoven APA 2005; 14(1): 5–8.
9. Rasochová E. Choroby vlasov IV. Difúzne padanie vlasov – anagénne a telogénne deflúvium. Dermatológia pre prax 2011; 5(4): 167–169.
10. Šimaljaková M. Choroby vlasov II. Dermatológia pre prax 2011; 5(1): 31–34.
11. Barankin B, DeKoven J. Psychosocial effect of common skin diseases. 2002. [Online]. [cit. 03. 07. 2018]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12046366>.
12. Knott L. Living with Skin Disease. Patient 2014. [Online]. [cit. 10. 09. 2018]. Dostupné z: <http://patient.info/doctor/living-with-skin-disease>.

13. Lad W, Suryawanshi CH, Sinhal A, Landge A, Wagh V, Jadhav N. Androgenic Alopecia: Current Perspectives & Treatments. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2017; 6(3): 641–653.
14. Poláková K. Spolupráca gynekológa a dermatológa pri užívaní kombinovanej hormonálnej antikoncepcie s antiandrogénovým účinkom. Dermatológia pre prax 2010; 4(3): 113–115.
15. Turčeková L. Dopad dermatologického ochorenia na sebakoncepciu postihnutého. Dermatológia pre prax 2010; 4(4): 149–151.
16. Elise A, Olsen MD. Female pattern hair loss. Journal of the American Academy of Dermatology 2001; 45(3): S70–S80.
17. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients. Journal of the American Academy of Dermatology 2006; 55: 438–441.

## Vzpomínka na doc. MUDr. Otto Mayera, CSc.

17. září 2018 tomu byl rok, co nás ve věku nedožitých 77 let náhle opustil doc. MUDr. Otto Mayer, CSc., emeritní přednosta Oddělení klinické farmakologie Fakultní nemocnice v Plzni. Tato zpráva nás všechny velice zaskočila, protože byl ve výborné fyzické i psychické kondici a stále neúnavně pracoval ve svém oboru, kterému byl věrný po celý svůj profesní čas.

Doc. MUDr. Otto Mayer, CSc., svá lékařská studia ukončil v roce 1963 na Lékařské fakultě UK v Plzni a ve stejném roce začal pracovat jako odborný asistent ve Farmakologickém ústavu stejné fakulty, kde také v r. 1968 obhájil titul kandidáta věd. Své odborné vědomosti dále rozvíjel během ročního studijního pobytu na Istituto Superiore di Sanita v Římě. V této době se v České republice formoval obor klinické farmakologie a v r. 1971 vzniklo Oddělení klinické farmakologie a hematologie také v Plzni, kde se k pracovnímu týmu připojil v r. 1973 také doc. Mayer a jako jeden z prvních složil atestaci z oboru klinické farmakologie. V r. 2002 se též podílel na vypracování druhé verze koncepce klinické farmakologie v České republice. Jeho odborný zájem se soustředil zejména na problematiku farmakoterapie kardiovaskulárních chorob a byl to právě on, kdo připravil podkladovou dokumentaci ke klinickému hodnocení (dnes I. a II. fáze) betablokátoru Trimepranol, originálního přípravku z produkce tehdejšího VÚFB Praha, jehož licence byla později prodána do několika západních zemí a v Československu byl více než 20 let nejčastěji užívaným betablokátozem. Po purkyňovském vzoru sám na sobě novou látku v dávce 40 mg vyzkoušel a během hluboké bradykardie se přesvědčil o jejím nežádoucím účinku. Také z tohoto důvodu mu bylo uděleno čestné členství České kardiologické společnosti. V dalších letech se zabýval vývojem nových antihypertenziv a různou formou přispěl k vývoji prakticky všech skupin antihypertenziv. Byl jedním ze zakladatelů Pracovní skupiny pro hypertenzi České kardiologické společnosti, z níž v r. 1997 vznikla samostatná Česká společnost pro hypertenzi. Zde byl dlouhou dobu členem výboru a pokladníkem a podílel se také na or-



ganizaci konferencí. Čestným členem České společnosti pro hypertenzi se stal v roce 2002.

V časných fázích formulování metodických postupů v oboru klinické farmakologie se zúčastnil standardizace provádění bioekvivalenčních studií, a to ještě v době, než se tato činnost stala vysoce komercializovanou a přestala být realizovatelná v akademických podmínkách. Podobně měl po řadu let příležitost přispívat k uplatnění laboratorních metod v oboru, např. při monitorování hladin léků. Po centralizaci laboratorního komplementu se stále více zaměřoval na klinickou práci. V r. 1992 obhájil titul docenta v oboru vnitřního lékařství a stal se přednostou Oddělení klinické farmakologie s lůžkovou a ambulantní částí. Toto pracoviště bylo akreditováno kromě oboru klinické farmakologie také v oboru angiologie a revmatologie a dodnes je vysoce hodnoceno v příslušných odborných společnostech. Zde je také patrné prosazování interdisciplinární orientace oboru klinické farmakologie, jehož byl vždy protagonistou. Doc. Mayer byl dvě funkční období místopředsedou České společnosti klinické farmakologie, kde patřil mezi její zakladatele v roce 2009, spoluautorem 2. verze koncepce klinické

farmakologie a dlouhodobým členem akreditační komise oboru klinické farmakologie. Zúčastnil se též organizace 13. Evropské konference klinické farmakologie a terapie v Praze v r. 2017.

Během více než 4 desítek let publikoval ve zmíněných vědeckých oblastech 149 publikací a přednesl více než 200 přednášek, byl řešítelem několika odborných grantů a spoluautorem monografie. Na Lékařské fakultě UK v Plzni přednášel vybrané kapitoly z klinické farmakologie, které byly vždy klinicky orientovány. Na vědeckých konferencích byl znám jako vynikající přednášec a charismatický diskutér. Jeho spolupracovníci vždy oceňovali Ottův osobitý přístup k medicíně jako takové. Byla v něm znát dlouholetá praktická zkušenost, neměl rád medicínská dogmata, slepé následování doporučených postupů a kritizoval i přílišnou důvěru ve výsledky klinických studií. K pacientům se choval vždy velmi hezky, s pochopením i s občasným odlehčením situace tam, kde to bylo vhodné. Měl rád interdisciplinární přístup a vždy vedl své podřízené ke spolupráci s ostatními obory a pracovišti. Byl výborný znalec lidí a uměl velmi dobře odhadnout i momentální náladu svých spolupracovníků.

Doc. Mayer měl dva velké koníčky, cestování a sport. Cestování neprovozoval

s pomocí cestovních kanceláří, ale předem pečlivě připravený itinerář uváděl v život v příslušné zemi, kde si vždy zajistil vše potřebné. Procestoval například Spojené státy severoamerické, mnoho zemí v Evropě, jižní Ameriku až k Ohňové zemi nebo k vodopádům Iguacu, projel africké pouště i Srí Lanku, byl na safari v Keni a v Austrálii se dostal až ke kultovní hoře Uluru. Je smutnou ironií osudu, že k jeho smrtelnému úrazu došlo při poměrně bezpečném cestování v Gruzii.

Byl vášnivým a soutěživým sportovcem, ale sport nikdy neprovozoval závodně. Dlouhodobě se věnoval tenisu, golfu a sjezdovému i běžeckému lyžování, jezdil též výborně na kolečkových bruslích.

Všechny své aktivity provozoval nejčastěji se svou rodinou, manželkou Helenou, kterou poznal při studiích na lékařské fakultě a která se také věnuje lékařské praxi, a svými třemi dětmi – Helenou, Ottou a Kateřinou. Helena i Otto vystudovali medicínu, Otto ml. následuje akademickou kariéru svého otce a byl nedávno jmenován profesorem, nejmladší Kateřina dosáhla titulu magistra. Dva vnuci a jedna vnučka byli jeho největší láskou a rád je zasvěcoval do tajů sportu.



Na závěr mi dovoluť několik osobních poznámek. S Ottou jsme měli velmi společné CV, a to jak v čase, tak v obsahu. Znali jsme se celkem 55 let, z toho 40 let nás spojovala klinická farmakologie. Náš vztah přerostl v hluboké přátelství, hrávali jsme společně tenis a v poslední době často golf. S velkou radostí vzpomínám na společné safari v Keni i na mnoho společných diskuzí na vědeckých fórech i v soukromí. Určitou dobu jsme na konferencích hráli diskuzní hru, kdy jsme se mohli zeptat na cokoliv

a jaké malé zadostiučinění bylo to, když druhý nedokázal odpovědět, což se Ottovi stalo velmi výjimečně. Často jsme si telefonovali a řešili některé problémy ve vývoji klinické farmakologie i našich osobních životech.

Můj vzácný a nejlepší příteli, nikdy jsi mě v životě nezklamal s výjimkou září loňského roku... Budu na Tebe vždy s úctou a láskou vzpomínat, stejně tak jako celá klinicko-farmakologická obec.

*Milan Grundmann*

## **TIRÁŽ**

### **Klinická farmakologie a farmacie**

**Ročník 32, 2018, 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 Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihal, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

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

#### **Vydavatel:**

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

#### **Adresa redakce:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

#### **Redaktorka:**

Mgr. Hana Kaprálová  
kapralova@solen.cz, 777 557 411

#### **Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@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  
vydáváných v ČR.

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

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

