

Klinická farmakologie a farmacie

2018

4

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Akademické klinické studie v České republice – přehled za období 2004–2017

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE

Aktuální farmakoterapie tuberkulózy

Léčba CHOPN

Polékové poškození plic

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Konjugované monoklonální protilátky

KAZUISTIKY

Je suplementace kalcíem v paliativní péči vždy zbytečná?

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 3** Lenka Hořavová, Kateřina Nebeská, Jana Merhautová, Regina Demlová, Lenka Součková
Akademické klinické studie v České republice – přehled za období 2004–2017

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE

- 10** Jiří Wallenfels, Martina Vašáková, Ivan Solovič
Aktuální farmakoterapie tuberkulózy
- 15** Norbert Pauk
Léčba CHOPN
- 21** Vladimíra Lošťáková, Milan Kuna, Vítězslav Kolek, Filip Čtvrtlík, Gabriela Vaculová
Polékové poškození plic

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 32** Miroslav Miletín
Konjugované monoklonální protilátky

KAZUISTIKY

- 38** Judita Kudělová, Michaela Šlesingerová, Jana Gregorová
Je suplementace kalcie v paliativní péči vždy zbytečná?

» TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 32, 2018, číslo 4, vychází 4× ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, 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 Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František 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., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecská 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.**

Akademické klinické studie v České republice – přehled za období 2004–2017

Lenka Hořavová^{1,4}, Kateřina Nebeská¹, Jana Merhautová¹, Regina Demlová^{1,3}, Lenka Součková^{1,2,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Cíle: Za akademické klinické studie se označují takové klinické studie, na jejichž plánování a realizaci se nepodílí žádný komerční subjekt. Akademické klinické studie často řeší relevantní klinické otázky. Oblast jejich zájmu není ovlivněna potřebami farmaceutických společností, ale potřebami pacientů. Výsledky takového výzkumu jsou považovány za nezávislé a často hodnoceny jako klinicky významné a pro praxi potřebné. Předmětem tohoto výzkumu byla analýza mezinárodních registrů klinických studií s cílem zmapovat situaci akademických intervenčních klinických studií (AIKS) v České republice (ČR). Analyzovány byly také zdroje financování akademického klinického výzkumu.

Metody: Pomocí klíčových slov „Non-commercial“, „Interventional studies“ a „Czech Republic“ byly systematicky prohledány čtyři různé mezinárodní registry klinických studií: ClinicalTrials.gov, The European Union Clinical Trials Register, BioMed Central International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISCTRN) a Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), za období od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017. Výsledky byly kontrolovány a vzájemně porovnány dvěma nezávislými recenzenty. Nalezené AIKS byly rozděleny do kategorií dle intervence, fáze hodnocení, dle terapeutické oblasti, designu, národního či mezinárodního provedení a typu financování. Extrahovaná data byla podrobena deskriptivní statistické analýze.

Výsledky: V registru ClinicalTrials.gov bylo nalezeno 239 studií, v registru The European Union Clinical Trials Register 235, v registru ISCTRN 52 a v ANZCTR 26 studií. Celkově bylo zaznamenáno 552 nálezů, z nichž duplicit bylo objeveno 40, celkem 67 studií mělo komerčního zadavatele, i když byly v registrech vedené jako akademické, a celkem 42 studií bylo z další analýzy vyloučeno, protože nesplňovaly daná kritéria (začátek studie byl mimo vyhledávané období nebo se jednalo o neintervenční studii). Za období 1. 1. 2004 – 31. 12. 2017 bylo ve čtyřech výše zmíněných registrech evidováno 403 unikátních AIKS probíhajících v ČR. Nejčastěji měly prováděné AIKS charakter klinického hodnocení léčivého přípravku a nejvíc jich bylo zaměřeno na oblasti onkologie a kardiologie. Nejčastější zdroj financování AIKS představovaly neziskové organizace, a to mezinárodní a národní grantové agentury. Na financování AIKS se dále podíleli nadace, vládní organizace, samotné univerzity, fakultní nemocnice a další.

Závěr: Vyhledávání přesných údajů o klinických studiích je časově náročný proces, neboť i přes snahu národní a mezinárodní vědecké komunity jsou registry neúplné a neobsahují transparentní data. V současnosti v ČR probíhá jen několik mezinárodních randomizovaných klinických studií, které jsou iniciovány a koordinovány českými výzkumníky. Vzhledem k zásadnímu dopadu AIKS, které jsou zdrojem nezávislých a objektivních výsledků přímo uplatnitelných v klinické praxi, vyvstává reálná potřeba podpory provádění mezinárodních AIKS iniciovaných z ČR, a to zejména ze strany státu, grantových agentur i samotných výzkumných institucí a zdravotnických zařízení. Nezastupitelnou roli v této oblasti hraje velká národní výzkumná infrastruktura CZECRIN, která nabízí výzkumníkům kompletní servis při provádění AIKS.

Klíčová slova: klinická studie, veřejné financování, granty, Česká republika.

Investigator-initiated clinical trials in the Czech Republic – overview for 2004–2007

Aims: Investigator-initiated (“academic”) clinical trials (IICTs) are designed and carried out without a participation of any commercial subject. IICTs adopt a patient-oriented approach and attempt to answer relevant questions from the clinical practice that may not be attractive for the pharmaceutical companies. The results obtained by IICTs are considered independent and clinically significant. The purpose of this study was to analyse data from the clinical trial public registers to describe a current status of IICTs and their financial support in the Czech Republic (CR).

Methods: The search was performed in four international clinical trials databases – ClinicalTrials.gov, The European Union Clinical Trials Register, BioMed Central International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISCTRN) and Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). Entries were filtered by date from 01/01/2004 until 31/12/2017. The key words “Czech Republic”, “Interventional studies”, and “Non-commercial” were used. The results were separately checked and compared by two independent reviewers. Identified IICTs were categorized by intervention, phase, therapeutic area, design characteristics, and type of funding. The descriptive statistics were used for the analysis of the data.

Results: 239 trials were found in ClinicalTrials.gov register, 235 in The European Union Clinical Trials Register, 52 in ISCTRN, and 26 trials in ANZCTR. In total, 552 trials were identified, from these 40 were recognized as duplicates, and 67 were found having a commercial sponsor, although marked as non-commercial trials. Other 42 were also discarded because they did not meet the inclusion criteria (the start of the study was beyond the time period or they were only observational). To sum up, the search identified 403 unique IICTs conducting in the Czech Republic. Most trials investigated the use of medicinal products and were focused on cancer or cardiovascular diseases. The most common sources of the Czech IICTs’ funding were non-profit organizations, including international and national grant agencies, endowment funds and foundations, governmental organizations, universities, university hospitals, or others.

Conclusion: Despite efforts of the national and international scientific community, collecting data about clinical trials from the public registers is a time-consuming process, as the registers are incomplete and do not contain transparent information. Currently, only a few multinational randomized IICTs are coordinated by national investigators from the Czech Republic. Considering the importance of IICTs providing more independent and objective results directly applicable in the clinical practice, there is a need of increasing of the support incentives of the government, grant agencies, research institutions, and healthcare providers. The large research infrastructure CZECRIN plays an indispensable role and offers researchers the complete services in the implementation of IICTs.

Key words: clinical trial, community financing, grants, Czech Republic.

Úvod

Intervenční klinická hodnocení (též klinické studie) jsou základním nástrojem klinického výzkumu, jehož výsledky jsou nezbytným podkladem k lékařskému rozhodování postavenému na principu evidence based medicine, tedy medicíny založené na důkazech (1). Na rozdíl od observačních (též neintervenčních) studií, ve kterých výzkumníci nezasahují do průběhu léčebné péče a výhradně ji zaznamenávají a analyzují, je v intervenčních studiích přítomný cílený zásah do procesu léčby, tj. intervence.

Obecně klinické studie představují jednu z nejvyšších úrovní evidence a přináší významné výsledky o použití léčivého přípravku, zdravotnického prostředku, léčebné či diagnostické metody v reálné klinické praxi. Často slouží odborným společnostem jako podklady pro vytváření odborných doporučení (Guidelines) a léčebných algoritmů. Z tohoto důvodu je zcela zásadní mít k dispozici validní výsledky z kli-

nického výzkumu, který má správný design, je objektivní a ideálně též nezávislý.

Klinická hodnocení léčivých přípravků nebo klinické zkoušky zdravotnických prostředků jsou nejčastěji prováděny za účelem získání dat potřebných k registraci, jsou tedy primárně orientována na produkt a jeho uvedení na trh (2). Zadavateli těchto studií bývají farmaceutické, biotechnologické společnosti a výrobci zdravotnických prostředků.

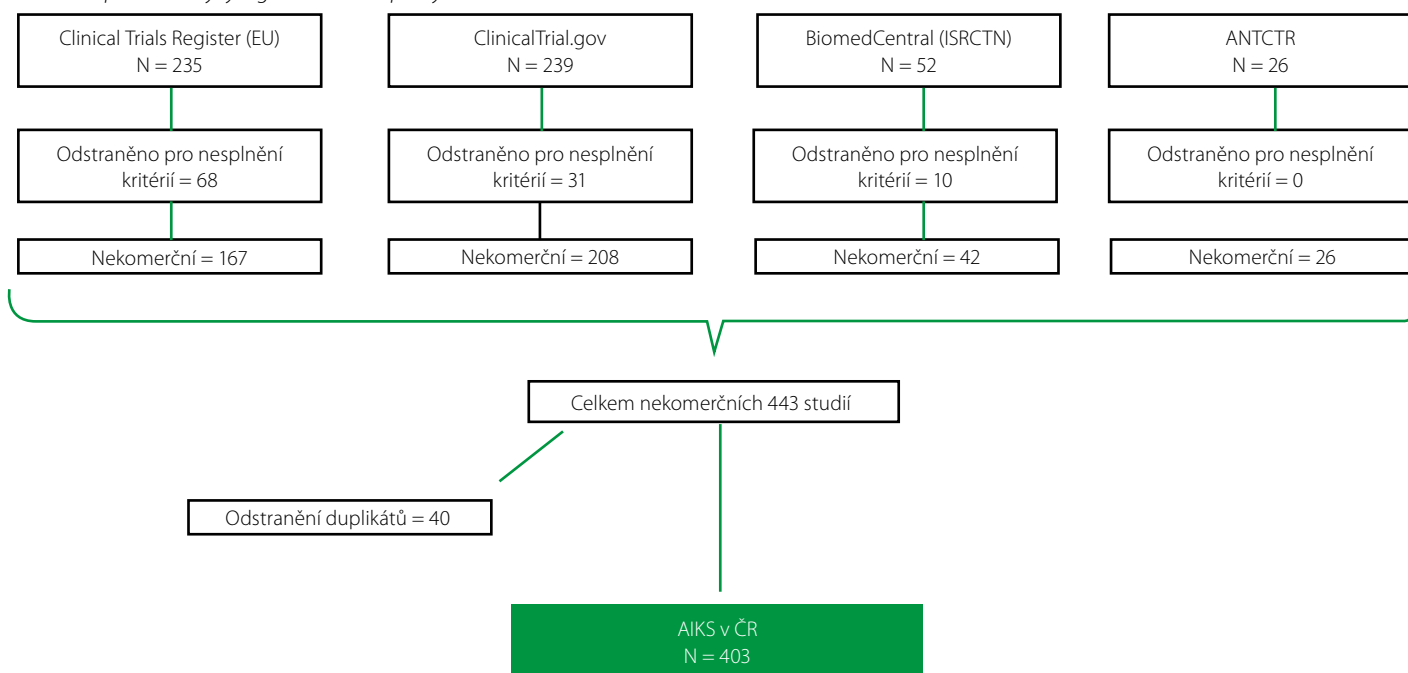
Méně často jsou zadavateli nekomerční subjekty a instituce, jako jsou např. výzkumné ústavy a centra, univerzity, zdravotnická zařízení, jejichž hlavním motivem provádění klinických studií je rozšíření znalostí o zkoumaných léčivech nebo zdravotnických prostředcích s cílem optimalizovat stávající klinickou praxi (3).

Klinické studie iniciované nekomerčními subjekty, které se obvykle označují souhrnným přívlastkem „akademické“, nebo též jako studie iniciované zkoušejícím lékařem (investigator-

-initiated clinical trials) jsou orientované spíše na pacienta a zlepšení stávající lékařské péče.

Cílem akademických intervenčních klinických studií (AIKS) je najít odpovědi na aktuální relevantní otázky z klinické praxe. AIKS bývají zaměřené na oblasti, které jsou mimo zájem komerčních subjektů hlavně z důvodu předpokládané minimální návratnosti nákladů vložených do výzkumu. Týká se to zejména léčby vzácných onemocnění, vývoje nových antibiotik nebo léčiv pro pediatrickou či geriatrickou populaci. Na rozdíl od „komerčních“ klinických studií je v rámci AIKS častější specifický design, např. zaměřený na testování vysoce personalizovaných léčebných přístupů, např. „basket“ nebo „umbrella“ design (4). Typické je také hodnocení již registrovaných léčivých přípravků při použití mimo schválené indikace, tzv. off-label, ať už je to v případě léčiv v jiném dávkovacím režimu, u jiné populace či jiného onemocnění, než pro které byl léčivý přípravek uveden na trh. Objevují se také přímá srovnání různých nových léčiv (tzv. head-to-

Obr. 1. Způsob analýzy registrů a finální počty AIKS



-head studie), a to i v léčbě běžných onemocnění dospělé populace. Přímá srovnání však iniciují i komerční subjekty. Zajímavé zjištění přinesla nedávná analýza vzorku 319 klinických studií: publikované výsledky head-to-head komerčních studií vycházejí častěji ve prospěch zadavatelů klinických hodnocení, na rozdíl od AIKS (5).

Financování AIKS

Počty „komerčních“ klinických studií celosvětově převažují nad AIKS (6). Hlavními důvody jsou ekonomické a organizační nároky na klinický výzkum, které je obtížné v akademickém prostředí naplnit. Menší studie je možné financovat z institucionálních či národních zdrojů a grantů, na druhou stranu k získání dat např. při přímém srovnání účinnosti dvou léčiv je nutné zařadit velký počet subjektů. Takové klinické hodnocení pak obvykle musí být multicentrické a často také mezinárodní. Iniciace a organizace mezinárodního klinického hodnocení je časově, personálně i finančně nákladná aktivita vhodná pro financování z mezinárodních zdrojů na podporu výzkumu. Získání mezinárodního grantu je však spojeno se značným osobním nasazením uchazeče při přípravě návrhu výzkumného projektu a vhodná je podpora specialistů na grantovou problematiku, jejichž služby však nejsou dostupné na všech pracovištích.

Dalšími problémy, které se se získáváním finančních zdrojů pro akademický klinický vý-

zkum pojí, jsou časové limity grantových projektů. Tří až pětileté realizační období je z hlediska organizace a provedení AIKS velmi krátké (7). V projektech může být podceněna doba náboru potřebná k zařazení plánovaného počtu subjektů a řada studií je v důsledku toho předčasně ukončena, aniž by byly výsledky zkompletovány a analyzovány.

Pravidla jednotlivých grantových soutěží nastavují tzv. způsobilé a nezpůsobilé výdaje. Za nezpůsobilé výdaje, tj. náklady, které není možné uhradit z přidělené dotace (8), je např. považováno pojištění klinického hodnocení. To ale představuje jeden z legislativních požadavků na zadavatele klinického hodnocení (9). Nezpůsobilými výdaji jsou také náklady, které vzniknou v jiném státě v souvislosti s prováděním mezinárodního klinického hodnocení koordinovaného z ČR. Některé grantové agentury ve svých podmínkách pro účelovou podporu také omezují zapojení smluvní výzkumné organizace (CRO – Contract Research Organisation), která může převzít a zajistit řadu povinností a zodpovědností týkajících se organizace a administrativy klinického hodnocení od zadavatele. Toto omezení zvyšuje nejen finanční náklady, ale i náklady na lidské zdroje, neboť výzkumníci si musí zajistit administrativní a organizační záležitosti sami.

Při plánování grantového projektu, jehož součástí je realizace AIKS, je zapojení národní či mezinárodní výzkumné infrastruktury

do grantového konsorcia považováno za výhodu a zvyšuje pravděpodobnost úspěchu. Během samotné realizace AIKS infrastruktura tyto organizačně-koordinační činnosti zajistí. Ve většině grantů je tento náklad považovaný za způsobilý, protože výzkumné infrastruktury jsou hrazeny z veřejných zdrojů a jedná se o neziskové veřejné platformy (8, 10).

Další možností je získat finance od odborných společností, patientských organizací nebo různých neziskových organizací formou darů (11). V posledních letech také narůstá počet AIKS se spoluúčastí farmaceutické společnosti na financování AIKS (12). V tomto případě již ale nemůžeme hovořit o zcela nezávislém výzkumu. Většina společností si s výzkumníkem (zkoušejícím lékařem) předem uzavírá smlouvu o publikaci dat až po souhlasu dané společnosti, není tedy zaručeno, že budou publikovány všechny výsledky (13, 14).

Metodika

Data byla získávána systematickým prohledáváním čtyř mezinárodních databází – U.S. Clinical Trials Database (www.clinicaltrials.gov), European Clinical Trials Database (www.clinicaltrialsregister.eu), ISRCTN Registry (www.isrctn.com) a Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (www.anzctr.org.au). Přestože je každá databáze jinak uspořádána, princip vyhledávání byl shodný, a to za použití stejných klíčových slov („Czech Republic“,

„Interventional studies“ a „Non-commercial“) a časového intervalu (od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017).

Výsledky vyhledávání byly kontrolovány a vzájemně porovnány dvěma nezávislými recenzenty. Databázové záznamy o nalezených AIKS byly jednotlivě studovány a AIKS byly rozděleny do kategorií dle typu a země původu zadavatele, intervence, fáze hodnocení, dle terapeutické oblasti, designu vč. počtu center, národního či mezinárodního provedení a typu financování. Více informací o zdroji financování bylo zjišťováno také z publikací, které se vážaly k dané AIKS.

Výsledky

Celkem bylo ve všech čtyřech databázích vyhledáno 552 studií.

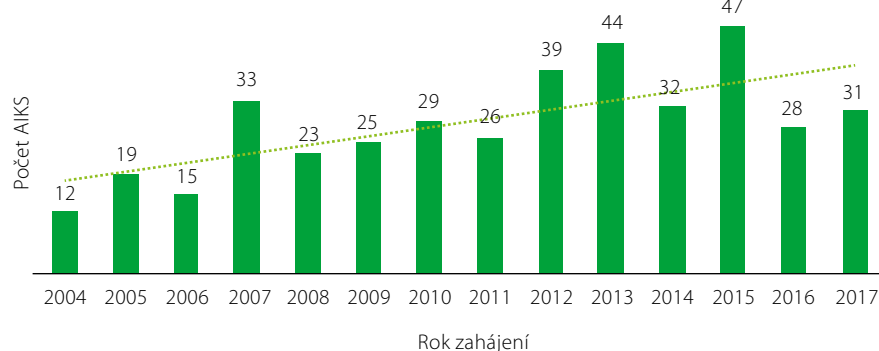
V databázi European Clinical Trials Database bylo nalezeno 235 studií. Přestože bylo zadáno klíčové slovo „non-commercial“, bylo zjištěno, že u 62 studií byla zadavatelem farmaceutická firma a dalších 6 studií bylo vyřazeno, jelikož neodpovídaly zadaným kritériím. Celkový počet byl z tohoto důvodu zredukován na finálních 167 AIKS.

Druhou databází byla U. S. Clinical Trials Database, která je spravována americkou Národní lékařskou knihovnou (U. S. National Library of Medicine). V této databázi však nebylo možné pomocí klíčových slov rozlišit mezi komerčním a nekomerčním klinickým hodnocením, a proto byla využita pouze klíčová slova „Czech Republic“ a „Interventional Studies“ ve vyhledávacím poli Other terms. Nalezeno bylo 239 klinických hodnocení, z nichž 4 byly vyřazeny z důvodu účasti komerčního zadavatele a 27 pro nedodržení zadaných kritérií. Celkový počet AIKS nalezených v této databázi činil 208.

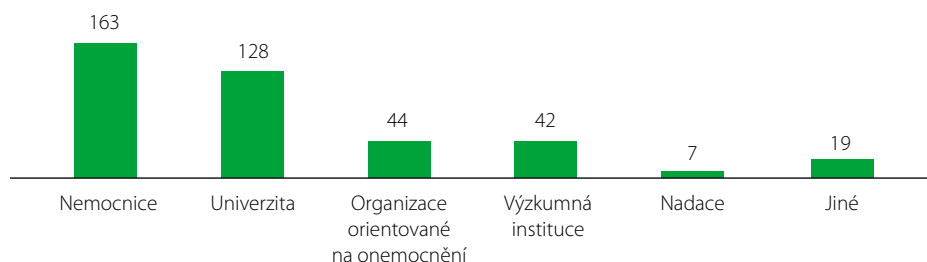
Třetí prohledávanou databází byl registr ISRCTN. Zde bylo opět nutné použít pokročilejšího vyhledávání při upřesnění země nábory, výběru financování a zadání časového období. Při zadání těchto kritérií databáze vyhledala 52 studií. Opět byla vyloučena 1 studie s komerčním zadavatelem a 9 studií, které nevyhovovaly zadaným kritériím. Finální počet vyhledaných relevantních AIKS činil v této databázi 42.

Australia and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) byla poslední prohledávanou databází. Při specifikaci země, zadání časového

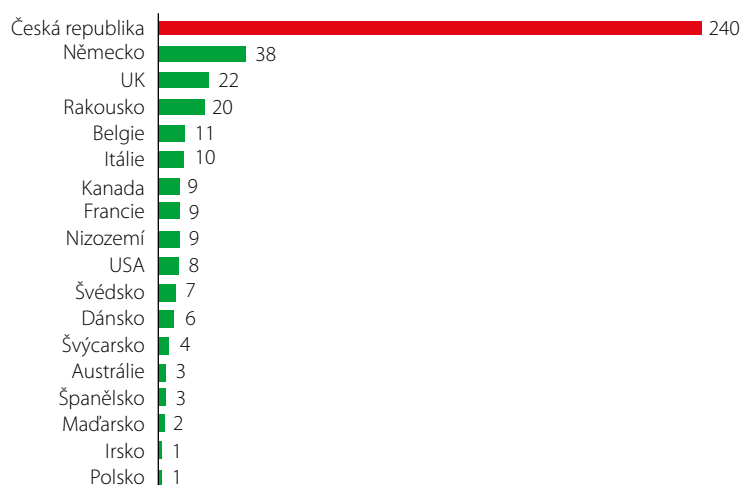
Graf 1. Počty AIKS v ČR zahájených v jednotlivých letech v časovém intervalu 2004–2017



Graf 2. AIKS probíhající v ČR v letech 2004–2017 dle typu zadavatele



Graf 3. Počty AIKS probíhající v ČR dle země zadavatele



období, intervence a zdroje financování, bylo nalezeno 26 AIKS.

Studie byly vzájemně srovnány a během tohoto srovnání bylo zjištěno, že některé studie byly duplicitně vyplněny ve více databázích. Takto bylo podle registračního čísla, čísla protokolu či názvu klinické studie objeveno 40 duplicit, které byly následně odečteny z celkového počtu nalezených studií. Konečný počet je 403 AIKS registrovaných v mezinárodních databázích od 1. 1. 2004 do 31. 12. 2017, do kterých nebyl zapojen komerční subjekt, testovaly nějaký typ intervence a současně probíhaly nebo stále probíhají minimálně v jednom centru v ČR (Obr. 1).

Počet AIKS v ČR

Ve sledovaném období lze pozorovat mírně vzrůstající trend v počtu zahájených AIKS na území ČR (Graf 1) s mírnými výkyvy, kdy v letech 2012 a 2013 došlo k výraznějšímu nárůstu nově zahájených AIKS (N = 39, resp. N = 44). V roce 2014 je pozorován výraznější pokles počtu nových AIKS téměř o čtvrtinu (N = 32). V následujícím roce byl počet AIKS v porovnání s ostatními roky předcházející dekády nejvyšší (N = 47).

Zadavatel AIKS

V 72 % případů AIKS jsou zadavatelem fakultní nemocnice (N = 163) a univerzity (N = 128). V dalších případech jsou zadavateli AIKS orga-

nizace orientované na onemocnění (N = 44), výzkumné instituce (N = 42), nadace (N = 7). V kategorii Ostatní zadavatele představuje samotný výzkumník celkem u 17 projektů AIKS, u zbývajících 2 AIKS je zadavatelem sdružení na podporu výzkumu a vývoje (Graf 2).

Z celkového počtu 403 AIKS se jednalo téměř o 60 % případů (N = 240), kdy zadavatelem byla instituce či výzkumník pocházející z ČR (Graf 3). Ze zahraničních zadavatelů, kteří iniciují AIKS v ČR, dále jsou nejpočetněji zastoupeny Německo (N = 38), Spojené království (UK; N = 22) a Rakousko (N = 20).

Podrobnější analýza se dále zabývala AIKS, které měly českého zadavatele (N = 240). Převážná většina těchto studií byla pouze národních (N = 226) a pouze 5 % AIKS iniciovaných a koordinovaných zadavateli z ČR je realizována mezinárodně (N = 14). Většina AIKS (78 %) probíhá jen v jednom centru (N = 187) na území ČR, multicentrických AIKS pak bylo 42. U 11 AIKS informace nebyla uvedena v žádném z registrů (Graf 4).

Design AIKS

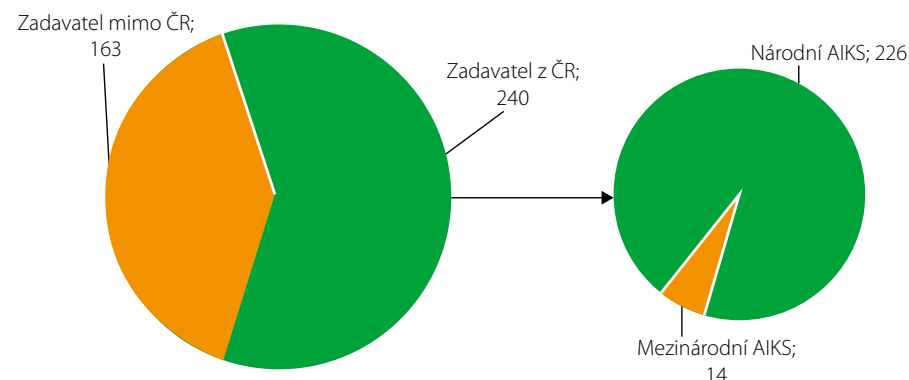
Ve většině případů byly AIKS randomizované (68 %; N = 279), u 35 AIKS tato informace chyběla. Nejčastěji byly registrovány klinické studie v oblasti onkologie (Graf 5). Dalšími nejčastějšími terapeutickými oblastmi AIKS v ČR jsou kardiologie a onemocnění oběhové soustavy, gastroenterologie a traumatologie.

Typ AIKS

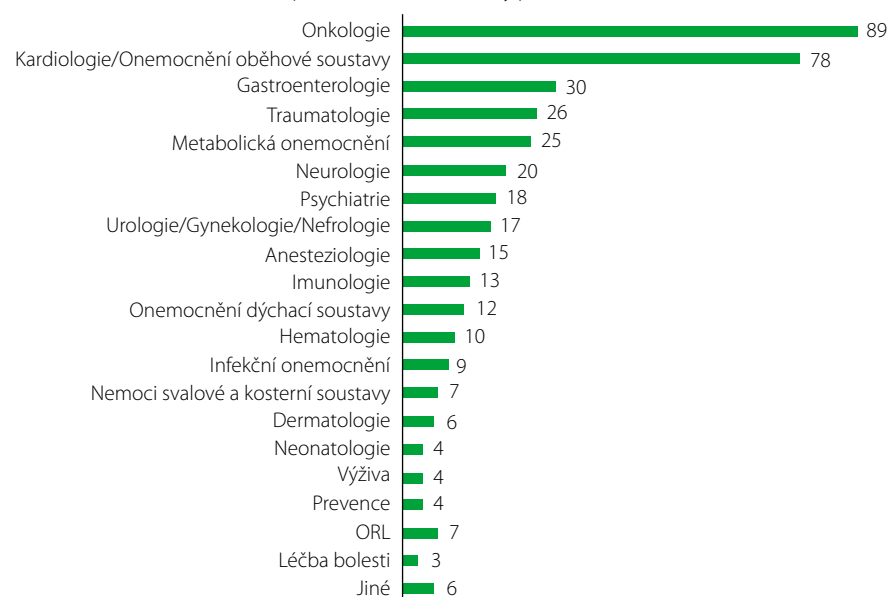
V Grafu 6a jsou AIKS rozdělena dle typu, který představuje buď klinické hodnocení léčivého přípravku, klinickou zkoušku zdravotnického prostředku, kombinaci obojího či hodnocení životního stylu nebo ověřování metody. Největší díl AIKS (55 %) tvoří klinické hodnocení léčivých přípravků (N = 222). Na zdravotnické prostředky bylo zaměřeno 39 studií, další významnou skupinu představovaly studie srovnávající léčebné a diagnostické metody, ty byly pro svou různorodost souhrnně zařazeny do kategorie Jiné. Kategorie „Kombinace“ souhrnně označuje studie, které se zabývaly metodami v kombinaci s LP, případně zdravotnickými zařízeními apod.

Graf 6b dále analyzuje pouze klinická hodnocení humánních léčivých přípravků, u kterých je možné specifikovat fázi. Více jak polovina akademických klinických hodno-

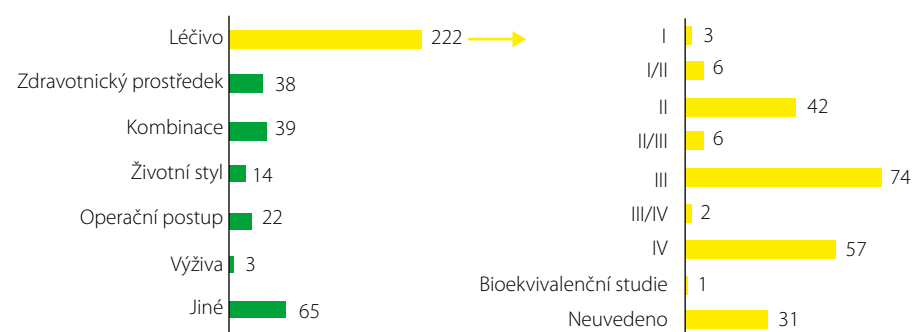
Graf 4. Poměr AIKS probíhajících v ČR za období 2004–2017 dle původu zadavatele (Celkový počet AIKS = 403)



Graf 5. Rozdělení AIKS dle terapeutické oblasti (Celkový počet AIKS = 403)



Graf 6. a) Rozdělení AIKS dle typu (Celkový počet AIKS = 403) b) KH dle fáze (Celkový počet AIKS = 222)



cení byla zařazena do pozdějších fází II až III (N = 122), pouze 1 % tvořila klinická hodnocení fáze I (N = 3).

Status AIKS a zdroje financování

Dle údajů získaných z mezinárodních registrů by v současnosti na území ČR mělo probíhat celkem 222 aktivních AIKS. U 31 AIKS informace o tom, zda studie běží nebo ne, nebyla uvedena, 150 studií pak mělo status ukončeno.

Výzkum se také podrobněji zaměřil na financování AIKS. V registrech je možné specifikovat, zda je studie podporována další stranou, tato podpora může být nejen finanční, ale i v podobě dodávání léčivého přípravku zdarma. U 6 % byla tato podpora ze strany farmaceutického průmyslu (N = 24). Ve více jak polovině případů (N = 232) byla AIKS prováděna ve spolupráci s neziskovým sektorem, v 8 % případů byly studie podporovány jak z komerčního, tak nekomerčního sektoru

(N = 34). Velkým limitem této analýzy bylo, že skoro u třetiny studií tato informace chyběla a nebylo možné ji dohledat v žádném registru, ve kterém byla daná studie evidovaná (N = 113).

Diskuze

Dle dostupných informací se jedná o první komplexní analýzu AIKS za delší časový úsek v ČR. Začátek časového období vyhledávání dat z registrů byl zvolen rok 2004, a to z důvodu vydaného prohlášení Mezinárodní komise vydavatelů lékařských časopisů, které uvádí nutnost registrace klinické studie jako nezbytný podklad pro publikaci výsledků (15, 16).

Veškerá analyzovaná data byla extrahována ze 4 mezinárodních registrů. Podrobnější průzkum se věnuje všem 403 registrovaným AIKS probíhajícím v ČR, které byly hodnoceny dle různých parametrů – typ a původ zadavatele, národní či mezinárodní provedení, terapeutická oblast a použití randomizace jako intervence, typ AIKS, zda se jedná o klinické hodnocení, klinickou zkoušku, srovnání metody či jinou kategorii. U klinických hodnocení léčiv jsme se zaměřili na analýzu jednotlivých fází. U všech studií byly analyzovány zdroje financování a stav ve smyslu, zda AIKS byla již ukončena nebo je stále aktivní. V průběhu jednotlivých let pozorujeme mírně vzrůstající trend v počtu nově registrovaných AIKS v ČR. Na druhou stranu se nemusí jednat o zcela nově zahájené AIKS, ale pouze registrované v daném roce, právě např. z důvodu potřeby publikace výsledků v odborném časopise. Tato AIKS mohla být zahájena mnohem dříve a zveřejnění v registru mohlo být provedeno se značným zpožděním. V roce 2014 došlo k výraznému poklesu počtu nových AIKS, což si vysvětlujeme jako důsledek ukončení působení Interní Grantové Agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky a vzniku Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky o rok později. V roce 2014 tak měli výzkumníci limitované možnosti, jak získat zdroje pro podporu AIKS, což se pravděpodobně projevilo snížením počtu registrovaných AIKS.

V 60 % případů byl zadavatel AIKS původem z ČR a většina studií byla v ČR prováděna pouze v jednom centru. Důvodem může být podmínka čerpání národních grantů pouze na náklady pracovišť v ČR, přičemž čerpání dotace na zařazení zahraničních center je považováno za nezpůsobilý náklad. Jedná se o poměrně limitující pravidlo, které není aplikováno v ostatních zemích, např. v Belgii,

Dánsku či Spojeném království je možné národní grant čerpat i na zapojení zahraničních partnerů za předpokladu, že nábor subjektů bude realizován i v zemi, odkud dotace přicházejí (17–19). Provedení AIKS mezinárodně významně zvyšuje úroveň klinického výzkumu, urychluje nábor subjektů a v odborných časopisech jsou výsledky považovány za důvěryhodnější. Dalším důvodem pro nízký počet mezinárodních AIKS iniciovaných zadavatelem z ČR je fakt, že organizace a koordinace AIKS na více centrech je značně náročná, především pokud se jedná o zahraniční centra, kde je potřeba splnit regulační a legislativní požadavky dané cizí země.

Nejčastěji byly registrovány AIKS v oblasti onkologie, kardiologie a neurologie, což odpovídá obecným trendům ve vývoji a výzkumu léčiv a léčebných postupů v oblastech, kde je mortalita a morbidita pacientů nejvyšší.

V detailnější analýze rozdělení AIKS dle typu, více jak polovinu tvoří klinická hodnocení léčivých přípravků (N = 222). Z nich více jak polovina je realizována v pozdějších fázích, a to II–IV, kdy ve většině případů je hodnocený již registrovaný léčivý přípravek, ale použitý mimo SPC, což je dostupnější a jednodušší varianta, než vývoj zcela nového léčivého přípravku.

Při srovnání počtu klinických hodnocení za období 2008–2017 získaného ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv, bylo přijato pouze 141 národně podaných žádostí s nekomerčními zadavateli, oproti tomu bylo za stejné časové období přijato 3 459 žádostí od komerčních zadavatelů. Akademické studie tedy představovaly jen necelé 4 % z celkového počtu klinických hodnocení za daný časový úsek. Toto zjištění odpovídá datům analýzy publikované v roce 2016, ve které se uvádí, že ve srovnání s ostatními zeměmi EU patří ČR k méně aktivním zemím, kde procentuální zastoupení probíhajících AIKS oproti komerčně zadávaným klinickým studiím nepřevyšuje 5 % (20).

Z celkem 403 AIKS je dle údajů v registru ukončených 150, ale pouze u 70 z nich bylo možné dohledat publikaci se zveřejněním výsledků. Dle Helsinské deklarace by do 1 roku od ukončení studie měl zadavatel zveřejnit výsledky klinické studie (21). Avšak v registrech byla publikována výsledná data jen u 70 studií (46 %). U 35 AIKS informace o stavu zcela chyběla.

Nedostatek informací také komplikoval analýzu zdrojů financování, neboť u čtvrtiny AIKS

nebyl zdroj vůbec uveden. V polovině případů jej tvořily neziskové organizace, do kterých byly zařazeny národní a mezinárodní grantové agentury či nadační fondy.

Za limitace této analýzy registrů považujeme zejména skutečnost, že za úplnost, správnost a přesnost údajů o AIKS v registrech zodpovídá osoba pověřená zadavatelem, což může být v případě AIKS sám zkoušející, ale v podstatě kdokoli. Některé informace tak u jednotlivých AIKS chyběly. Další limitací může představovat fakt, že získané výsledky reflektují pouze AIKS vedené alespoň v jednom z registrů a nemusí tedy přesně odpovídat všem AIKS prováděným na území ČR, právě proto, že nejsou nikde registrované. Povinnost registrovat AIKS v databázích je požadována pouze u klinických hodnocení léčivých přípravků a klinických zkoušek zdravotnických prostředků. V ostatních případech klinického výzkumu je to spíše požadavek editorů časopisů, ve kterých výzkumníci chtějí výsledky publikovat, ale nejedná se přímo o regulační či legislativní požadavek.

Závěr

Zmapování a analýza aktuální situace v oblasti akademického klinického výzkumu realizovaného v ČR a zdrojů jeho financování představuje jeden ze základních kroků, které mají vést k podpoře provádění AIKS v ČR.

Snahou je nejen zvýšit počet AIKS, protože ČR je pod průměrem ve srovnání s ostatními evropskými státy, ale také zvýšit úroveň a kvalitu nezávislého akademického klinického výzkumu v ČR, ale i mezinárodního klinického výzkumu, který bude iniciován zadavateli z ČR. Tyto priority a cíle sleduje také výzkumná infrastruktura CZECRIN, jejíž činnost byla zahájena Rozhodnutím Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy v březnu 2014. Klíčovými oblastmi činnosti CZECRIN pro akademické klinické studie jsou komplexní regulační podpora při přípravě studie a zajištění všech činností nezbytných pro provedení akademické studie v souladu s požadavky Správné klinické praxe, příkladem podpora monitoringu studie, zajištění farmakovigilance nebo data managementu. Díky zapojení a aktivitám CZECRIN na mezinárodní úrovni a propojení s evropskou sítí ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) se otevírá cesta k navýšení počtu mezinárodních AIKS.

V rámci spolupráce s ECRIN lze čerpat řadu výhod, které přispějí k zvýšení konkurenceschopnosti při získání mezinárodních grantů, jako je např. revize designu klinické studie či nezávislé posouzení mezinárodními experty v oblasti metodologie a statistiky se zkušenostmi z čerpání evropských grantů. V současnosti v ČR probíhá jen několik mezinárodních randomizovaných klinických studií, které jsou iniciovány a koordinovány českými výzkumníky.

Vzhledem k důležitosti AKS, které jsou zdrojem nezávislých a objektivních výsledků klinického výzkumu přímo uplatnitelných v klinické praxi, věříme v narůstající podporu provádění mezinárodních AKS iniciovaných z ČR ze strany státu, grantových agentur i samotných výzkumných institucí a zdravotnic-

kých zařízení. Rozvoj klinického aplikovaného výzkumu v ČR cestou akademických klinických studií může významně přispět k objektivnímu posouzení konkrétního přínosu dané léčebné intervence s dopadem do reálné klinické praxe, což je v době medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine) nesporně nutné. Tyto skutečnosti jsou zmíněny i v novelizovaném Nařízení EP a Rady EU 536/2014, kde jsou zejména nízkointervenční akademické klinické studie považovány za klíčový zdroj pro posouzení standardních způsobů léčby a diagnóz, čímž optimalizují využití léčivých přípravků a přispívají tak k vysoké úrovni veřejného zdraví.

Do budoucna by se měli také výzkumníci a zadavatelé zaměřit na kvalitu dat zadávaných

do registrů, která jsou zdrojem dat z reálné klinické praxe, tzv. Real-World Data. Pro jejich správnou interpretaci jsou klíčovou podmínkou přesná a aktualizovaná data, což v současnosti někdy chybí.

Otevřenou otázkou zůstávají omezené možnosti finanční podpory akademických studií na národní úrovni, včetně podmínek čerpání dotace z národních grantových agentur. Základní regulační, legislativní a etický požadavek na provedení klinického hodnocení, tj. zajištění pojištění, není dosud považován za způsobitelný náklad, stejně tak jako náklady k realizaci mezinárodní AKS iniciované z ČR. Všechny tyto aspekty by měly být předmětem diskuze odpovědných klíčových institucí na národní úrovni.

LITERATURA

- Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995; 310(6987): 1085.
- Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspect Clin Res* 2016; 7(2): 62–67.
- Van Norman GA. Drugs and devices: comparison of European and U.S. approval processes. *JACC Basic Transl Sci* 2016; 1(5): 399–412.
- Simon R. Critical Review of Umbrella, Basket, and Platform Designs for Oncology Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102(6): 934–941.
- Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, et al. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(7): 811–820.
- Fuentes Camps I, Rodríguez A, Agustí A. Non-commercial vs. commercial clinical trials: a retrospective study of the applications submitted to a research ethics committee. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1384–1388.
- Baldi I, Lanera C, Berchiolla P, Gregori D. Early termination of cardiovascular trials as a consequence of poor accrual: analysis of ClinicalTrials.gov 2006–2015 *BMJ Open* 2017; 7: e013482.
- Agentura pro zdravotnický výzkum: Zadávací dokumentace 4. veřejné soutěže ve výzkumu, experimentálním vývoji a inovacích Programu na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu na léta 2015–2022. Dostupné z: <http://www.azvcr.cz/podpora-vyzkumu/zadavaci-dokumentace>
- Vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků
- <https://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/support/faqs/faq-6568.html>
- Ravinetto R, De Nys K, Boelaert M, et al. Sponsorship in non-commercial clinical trials: definitions, challenges and the role of Good Clinical Practices guidelines. *BMC Int Health Hum Rights* 2015; 15: 34.
- Suvarna V. Investigator initiated trials (IITs). *Perspect Clin Res* 2012; 3: 119–121.
- Perkmann M, Schildt H. Open data partnerships between firms and universities: The role of boundary organizations. *Research Policy* 2015; 44(5): 1133–1143.
- Hudson KL, Collins FS. Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials. *JAMA* 2015; 313(4): 355–356.
- Wager E. The need for trial identifiers. *Curr Med Res Opin* 2014; 20: 203–206.
- De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351: 1250–1251.
- <https://innovationsfonden.dk/en/application/open-call-2018>
- <http://www.findacure.org.uk/open-call/>
- <http://www.edctp.org/funding-opportunities/calls-for-proposals-for-funding-of-clinical-research-on-poverty-related-infectious-diseases/>
- Madeira C, Pais A, Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun* 2016; 4: 141–148.
- Helsinská deklarace. Dostupné z: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Helsinska-deklarace-WMA-preklad-2013.pdf>

Aktuální farmakoterapie tuberkulózy

Jiří Wallenfels¹, Martina Vašáková², Ivan Solovič³

¹Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Pneumologická klinika 1. LF UK a TN Praha

³NUTPCHaHCH Vyšné Hágy, Katolícka univerzita Ružomberok

Tuberkulóza představuje i v současnosti celosvětovou hrozbu jak počtem nakažených a nemocných, tak i počtem zemřelých. Problémem je narůstající výskyt rezistentních forem tuberkulózy, u kterých jsou výsledky léčby významně horší než u tuberkulózy se zachovanou citlivostí k antituberkulotikům. V léčbě rezistentní tuberkulózy se uplatňují nová antituberkulotika a antibiotika dosud využívaná spíše pro léčbu jiných infekcí. Hledají se nové, účinnější, kratší a lépe snášené léčebné režimy. V České republice je situace tuberkulózy relativně příznivá, namísto je diskuze o nutnosti hospitalizace všech pacientů s tuberkulózou.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba, antituberkulotika, latentní infekce.

Current pharmacotherapy of tuberculosis

Tuberculosis still represents global threat, with respect both to the number of infected, ill and dead individuals. Increasing incidence of resistant forms of tuberculosis with significantly worse treatment outcomes compared with sensitive tuberculosis poses a concern. New antituberculars and antibiotics prescribed until now mainly for other infections are starting to be used for treatment of resistant tuberculosis. New, more effective, shorter and better tolerated treatment courses are investigated. The current epidemiologic situation in the Czech Republic is relatively favourable, it is appropriate to discuss about the obligation to hospitalize all patients with tuberculosis.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment, antituberculars, latent infection.

Úvod

Tuberkulóza (TB) je celosvětově rozšířená infekční onemocnění způsobená bakteriemi komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. TB může postihnout jakýkoliv orgán v těle, nejčastěji jsou postiženy plíce. TB se zpravidla přenáší vzdušnou cestou od osoby k osobě například při kašli, kýchání, mluvení apod. K nákaze je obvykle třeba delší doba kontaktu s nemocným, který vylučuje mykobakterie ve sputu ve velkém množství (u mikroskopicky pozitivního jedince kontakt po dobu 8 hodin, u pouze kultivačně pozitivního 40 hodin). Náhodný, příležitostný a krátkodobý kontakt s nemocným k nákaze zpravidla nevede. Z latentně infikovaných, kteří nejsou infekční pro okolí a o své infekci zpravidla nevědí, TB onemocní jen asi 10 %. Riziko vzplanutí infekce narůstá v případech oslabení

imunitního systému. Počet latentně infikovaných jedinců se globálně odhaduje na 1,7 miliardy lidí, tj. 23 % světové populace (údaje za rok 2014) (1).

Celosvětově onemocnělo TB v roce 2017 10,0 milionu lidí (incidence 133/100 000), podíl dospělých činil 90 %, z nich téměř 2/3 byli muži. 9 % TB nemocných bylo současně HIV pozitivní. 2/3 všech případů TB bylo hlášeno jen z 8 států světa (Indie, Čína, Indonésie, Filipíny, Pákistán, Nigérie, Bangladéš a Jižní Afrika). V Evropě TB postihuje v první řadě zranitelné populace, například migranty, bezdomovce, vězně, HIV pozitivní apod. Incidence TB globálně klesá, ročně o 2 %. Roční počet nových případů rifampicin rezistentní TB činí 558 000, z toho 82 % představuje multirezistentní TB (MDR-TB, rezistence minimálně k rifampicinu a isoniazidu). TB se řadí mezi 10 nej-

častějších příčin úmrtí, mezi infekčními nemocemi způsobenými jedním infekčním agens zaujímá 1. místo. Na TB v roce 2017 zemřelo 1,3 milionu lidí (mortalita 17/100 000). Mortalita TB globálně klesá, ročně o 3 %. Smrtnost TB je 16 % (2, 3).

Česká republika se řadí ke státům s nejnižším výskytem TB v Evropě. V roce 2017 zde bylo hlášeno 505 případů (incidence 4,8/100 000). Podíl TB nemocných narozených mimo ČR činil 31 %. MDR-TB byla hlášena u 8 nemocných. Na TB zemřelo 25 nemocných (4).

Nejběžnější diagnostickou metodou TB je přímá mikroskopie sputa. Zlatým diagnostickým standardem TB však zůstává kultivace i kvůli možnosti a nutnosti vyšetřit citlivost k antituberkulotikům. Rozšiřuje se použití rychlých molekulárních testů. Světová zdravotnická or-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Wallenfels, jiri.wallenfels@bulovka.cz

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou

Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(4): 10–14

Článek přijat redakcí: 27. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2018

ganizace doporučuje test GeneXpert MTB/RIF, který umožňuje současné vyšetření na původce tuberkulózy i rezistenci k rifampicinu. Výsledky poskytuje během 2 hodin (2).

Léčba tuberkulózy

Léčba TB všech lokalizací má společné základní cíle: vyléčit nemocného a zachovat kvalitu života a produktivitu, zabránit úmrtí na aktivní TB a předejít pozdním následkům, zabránit relapsu onemocnění, minimalizovat možnost přenosu TB na ostatní a zabránit vzniku získané lékové rezistence. Léčba TB je dlouhodobá, kombinovaná a kontrolovaná. Minimální účinná doba podávání antituberkulotik je šest měsíců. Kombinace léků se podává v jednorázové ranní dávce, a to pod kontrolou ošetřujícího personálu (DOTS – directly observed treatment, shortcourse) (5, 6).

Základními antituberkulotiky jsou isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid. Streptomycin se používá většinou pouze u rezistentní TB a při recidivách onemocnění, případně ještě u TB centrální nervové soustavy (7). Hlavní účinky antituberkulotik jsou: účinek baktericidní, tj. schopnost rychle usmrtit aktivně rostoucí mykobakterie (isoniazid, v menší míře též rifampicin a streptomycin), účinek sterilizační, tj. schopnost usmrtit semidormantní mykobakterie (rifampicin, pyrazinamid) a zábrana vzniku lékové rezistence (isoniazid a rifampicin, méně streptomycin, ethambutol a pyrazinamid) (5, 6).

Isoniazid (H)

Isoniazid (hydrazid kyseliny isonikotinové, H) působí selektivně a baktericidně na extracelulární a intracelulární aktivně rostoucí *Mycobacterium tuberculosis*, u neaktivních forem působí bakteriostaticky. Terapeutické dávky pro dospělé jsou 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den s maximem 300 mg/den, pro děti 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s maximem 300 mg/den. Při profylaktickém užívání (léčba latentní tuberkulózní infekce) se podává dospělým 300 mg/den, dětem 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti/den až do celkové dávky 300 mg. Pro prevenci neuropatie vznikající v důsledku deficitu vitamínu B6 (metabolický účinek nidrazidu) se současně podává 10 mg pyridoxinu denně, při neuritidě se tato dávka zvyšuje až na 50 mg denně. Z nežádoucích účinků nidrazidu je nejčastější poškození nervové soustavy a jaterních funkcí. Dalšími možnými nežádoucími

účinky jsou nauzea, zvracení, dyspepsie a kožní vyrážky. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků jsou závislé na velikosti podané dávky a jsou častější u nemocných v celkově špatném stavu (např. při podvýživě), s chorobami přeměny látek (např. u diabetes mellitus), při hyperthyreóze, selhávání ledvin apod. Vyšší incidence nežádoucích účinků bývá u „pomalých acetylátorů“ (www.sukl.cz, 6).

Rifampicin (R)

Rifampicin je ansamycinové antibiotikum, jedná se o polosyntetický derivát rifamicinu B vytvářený *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin působí baktericidně tím, že blokuje aktivitu DNA-dependentní RNA polymerázy. Působí silně baktericidně na mykobakterie TB, na atypické mykobakterie a na mykobakterie lepry. Přípravek se podává nalačno, přibližně jednu hodinu před jídlem nebo nejdříve dvě hodiny po jídle, jedenkrát denně, zapíjí se sklenkou vody. Obvyklá dávka u dospělých je 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, osobám o tělesné hmotnosti nižší než 50 kg se podává 450 mg/den, osobám o tělesné hmotnosti vyšší než 50 kg se podává 600 mg/den. Obvyklá dávka u dětí je 10–20 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U pacientů s jaterní nedostačností nemá denní dávka překročit 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Z nežádoucích účinků je nejzávažnější porucha krvetvorby, a to akutní hemolytická anémie, trombocytopenie s purpurou nebo bez ní a agranulocytóza. U malého procenta pacientů léčených rifampicinem se objevila eosinofilie, leukopenie a edém. Z gastrointestinálních příznaků se může vyskytnout nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem až pseudomembranózní kolitida. Rifampicin může způsobit hepatitidu, a proto je třeba sledovat jaterní testy. Kožní vyrážky jsou obvykle nezávažné. Rifampicin může způsobit červené zabarvení moči, sputa a slz. Měkké kontaktní čočky mohou být trvale zabarveny. Pacienta je nutné o tom předem informovat (www.sukl.cz, 6).

Ethambutol (E)

Ethambutol je syntetický antimykobakteriální přípravek. Jeho mechanismus účinku není zcela znám. Proniká do mykobakterií a zdá se, že potlačuje multiplikaci interferencí se syntézou RNA. Je specificky účinný proti rostoucím mikroorganismům rodu *Mycobacterium* jako *M. tuberculosis*, *M. bovis*, ale má malou sterilizační aktivitu. Je rovněž účinný

proti některým atypickým mykobakteriím včetně *M. kansasii*. Obvyklá denní dávka při léčbě plicní TB u dospělých je 15 mg/kg podaných v jediné dávce. Pacientům, kteří musejí být přeléčeni, se doporučuje podávat dávku 25 mg/kg denně po dobu dvou měsíců s následným snížením na obvyklých 15 mg/kg aplikovaných opět v jedné dávce každých 24 hodin. Ethambutol je kontraindikován u dětí mladších 13 let.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby ethambutolem je retrobulbární neuritida se snížením zrakové ostrosti, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červenozelenou barvoslepostí. Postižení se může projevit na jednom či na obou očích. Stupeň očního poškození je závislý na velikosti dávky a na délce trvání léčby a může být spojen s deplecí zinku v oku. Tyto komplikace se mohou projevit několik měsíců po zahájení léčby. Před zahájením léčby a v jejím průběhu jsou proto nutné kontroly oftalmologem. Poruchy vidění se obvykle upraví přibližně z padesáti procent. Při léčbě tímto přípravkem může dojít i k hyperurikemii a ke zhoršení stávající dny. Z méně častých nežádoucích účinků se mohou vyskytnout leukopenie, zmatenost a halucinace, kovová pachuť, nauzea a zvracení a jaterní dysfunkce (www.sukl.cz, 6).

Pyrazinamid (Z)

Pyrazinamid má baktericidní účinek proti *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro je účinný jen při kyselém pH, které se vyskytuje hlavně ve vnitřním kompartmentu makrofágů. Je účinný proti pomalu i rychle rostoucím bacilům a proti bacilům v intracelulárním prostředí. Při rezoluci zánětu a stoupajícím pH pyrazinamid ztrácí účinek, je tedy vhodný pro úvodní část léčby. Obvyklá denní dávka je u dospělých 15–30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální denní dávka by neměla překročit 2 g. Obvyklá denní dávka u dětí je stejná. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je porucha jaterních funkcí, která nás často nutí léčbu přerušit a pak případně dávku pyrazinamidu snížit. Méně závažná je nauzea, myalgie, artralgie a kožní vyrážka. Pyrazinamid též může způsobit hyperurikemii mající za následek záchvat dny (www.sukl.cz, 6).

Streptomycin (S)

Streptomycin patří mezi aminoglykosidová antibiotika. Šlo o první antibiotikum, které bylo

možné použít pro léčbu TB. Izolováno bylo v roce 1943 Albertem Schatzem, k pacientům se poprvé dostal v roce 1947. V České republice je v současnosti dostupný pouze na mimořádný dovoz (firmám se často nevyplácí registrace málo používaných levných léků). Dnes se uplatňuje hlavně při léčbě recidiv TB. Je kontraindikován v graviditě (teratogenita preparátu – možné poškození sluchu plodu). Denní dávka streptomycinu pro dospělého je 1 g, při hmotnosti nižší než 50 kg pak 0,5 g. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří zejména ototoxicita (nezbytné je audiometrické vyšetření), nefrotoxicita a neurotoxicita (www.ema.eu, 6, 8).

Režimy léčby

Iniciální fáze léčby TB probíhá v našich podmínkách obvykle za hospitalizace (legislativně zakotvená povinnost hospitalizace u tuberkulózy v České republice je v současnosti diskutována) a trvá minimálně dva měsíce (9). Podává se čtyřkombinace antituberkulotik za účelem debacilizace. Další léčba (pokračovací fáze) trvá obvykle čtyři měsíce a podává se dvojkombinace antituberkulotik, většinou ambulantně.

Během prvních dvou měsíců antituberkulózní léčby ukazují viabilní mykobakterie ze sputa typicky dvojfázovou křivku usmrcení, což znamená, že mykobakteriální populace má přinejmenším dvě subpopulace s odlišnými biologickými vlastnostmi. Jedna subpopulace je usmrcena rychle a druhá, která je složena z převážně pomalu se dělících či nedělících se mykobakterií, reaguje pomaleji. Z těchto důvodů je výhodná kombinovaná léčba, protože některá antituberkulotika zabíjejí preferenčně rychle se dělící bacily (baktericidní) a některá usmrcují perzistující, nereplikující se mykobakterie (sterilizující).

Nicméně u některých pacientů nemá ani dlouhodobá kombinovaná léčba dostatečný účinek, neboť část mykobakterií je uschována v kompartmentech jako granulomy, abscesy či kavity, jež jsou pro antituberkulotika velmi obtížně dostupné. Dá se říci, čím déle onemocnění probíhá bez léčby, tím více je takto sekvistrovaných a spících mykobakterií, jež pak jsou příčinou recidiv TB. Účinnost některých antituberkulotik (isoniazid, rifampicin a pyrazinamid) se snižuje, pokud jsou podávány spolu s potravou, což jednoznačně opodstatňuje podávání antituberkulotik v jedné ranní dávce nalačno (5, 6).

Režimy léčby závisejí na tom, zda se jedná o nové onemocnění, o recidivu TB, nebo

Tab. 1. Léky doporučené pro léčbu MDR-TB (upraveno podle 12)

Skupina	Lék	Zkratka
Skupina A: Pokud možno, mají být použity všechny tři	Levofloxacin <i>nebo</i> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquilin	Bdq
	Linezolid	Lzd
	Clofazimin	Cfz
Skupina B: Pokud možno, přidat oba léky	Cycloserin <i>nebo</i> Terizidon	Cs <i>nebo</i> Trd
Skupina C: Použít na doplnění léčebného režimu v případě, pokud nelze použít léky ze skupiny A a B	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamid	Z
	Imipenem-cilastatin <i>nebo</i> Meropenem	lpm-Cln Mpm
	Amikacin (<i>nebo</i> Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamid <i>nebo</i> Prothionamid	Eto Pto
	p-aminosalicylová kyselina	PAS

o onemocnění rezistentními kmeny mykobakterií. Novým pacientem je nemocný, který nebyl v minulosti léčen antituberkulotiky nebo který užíval antituberkulózní léčbu po dobu kratší než jeden měsíc bez ohledu na to, zda nález byl či nebyl bakteriologicky ověřen. Standardizovaný režim pro nové pacienty s TB spočívá v 2měsíčním denním podávání čtyřkombinace HRZE v iniciální fázi následované 4měsíčním denním podáváním dvojkombinace HR ve fázi pokračovací (5–7, 10).

Rezistence na isoniazid

U nemocných s rezistencí na isoniazid je léčebný výsledek horší než u nemocných se zachovanou citlivostí na isoniazid i v případě, že jim je po šest měsíců podáván rifampicin. Globálně dosahuje výskyt rezistence na isoniazid u nových pacientů 7,1 % (bez MDR-TB) a stejně velký podíl nových případů TB v mnoha oblastech světa provází špatného léčebného výsledku z důvodu primární rezistence na isoniazid. Nový doporučený režim pro nemocné s rezistencí na isoniazid a zachovalou citlivostí k rifampicinu je denní podávání rifampicinu, ethambutolu, pyrazinamidu a levofloxacinu po dobu 6 měsíců. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit citlivost k fluorochinolonům (2, 11).

Dříve léčení pacienti

Komplikovanější je situace v případě pacientů, kteří byli antituberkulotiky léčeni již dříve. Předchozí antituberkulózní léčba je silnou determinantou lékové rezistence a nemocní s předchozí léčbou tvoří významný podíl všech

globálně hlášených případů rezistence na antituberkulotika. Ze všech forem lékové rezistence je nejdůležitější identifikovat MDR-TB, protože léčba těchto nemocných základními antituberkulotiky není prakticky vůbec účinná, a navíc se dále násobí rezistence. Rychlá identifikace MDR-TB (molekulární testy na bázi PCRGeneXpert MTB/RIF) a zahájení léčby dle doporučení Světové zdravotnické organizace léky převážně druhé linie poskytuje lepší šanci na vyléčení a zabraňuje dalšímu šíření rezistence. Celosvětově je u dříve léčených prokázána MDR/RR-TB v 18 %, což je pětikrát více než u nových případů. V případě již léčeného pacienta se nově léčebný režim stanovuje na základě výsledků vyšetření citlivosti k antituberkulotikům, nemá se již používat režim standardizovaný s pětikombinací antituberkulotik se zahrnutím streptomycinu v iniciální fázi (2, 10). Při již prokázané MDR-TB pak volíme speciální režimy léčby bez isoniazidu a rifampicinu. Světová zdravotnická organizace v posledních letech opakovaně přeskupila léky k léčbě MDR-TB, nově doporučené režimy jsou již plně perorální, tj. bez použití aminoglykosidů (viz tabulka 1). Jednou z možností je podávání pětikombinace moxifloxacinu, bedaquilinu, linezolidu, cykloserinu a klofaziminu po dobu 6 měsíců následované podáváním trojkombinace moxifloxacinu, cykloserinu a klofaziminu po dobu 14 měsíců. Již se nedoporučuje podávání kanamycinu a kapreomycinu. V některých případech je nutná kromě medikamentózní léčby i léčba chirurgická vedoucí k odstranění perzistující kavery, a to zvláště v případě, jde-li o extenzivně nebo totálně rezistentní mykobakterie (6, 12, 13).

Léčba mimoplicní tuberkulózy

Mimoplicní TB tvoří asi 15 % všech hlášených případů TB. Pro léčbu mimoplicní TB se používají stejné režimy jako pro plicní TB. U tuberkulózní meningitidy se doporučuje adjuvantní podávání kortikoidů (10).

Chirurgická léčba hraje v terapii mimoplicní TB jen malou roli a je používána při řešení pozdních komplikací nemoci, jako je hydrocefalus, obstrukce močových cest, konstriktivní perikarditida a neurologické postižení u Pottovy choroby (spinální TB) (6).

Nová antituberkulotika

Průlomovým krokem v léčbě TB byl po dlouhých čtyřiceti letech objev a registrace nových antituberkulotik – bedaquilinu (přípravek schválen FDA v roce 2012) a delamanidu (přípravek schválen EMA v roce 2013). Bedaquilin i delamanid by měly být účinné jak u citlivých, tak i u multirezistentních a zřejmě omezeně u extenzivně rezistentních kmenů mykobakterií (7). Nevýhodou je vysoká cena těchto preparátů. Do konce roku 2017 hlásí použití bedaquilinu 68 a delamanidu 42 států a teritorií (2). Bedaquilin již byl použit v léčbě MDR-TB i v České republice.

Bedaquilin

Bedaquilin je diarylchinolonové antimykobakteriální agens. Je indikován u nemocných s MDR-TB starších 18 let, podává se vždy v kombinaci alespoň se čtyřmi dalšími antimikrobiálními přípravky určenými pro léčbu MDR-TB. Doporučená dávka bedaquilinu pro léčbu nemocných trpících MDR-TB je 400 mg denně p. o. po dobu dvou týdnů a pak 200 mg p. o. 3x týdně do 24. týdne. Bedaquilin prodlužuje QT interval, z tohoto důvodu musí být proveden elektrokardiogram před zahájením léčby, a pak ve 2., 12. a 24. týdnu léčby. Také musejí

být monitorovány plazmatické koncentrace draslíku, sodíku a hořčíku a jejich hodnoty případně normalizovány. Vzhledem k tomu, že bedaquilin je metabolizován prostřednictvím izoformy CYP3A4, je nevýhodné jej kombinovat v léčbě s rifampicinem, s rifabutinem nebo s rifapentinem, silnými induktory tohoto enzymu. Vzhledem k tomu, že bedaquilin je určen výhradně k léčbě MDR-TB, je současné podání s těmito léčivky krajně nepravděpodobné. Společné podání s inhibitory CYP3A4 zvyšuje systémovou expozici bedaquilinu, a tudíž i nežádoucí účinky, a proto by současné podávání s těmito léčivky nemělo trvat déle než 14 dní (www.ema.eu, 6).

Delamanid

Delamanid je stejně jako bedaquilin určen pro kombinovanou léčbu MDR-TB u dospělých pacientů, kde není možné jinak sestavit účinnou léčebnou kombinaci z důvodu rozsahu rezistence nebo tolerance léků. Doba podávání léku je 24 týdnů a při léčbě by měla být dodržena pravidla přímo kontrolované léčby. Doporučená denní dávka pro dospělého je 100 mg 2x denně perorálně.

Během léčby byla popsána rezistence na delamanid, zvláště v případě, kdy v kombinaci bylo málo léčiv se zachovanou citlivostí MDR-TB kmene mykobakterií. Malou účinnost prokázal delamanid v léčbě extenzivně rezistentních kmenů. Delamanid také prodlužuje interval QT, a to pomalu progresivně v prvních 6–10 týdnech léčby, proto je zde potřeba monitorace elektrokardiogramu jako při podávání bedaquilinu (www.ema.eu, 6).

Léčba latentní tuberkulózní infekce

U pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku rozvoje TB, je indikován screening la-

tentní tuberkulózní infekce. Jedná se o nemocné, kteří by měli podstoupit léčbu, při níž dochází k významnému oslabení imunity proti mykobakteriím. Jde především o léčbu zaměřenou proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa. Podstupují ji pacienti s některými revmatickými onemocněními a s idiopatickými střevními záněty. Ukazuje se však, že rovněž kandidáti na transplantaci kostní dřeně i solidních orgánů či lidé v chronickém dialyzačním léčení jsou ve významném riziku rozvoje TB. V ČR existují doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) pro screening, diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce u pacientů před biologickou léčbou i před transplantací solidních orgánů a krvetvorných buněk a doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení (6, 14–16).

Výsledky léčby

Poslední globální data (kohorta 2016, hodnocení léčby TB se provádí 1 rok po jejím zahájení) ukazují dosažení léčebného úspěchu u 82 % TB nemocných a u 55 % MDR/RR-TB nemocných (kohorta 2015, hodnocení léčby MDR/RR-TB se provádí 2 roky po jejím zahájení) (2). V České republice jsme léčebného úspěchu u kohorty 2016 dosáhli u 67 % TB nemocných, 17 % nemocných zemřelo na TB nebo z jiných příčin a ve zbylých 16 % šlo buď o pokračování léčby, přerušení léčby, selhání léčby, přestěhování nemocného či údaje nebyly k dispozici (4). Překážkou dosažení lepších léčebných výsledků je v České republice především značný podíl TB nemocných ve vyšších věkových kategoriích. Tito nemocní neztídká trpí závažnými komorbiditami, které neumožní dosáhnout vyléčení TB i přes její řádnou léčbu.

LITERATURA

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13(10): e1002152.
2. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018–2016 data.
4. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
5. ÚZIS ČR. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2017. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-respiracni-nemoci>,
6. Zatloukal P, Kos S, Vašáková M. Tuberkulóza dospělých, Standard léčebného plánu, aktualizace 2016. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
7. Vašáková M, Hricíková I, Kopecká E. Současný přístup k diagnostice a léčbě tuberkulózy. *Remedia* 2016; 26: 236–241.
8. Hricíková I, Žáčková P, Vašáková M. Tuberkulóza. In: Vašáková M, A. kol. *Moderní farmakoterapie v pneumologii*. Praha: Maxdorf, 1. vyd., 2013: 197–209.
9. Kingston W. Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *J Hist Med Allied Sci.* 2004; 59(3): 441–462.
10. ČPFS. Lidí s tuberkulózou mírně ubylo. Tisková zpráva. Praha 2018. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/stranka/1028/tiskove-zpravy/>
11. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
12. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
13. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB).
14. Stop TB Partnership. WHO's Rapid Communication on Treatment of Multidrug- and Rifampicin-Resistant Tuberculosis. Stop TB Partnership's Statement On Implications for TB Programmes. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18_061.asp.
15. Homolka J. Doporučení pro biologickou léčbu preparáty blokujícími účinek TNF alfa, aktualizace 2016. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
16. Polcová V, Vašáková M, Valentová-Bartáková L. Tuberkulóza a LTBI u pacientů před a po transplantaci solidních orgánů či hematopoetických kmenových buněk. (Doporučený postup diagnostiky a léčby). [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
17. Homolka J a členové Sekce pro TB při ČPFS. Doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní TB infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 2018; 78(1): 10–11.

Léčba CHOPN

Norbert Pauk

Klinika pneumologie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje léčitelný a preventabilní klinicky heterogenní syndrom s dominujícími plicními projevy a s různě vyjádřenými asociovanými komorbiditami. Článek se zabývá hlavně farmakologickou léčbou stabilní CHOPN dle současných doporučení GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) a platných doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti. Farmakoterapie CHOPN je založena především na inhalačních bronchodilatancích s dlouhodobým účinkem (LABD). Jedná se o skupinu inhalačních dlouhodobě (či ultradlouhodobě – U) působících anticholinergik (LAMA, event. U-LAMA) a inhalačních dlouhodobě působících β 2-agonistů (LABA, event. U-LABA) či jejich duální kombinace. Hledá se pozice inhalačních kortikosteroidů (IKS) v terapii CHOPN, v současnosti je doporučeno kortikosteroidy přidat k bronchodilatační léčbě v případě fenotypů častých exacerbací a u fenotypu překryvu CHOPN s astmatem (ACO). Podmínkou úspěšné léčby je eliminace vyvolávajících inhalačních rizik. Komplexní léčebný přístup k nemocným s CHOPN využívá kromě farmakologických postupů celou řadu nefarmakologických přístupů včetně plicní rehabilitace a řeší i terminální péči o tyto nemocné, včetně indikací domácí léčby kyslíkem a neinvazivní ventilace a indikace k transplantaci plic. Nefarmakologická léčba není v tomto článku podrobně diskutována.

Klíčová slova: CHOPN, LAMA, LABA, inhalační kortikosteroidy (IKS), duální bronchodilatační fixní kombinace (DBFK), triple kombinace.

COPD treatment

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a treatable, preventable and clinically heterogeneous syndrome which manifests with various lung symptoms and is associated with various comorbidities. This article deals mainly with the pharmacological treatment of stable COPD according to the current recommendations of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and the valid recommendations of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. Pharmacotherapy of COPD is primarily based on long-term inhaled bronchodilators (LABD). It is a group of long-term (or ultra-long-term) inhaled anticholinergics (LAMA or U-LAMA) and inhaled long-acting β 2-agonists (LABA, or U-LABA). The position of inhaled corticosteroid (ICS) in treatment of stable COPD is currently unsure, it is recommended that corticosteroids be added to bronchodilation therapy for phenotypes of frequent exacerbations and COPD – asthma overlap phenotype (ACO). Successful treatment can be reached only by the elimination of inhalation risk factors. The comprehensive treatment approach to COPD patients uses, in addition to pharmacological, a variety of non-pharmacological approaches including pulmonary rehabilitation. Terminal care including indications of home oxygen treatment, non-invasive ventilation and indication for lung transplantation needs to be addressed as well. Non-pharmacological treatment is not described in detail in this article

Key words: COPD, LAMA, LABA, inhaled corticosteroids (ICS), fixed-dosed bronchodilator therapy, triple combination therapy.

Úvod

CHOPN je časté onemocnění, ale přesné údaje o její celosvětové prevalenci nejsou k dispozici. Výskyt se různí v závislosti na geografické poloze, věku, pohlaví a kouření. Nemoc je

spojena s významnou mortalitou, v současné době je CHOPN celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí a očekává se, že v roce 2020 se posune na třetí místo (1). Ve stárnoucí populaci, která je trvale vystavována rizikovým faktorům

CHOPN, je vysoká pravděpodobnost, že celosvětové břímě CHOPN bude nadále vzrůstat (1). V České republice (ČR) činí dle posledních odhadů prevalence CHOPN v dospělé populaci 8 %, čísla ale předpokládáme podstatně vyšší.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D., norbert.pauk@bulovka.cz
Klinika pneumologie 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 00 Praha

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2018; 32(4): 15–20
Článek přijat redakcí: 13. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2018

Každoročně je v ČR hospitalizováno pro CHOPN přes 20 000 osob a ročně zemře asi 3 500 osob. CHOPN má nepochybně významné celospolečenské sociální a ekonomické dopady. CHOPN je nezávislým rizikovým faktorem karcinomu plic.

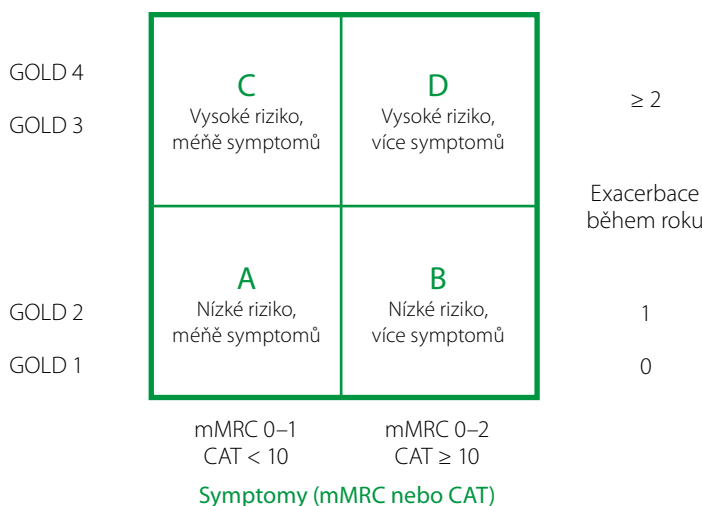
Léčba CHOPN se celosvětově řídí mezinárodním doporučením léčebné strategie GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (2). Tato Globální iniciativa vydala svoji první strategii již v roce 2001 a byla několikrát revidována. Velká změna přišla v roce 2011, kdy došlo ke změně klasifikace tíže do té doby založené čistě na parametru obstrukce FEV1 (objem vzduchu vydechnutý usilovným výdechem za první sekundu), který získáme měřením spirometrie. Tento parametr není dostatečným prediktorem stavu a prognózy onemocnění. Proto přicházejí na svět kategorie A, B, C, D. Do popředí se dostávají prognosticky důležitější faktory, a tím jsou symptomy a exacerbace. V roce 2015 se ve společném dokumentu GOLD a GINA (Globální iniciativa pro astma) (3) hovoří o překryvném syndromu CHOPN a bronchiálního astmatu (ACOS, Astma-COPD Overlap syndrom), od roku 2017 pouze ACO (Astma-COPD Overlap), poslední zásadní změnou je rok 2017, kdy GOLD upravuje definici CHOPN a inovuje klasifikaci ABCD, v terapii se objevuje strategie eskalace a de-eskalace léčby. V strategii GOLD se čím dál více objevují fenotypické projevy CHOPN, které jsou jasně zakotveny v našich doporučeních.

V léčbě CHOPN v souladu s dosavadní klinickou praxí, mezinárodními a našimi doporučeními mají vedoucí úlohu inhalačně podávaná bronchodilatancia. Inhalační bronchodilatancia dělíme na inhalační β_2 -agonisty (β_2 -agonist, BA) a inhalační anticholinergika (muscarine antagonist, MA). Podle délky účinku se dělí na látky s krátkodobým (short-acting, SA), s dlouhodobým (long-acting, LA) nebo s ultradlouhodobým (ultra-long-acting, U-LA) účinkem. Podle toho je také podáváme: SA 4–6x denně, LA 2x denně nebo u U-LA 1x denně. Takto vznikly již známé zkratky SABA, LABA, U-LABA, SAMA, LAMA a U-LAMA. Tonus dolních cest dýchacích je řízen sympatickým i parasympatickým nervovým systémem, které se vzájemně doplňují a vyvažují. Relaxace hladkých svalových buněk je dána jednak potlačením účinků acetylcholinu na přítomných muskarinových receptorech a jednak stimulací β_2 -adrenergických receptorů, spřaže-

Tab. 1. Přehled DBFK na trhu v ČR v roce 2018

Složení (dávka v μ g)	Farmakologická skupina	Inhalační systém
acilidinium/formoterol (340/12)	LAMA/LABA	Genuair
indacaterol/glykopyrronium (85/43)	U-LAMA/U-LABA	Breezhaler
umeclidinium/vilanterol (55/22)	U-LAMA/U-LABA	Ellipta
tiotropium/olodaterol (2,5/2,5)	U-LAMA/U-LABA	Respimat

Obr. 1. Individuální hodnocení CHOPN dle kategorií



CAT – COPD Assessment Test, test na ohodnocení CHOPN; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; GOLD – Globální strategie pro diagnózu, management a prevenci CHOPN; mMRC – Modified British Medical Research Council, modifikovaná škála dušnosti

ných s G-proteinem. Klidový tonus je zprostředkován parasympatickým nervovým systémem cestou nervus vagus, cholinergní receptory se přitom nacházejí hlavně ve velkých, méně malých dýchacích cestách, v buňkách glandulárních i epitelálních. Sympatická nervová vlákna jsou přítomna v submukózní tkáni a plicních cévách, ovlivňují činnost zánětlivých buněk a hladkých svalových buněk. Jejich cílená stimulace vyvolává bronchodilataci, na rozdíl od muskarinových receptorů je hustota β_2 -adrenergických receptorů větší v malých dýchacích cestách (na periférii). V roce 2004 pak bylo Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug Administration) pro terapeutické využití u nemocných s CHOPN schváleno tiotropium, jež se oproti do té doby dostupnému ipratropiu liší nejen poněkud odlišnou selektivitou vůči jednotlivým podtypům muskarinových receptorů, ale především výrazně delším trváním svého účinku. Díky těmto vlastnostem zaujalo tiotropium prakticky ve všech vyspělých zemích na celé desetiletí pevnou vedoucí pozici v léčebném schématu pro CHOPN. Situace se však začala pozvolna měnit v roce 2012, kdy FDA schválil další dlouhodobě působící antimuskarinikum (LAMA – long-

-acting antimuscarinic antagonist), aklidinium. Následovaly pak i další látky – umeclidinium a glykopyrronium s ultradlouhodobě působícím účinkem (U-LAMA).

Teprve v polovině 20. století byly vyvinuty první specificky působící β_2 -mimetika s cílem eliminovat, nebo alespoň výrazně omezit riziko nežádoucích účinků vyvolaných stimulací β_1 -adrenergických receptorů. Postupně se vyvíjely látky s dlouhodobým účinkem (LABA – long-acting β_2 -agonists) – salmeterol a formoterol. Později byl do klinické praxe zaveden indacaterol, lék s 24hodinovým účinkem, nejnověji jsou k dispozici vilanterol a olodaterol (tzv. U-LABA).

Kombinace LAMA/LABA představují racionální vyústění desítky let trvajících vývoje v léčbě CHOPN. Nejmodernějším přístupem léčby je podávání bronchodilancií s dlouhodobým či s ultradlouhodobým účinkem (LAMA, U-LAMA či LABA, U-LABA) ve vzájemné volné, lépe však v duální bronchodilatační fixní kombinaci (DBFK), jak naznačuje tabulka 1.

DBFK jsou k dispozici v různých inovativních inhalačních systémech (IS). Mechanismy účinku obou typů bronchodilancií se tedy vzájemně doplňují, a proto není překvapivý

MÉNĚ SYMPTOMŮ CHOPN VÍCE RADOSTI ZE ŽIVOTA¹

SPIOLTO[®]
RESPIMAT[®]
TIOTRIPIUM & OLODATEROL



Zkrácený souhrn údajů o léčivém přípravku Spiolto[®] Respimat[®]

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Název: Spiolto Respimat 2,5 mikrogramů/2,5 mikrogramů, roztok k inhalaci. **Léčivá látka:** Tiotropium 2,5 mikrogramu (jako tiotropil bromidum monohydrátum) a olodaterol 2,5 mikrogramu (jako olodaterol hydrochloridum) v jednom vstříku. 2 stříky tvoří jednu léčivou dávku. **Léková forma:** Roztok k inhalaci. **Indikace:** Udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění symptomů u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). **Dávkování:** 5 µg tiotropia a 5 µg olodaterolu podaná jako dva vstříky z inhalátoru Respimat 1x denně, ve stejnou denní dobu. **Zvláštní skupiny:** Starší pacienti, pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a pacienti s poruchou funkce ledvin mohou používat přípravek Spiolto Respimat v doporučené dávce. Neexistují žádné dostupné údaje o použití přípravku Spiolto Respimat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Existuje omezená zkušenost s použitím olodaterolu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Hypersenzitivita na atropin nebo jeho deriváty, např. ipratropium nebo oxitropium v anamnéze. **Zvláštní upozornění:** Spiolto Respimat se nesmí používat při astmatu, není indikováno k léčbě akutních záchvatů bronchospasmu. Může vyvolat paradoxní bronchospasmus. Opatrnost nutná u pacientů s glaukomelem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo obstrukcí hrdla močového měchýře. Pacienti musí být upozorněni, aby jim sprej nevnikl při aplikaci do očí. Sucho v ústech, které se vyskytuje při léčbě anticholinergiky, může být při dlouhodobé expozici spojeno se zubním kazem. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min), může být Spiolto Respimat podáván jen v případech, kdy očekávaný přínos léčby převyšuje její potenciální rizika. Beta-adrenergní agonisty s dlouhodobým účinkem je třeba podávat opatrně u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Beta-adrenergní agonisté mohou u některých pacientů vyvolat významnou hypokalemii. Inhalace vysokých dávek beta-adrenergních agonistů může vést ke zvýšení plazmatické glukózy. V případě plánované operace s použitím halogenových uhlovlíkových anestetik je nutná opatrnost. **Interakce:** Současné podávání s adrenergně působícími léky, deriváty xanthinu, steroidy, diuretiky, nešetřícími kalium, beta-adrenergními blokátory, inhibitory MAO, tricyklickými antidepresivy, léky prodlužujícími QTc interval, ketokonazolem, anticholinergiky. **Těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření se upřednostňuje nepodávat přípravek Spiolto Respimat během těhotenství. Klinické údaje o kojících ženách používajících tiotropium a/nebo olodaterol nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Mezi méně časté nežádoucí účinky patří závrať, nespavost, bolest hlavy, fibrilace, palpitace, tachykardie, hypertenze, kašel, zácpa. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím anticholinergním účinkem bylo sucho v ústech. Přehled nežádoucích účinků - viz úplný Souhrn údajů o přípravku. **Velikost balení:** 1 inhalátor Respimat a 1 zásobník, poskytující 60 stříků (30 léčivých dávek). **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační číslo:** 14/362/15-C. **Poslední revize textu:** 16. 2. 2017. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. 5. 2016. Před podáním přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku SPIRIVA[®] RESPIMAT[®]

Název: SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] 2,5 mikrogramu roztok k inhalaci. **Léčivá látka:** Tiotropium 2,5 µg na jeden střík (2 stříky tvoří jednu léčivou dávku). **Léková forma:** Roztok k inhalaci. **Indikace¹:** Udržovací bronchodilatační léčba ke zmírnění příznaků u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Přípravek Spiriva Respimat je indikován jako přidatná udržovací bronchodilatační léčba u pacientů ve věku 6 let a starších trpících těžkým astmatem, kteří v posledním roce zaznamenali jednu nebo více těžkých exacerbací astmatu. **Dávkování:** Doporučená dávka pro dospělé je 5 µg tiotropia podaná dvěma stříky z inhalátoru Respimat jednou denně ve stejnou denní dobu. **Zvláštní skupiny:** Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jaterních funkcí mohou užívat doporučené dávky. Nepodávat mladším 18 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na tiotropium-bromid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC nebo na atropin nebo jeho deriváty, např. ipratropium nebo oxitropium. **Zvláštní upozornění:** Nelze použít jako zahajovací léčbu akutních záchvatů bronchospasmu. Časné alergické reakce jsou možné. Přípravek Spiriva Respimat nemá být u pacientů s astmatem používán jako monoterapie (lék první linie). Opatrnost u pacientů s glaukomelem s úzkým úhlem, u pacientů s hyperplazií prostaty, obstrukcí hrdla močového měchýře, středně těžkým/těžkým postižením renálních funkcí (CKr ≤ 50 ml/min) - podrobnější informace - viz úplný Souhrn údajů o přípravku. Při inhalaci je nutné zabránit vniknutí tiotropia do očí. Možnost bronchospasmu způsobeného inhalací. Při dlouhodobé expozici možnost souvislosti sucha v ústech se zubním kazem. Nutno podávat s opatrností pacientům s nedávno prodělaným infarktem myokardu (před méně než 6 měsíci); u jakéhokoli nestabilního nebo život ohrožujícího srdečního arytmiu nebo srdečního arytmiu vyžadujícího intervenci nebo změnu farmakoterapie v průběhu posledního roku; při hospitalizaci pro srdeční selhání (NYHA třídy III nebo IV) během posledního roku. Přípravek Spiriva Respimat se nedoporučuje pacientům s cystickou fibrózou. **Interakce:** Současné podávání s beta2-mimetiky, methylxantiny, p. o. a inhalacími kortikosteroidy bez nežádoucích účinků. Podávání s jinými anticholinergiky se nedoporučuje. **Těhotenství a kojení:** Nepodávat, nepřevažuje-li očekávaný přínos možná rizika. **Nežádoucí účinky:** Časté - anticholinergní nežádoucí účinky, jako je sucho v ústech. Závažné nežádoucí účinky související s anticholinergním působením zahrnují glaukom, zácpu, střevní obstrukci včetně paralytického ileu a retenci moči. Přehled nežádoucích účinků - viz úplný Souhrn údajů o přípravku. **Velikost balení:** 1 inhalátor Respimat a 1 zásobník, poskytující 60 stříků (30 léčivých dávek). **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační číslo:** 14/666/07-C. **Poslední revize textu:** 9. 3. 2018. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. • Léčivý přípravek Spiriva[®] Respimat[®] není pro pediatrické pacienty trvale hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Soubor údajů o přípravku Spiolto[®] Respimat[®], 16. 2. 2017.

úspěch kombinace LAMA (U-LAMA)/LABA (U-LABA) v terapii symptomatické CHOPN. Prokazatelně výrazně zlepšují hodnoty plicních funkcí (včetně stupně hyperinflace), čímž je hlavně ovlivněna dušnost, tolerance námahy, pacienti mají lepší kvalitu života. Největší prospěch z této léčby mají aktivní lidé (nejvíce pocítí změnu k lepšímu). Prokázán je také účinek na významné snížení exacerbací.

Strategie léčby GOLD (2)

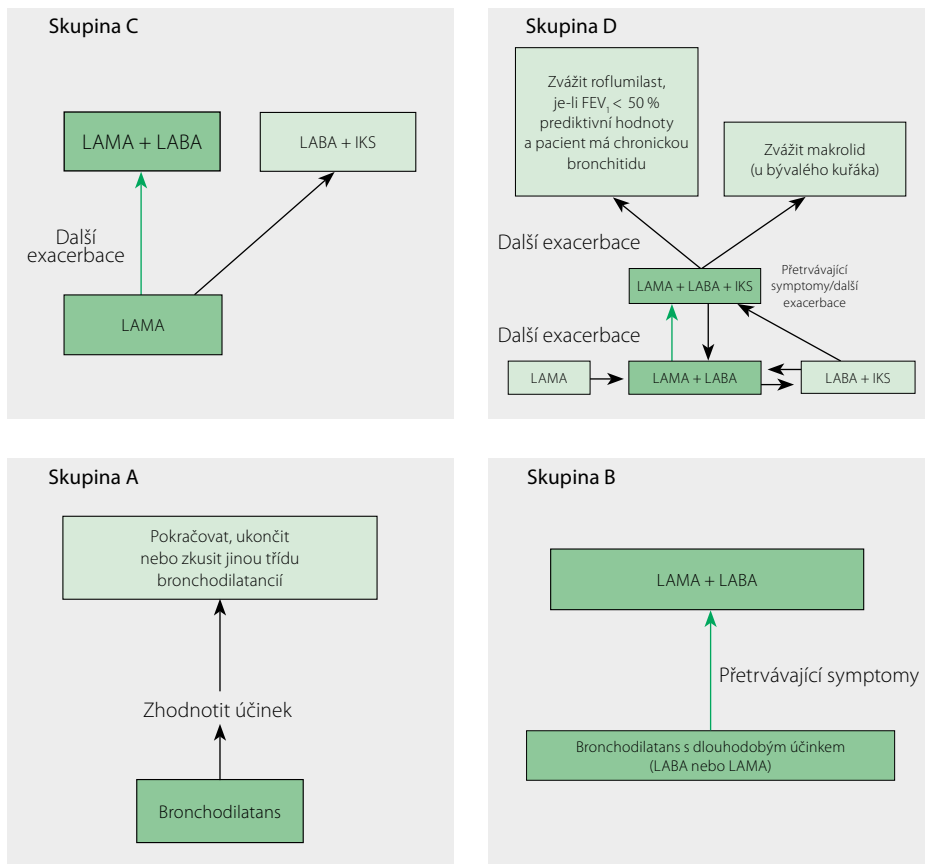
GOLD v minulých letech odstranil důležitost funkčního nálezu spirometrie pro farmakoterapeutické rozhodování. Kategorizace ABCD je nyní založena pouze na symptomech (hodnotíme hlavně dotazníkem CAT) a exacerbacích v předchozím roce (viz obrázek 1). V kategorii D je nyní možné uplatit step-up a step-down farmakoterapii. Preferovaným přístupem k léčbě je nyní podání LAMA, nebo kombinace LAMA/LABA (obrázek 2). Do popředí se dostala především duální fixní bronchodilatační terapie (DBFK). Užití inhalačních kortikosteroidů (IKS) v kombinaci s LABA je dle nové strategie GOLD 2017 určeno pro pacienty s fenotypem častých exacerbací. Tito nemocní jsou zařazeni do kategorie C a především do kategorie D, kam patří pacienti s výraznými symptomy. Kombinace IKS/LABA je ještě doporučena v léčbě pacientů se současným výskytem překryvu astmatu a CHOPN (ACO-asthma-COPD overlap). V porovnání s předchozí zvyklostí v užití IKS/LABA při léčbě CHOPN je v současnosti jejich aplikace rezervována pro uvedené dva fenotypy. Samotné užití IKS není doporučeno. V obrázku 2 je uvedeno i postavení roflumilastu a zvážení podání makrolidů ve skupině D. V léčbě CHOPN se stále více uplatňuje personalizovaná terapie (4), která je velmi akcentovaná v podobě fenotypů (5) v našich národních doporučeních (6).

Strategie léčby CHOPN v ČR (6)

V ČR vnímáme trochu jinak pohled na CHOPN, a to jako na nemoc značně heterogenní a fenotypově vyhraněnou. Cílem je poskytnout pacientovi maximálně individualizovanou léčbu cílenou na jeho konkrétní postižení. U nás máme v současnosti 6 fenotypů, které se mohou různě kombinovat (obrázek 3).

Komplexní léčba není otázkou pouze farmak, ale řady nefarmakologických přístupů. U nás doporučujeme léčbu rozdělit do čtyř

Obr. 2. Doporučená farmakoterapie dle GOLD 2017 podle kategorií A–D (2)



→ Preferovaná léčba

U pacientů s velkým rozdílem mezi předpokládanou úrovní symptomů a tíží omezení průtoků vzduchu je zapotřebí další zhodnocení

postupných kroků. První dva kroky jsou pro všechny pacienty s CHOPN identické. Prvním krokem je významně omezit rizikové inhalační expozice. Druhým krokem je paušální léčba pro všechny nemocné s CHOPN, která zahrnuje léčbu vlastní nemoci, ale i všech komorbidit (ischemickou chorobu srdeční, osteoporózu, kardiální selhávání, deprese, syndrom spánkové apnoe aj). Třetím krokem je pak zacílení na konkrétní specifické fenotypy CHOPN, pokud je určíme. Zdůrazňuji, že se mohou fenotypy kombinovat u jediného pacienta. Ve čtvrtém kroku je zahrnuta léčba respiračního selhávání a specifická péče o terminálně nemocné (6). Nyní si kroky více představíme.

1. krok – eliminace rizik

Hlavním klíčem k úspěchu v tomto kroku je především nezačínat a případně přestat kouřit cigarety, jen tak může být ovlivněn nepříznivý vývoj CHOPN. Je prokázáno, že intervence mají význam u pacientů s jakýmkoliv stadiem nemoci. Pokračování v rizikové expozici významně urychluje progresi nemoci. Léčba nikotinové

závislosti je možná pomocí cílené a hlavně opakované edukace. Efektivita se zvyšuje, je-li edukace opakovaná, častá a čím déle, tím lépe. Používáme i nikotinovou substituci (pastilky, žvýkačky, nikotinové ústní inhalátory a nosní spreje, náplasti, aj.) a psychofarmakoterapii s cílem ovlivnění abstinčních příznaků. Z farmak máme k dispozici bupropion a vareniklin. Nejlepších výsledků dosahují specializované ambulance pro léčbu závislých na tabáku, které sídlí na pneumologických klinikách a řadě pneumologických oddělení i oddělení dalších oborů.

2. krok – paušální léčba pro všechny nemocné s CHOPN

Paušální léčba je léčba indikovaná pro všechny symptomatické pacienty bez rozdílu jejich klinického fenotypu. Paušální léčba zahrnuje farmakologické i nefarmakologické postupy. Nedílnou součástí paušální léčby jsou farmakologické intervence zaměřené na klinicky důležité interní a psychické komorbidity. Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou inhalační bronchodilancia, která

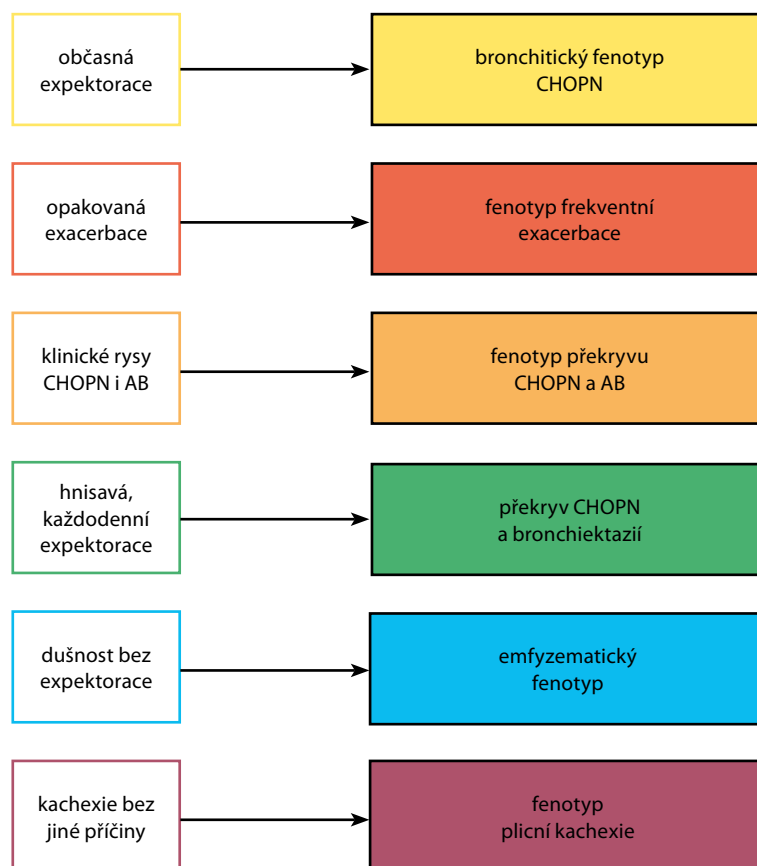
sníží příznaky, zvyšují toleranci zátěže a zlepšují kvalitu života. Většina z nich má také příznivý vliv na redukcí exacerbací. Ovlivnění deklinace plicních funkcí a zástava progresu nemoci či prodloužení života nebylo u těchto léčiv nezpochybnitelně prokázáno, ale je pravděpodobné. Téměř všechna bronchodilancia se aplikují v inhalační formě, výhodou je jejich kombinace, jak již bylo v úvodu o bronchodilanciích zmíněno. Je zapotřebí zdůraznit nezbytnost správného zvládnutí inhalační techniky a opakované kontroly a edukace (10). Do paušální léčby patří i nefarmakologické přístupy: plicní rehabilitace, edukace, léčebná rehabilitace, ergoterapie, nutriční a psychosociální pomoc. Fyzická aktivita, nejčastěji chůze, je jednoduchý prediktor prognózy. Výhodné je užití krokoměrů (optimální cíl pro zdravé osoby je 10 000–6000 kroků denně, pro nemocné s CHOPN je to méně). Všem nemocným doporučujeme očkování proti chřipce a pneumokokovi.

3. krok – fenotypicky cílená farmakoterapie

Přehled aktuální možné fenotypicky cílené léčby CHOPN uvádí obrázek 4.

Fenotypicky cílená léčba je možná v případě přesného určení fenotypu, což je možné hlavně u pokročilejší nemoci hlavně v kategoriích B a D. U pacientů se současnou přítomností bronchitického fenotypu spolu s fenotypem častých exacerbací v případě poklesu $FEV1 \leq 50\%$ n.h. se ukazuje jako vhodná perorální 1x denně podávaná medikace roflumilastem – selektivním inhibitorem fosfodiesterázy 4. Bronchitický a bronchiektatický fenotyp a časté exacerbace můžeme léčit i dlouhodobě podávanými mukolytiky a expektorancii. Používáme hlavně ty s antioxidačním působením, tj. N-acetylcystein (NAC) a hlavně erdosteín, který má antibakteriální účinky, používá se také v léčbě bakteriálních exacerbací CHOPN a zvyšuje účinnost řady antibiotik. Využívá se vyšších dávek (1200 mg N-acetylcysteinu či 600 mg erdosteínu denně). Diskutovanou otázkou je paušální dlouhodobé podávání antibiotik. Zatím nejsou důkazy velkých randomizovaných studií a také vyvolávají obavy mikrobiologů z nárůstu rezistencí. Terapie antibiotiky mohou přinášet úspěch u třech fenotypů – bronchitického, hlavně tam, kde jsou časté exacerbace, a dále u CHOPN

Obr. 3. Fenotypy CHOPN v ČR (6)



s bronchiektáziemi. Pozitivní data jsou z užití makrolidů, hlavně azitromycinu, méně u klaritromycinu. Některé práce ukazují na benefit moxifloxacinu.

Fenotyp emfyzematický – pacienti s heterogenním typem plicního emfyzému, který postihuje horní laloky plic, jsou indikováni k provedení plicní volum-redukující operace (LVRS). U pacientů, kteří nejsou schopni a/ nebo ochotni postoupit chirurgickou metodu léčby, nebo kde chirurgická metoda není možná, v případě postižení dolních laloků, bychom měli zvažovat indikaci bronchoskopických technik snižujících plicní hyperinflaci – tzv. EVR (endoskopická volumredukce) nebo BVR (bronchoskopická volumredukce). V současnosti je nejvíce dat pro využití intrabronchiálních chlopní, eventuálně metalických tělísek s tvarovou pamětí tzv. coilů. Substituční léčba alfa1-antitrypsinem (AAT) je indikována u nemocných s vrozeným nedostatkem enzymu v případě prokázaného emfyzému.

Fenotyp frekventních exacerbací – zde je indikováno podání tzv. klasické fixní kombinace (FK) inhalačního kortikosteroidu (IKS) plus LABA

či U-LABA v jednom inhalačním systému. Patří sem již zmíněná léčba roflumilastem, léčba mukoaktivními preparáty a antibiotika. Nově se ukazuje, že DBFK mají možný lepší potenciál než klasické FK, jak prokázala multicentrická randomizovaná studie FLAME (11), která přímo porovnávala účinky DBFK a klasické FK u symptomatických pacientů s častými exacerbacemi (kategorie B a D dle GOLD). Duální bronchodilatační fixní kombinace U-LAMA/U-LABA signifikantně více snižovala četnost exacerbací proti fixní kombinaci LABA/IKS a signifikantně prodloužila dobu do první exacerbace. Závěry této klíčové studie ukazují, že dosavadní preference IKS nemusí být optimální volbou pro všechny. Ukazuje se, že vodítkem pro podání IKS u exacerbačního typu CHOPN bude periferní eozinofilie.

Fenotyp přesahu CHOPN a astmatu (ACO) – představuje vzájemný přesah farmakoterapie astmatu a CHOPN (6–8). Nemocný je léčen IKS v kombinaci s LABA, resp. U-LABA, nebo IKS v kombinaci s LABA, resp. U-LABA, anebo trojkombinací IKS + LABA (U-LABA) + LABA (U-LAMA), resp. fixní kombinací (IKS + LABA, resp. U-LABA) + LABA (U-LAMA). Terapie **fixní trojkombinací** IKS s dlou-

hodobě působícími bronchodilatancií LAMA + LABA bude slibná a brzy v ČR dostupná (9).

4. krok – léčba respirační nedostatečnosti a péče o terminální CHOPN

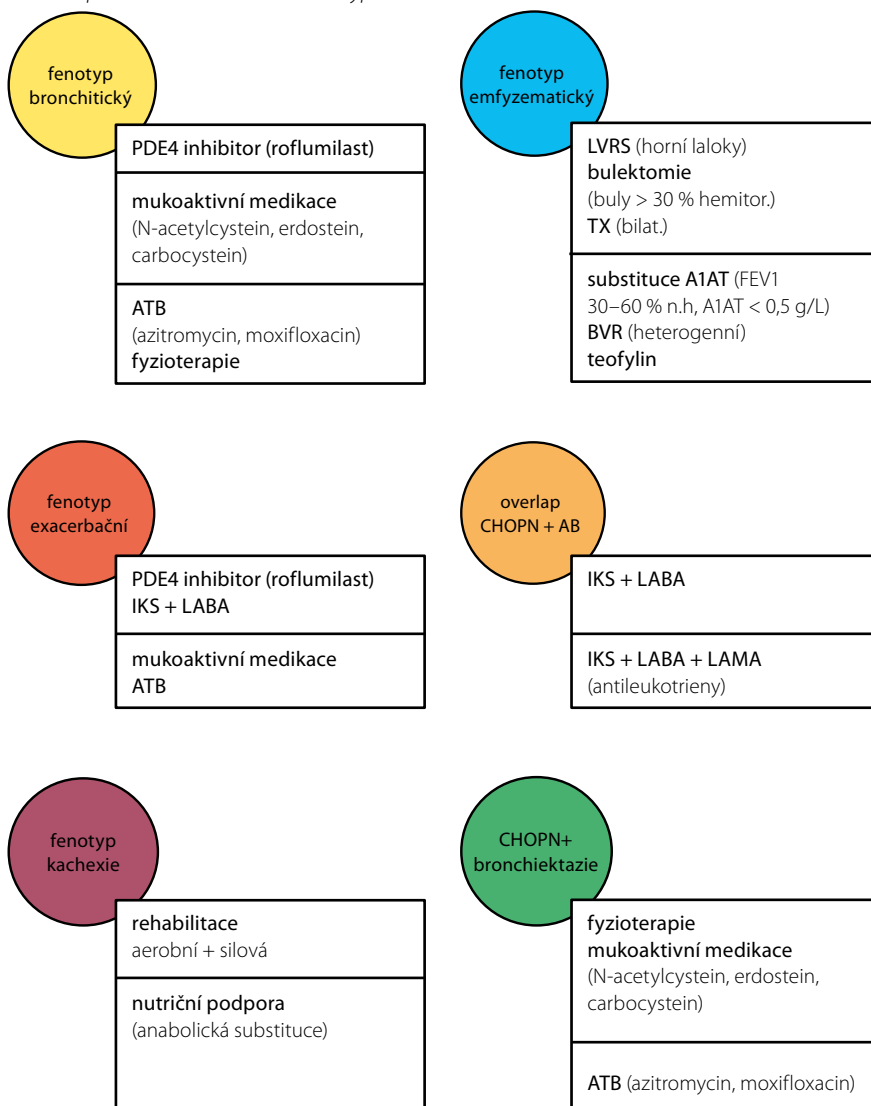
Sem řadíme kyslíkovou terapii, dlouhodobou domácí neinvazivní ventilační podporu (NIV) u pacientů se stabilní CHOPN s chronickým hyperkapnickým respiračním selháváním nejčastěji v kategorii 4/D. Další léčebnou metodou je transplantace plic.

Terminální fáze CHOPN – stanovení individuálních limitů další péče se provádí po konsenzuální domluvě všech zdravotníků pečujících o daného nemocného s následným souhlasem rodiny. V dokumentaci je také nutné zdůvodnit podávání opiátů v orální, transdermální či parenterální formě. Indikace pro opiáty je sedace, útlum anxiety, bolest například při frakturách páteře, nezvladatelné pocity dušnosti. Léčba nezvladatelné dušnosti může být podpořena inhalační léčbou furosemidem.

Závěr

Náležitá komplexní farmakologická léčba CHOPN je založena především na inhalační bronchodilatační léčbě často podávané v duální fixní kombinaci, která snižuje bronchiální obstrukci a hyperinflaci, významně ovlivňuje příznaky, redukuje exacerbace a zvyšuje kvalitu života. Monoterapie bronchodilatancií je určena hlavně pacientům, kteří nemají výrazné symptomy a exacerbace, a první volbou jsou zde hlavně LAMA. Triple kombinace je v současnosti rezervovaná a doporučovaná pacientům, kteří mají trvalý exacerbace i přes duální bronchodilatační terapii a i zde bychom měli zvažovat, kdy skupinu IKS přidat, brzy budou na trhu fixní triple kombinace. Vždy musíme mít na paměti benefit-riziko u kon-

Obr. 4. Doporučená léčba v ČR dle fenotypů



krétního nemocného pro podání IKS, vzhledem k nebezpečí rizika pneumonie. Ostatní léčiva podáváme u CHOPN individuálně dle fenotypu (roflumilast, mukoaktivní léčiva, antibiotika). Důsledně diagnostikujeme a léčíme všechny komorbidity. V léčbě CHOPN využíváme řadu nefarmakologických postupů, všem nemocným doporučujeme omezit a nejlépe odstranit všechna rizika, hlavně kouření cigaret, redukovat infekční exacerbace (očkování

chřipka, pneumokok), doporučujeme pohyb pro všechny a komplexní pulmonální rehabilitaci. Máme celou řadu nových endoskopických metod, chirurgických přístupů a indikací pro transplantaci plic. Doporučení nám také dávají návod, jak postupovat v případě pokročilých a terminálních fází nemoci.

Práce byla podpořena výzkumným projektem University Karlovy PROGRES Q28 – Onkologie.

LITERATURA

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3(11): e442.
- Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease. GOLD Report, Revised 2018. Dostupné z: www.goldcopd.org.
- GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
- Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax* 2014; 69: 857–864.

- Koblizek V, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE study. *Eur Respir J.* 2017; 11: 49(5).
- Koblížek V, et al. CHOPN – Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci, Maxdorf. 2016.
- Miravittles M, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J.* 2017; 1: 49(5).
- Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is ast-

- hma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 2016; 48: 664e73.
- Pauk N. Triple terapie u chronické obstrukční plicní nemoci *Acta Medicinæ* 2018; 6: 22–24.
- Kašák, V. Inhalační systémy v terapii astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. *Remedia*, 2014; 24: 315–320.
- Jadwiga A, Wedzicha MD, Donald Banerji MD, Kenneth R, et al. FLAME Investigators* Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD 2016; 15.

Polékové poškození plic

Vladimíra Lošťáková¹, Milan Kuna², Vítězslav Kolek¹, Filip Čtvrtlík³, Gabriela Vaculová²

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

²Oddělení klinické farmacie, Lékárna FN Olomouc

³Radiologická klinika FN Olomouc

Léčba různých typů nemocí může být spojena s řadou nežádoucích vedlejších účinků léčiv. Léčiv, které mohou způsobit onemocnění plic, stále přibývá. Je to dáno nejen vývojem nových léků, ale také využitím moderních diagnostických prostředků, které umožňují přesnější vyšetření. Základem diagnostiky polékového poškození je identifikace léku, který s určitou pravděpodobností mohl vyvolat plicní postižení. Najít jej mezi dalšími léky, které pacient užívá a zároveň odlišit polékové poškození od možné exacerbace stávajícího plicního onemocnění, je složité. Mezi nejčastější léčiva, která poškozuji plicní parenchym, patří např. amiodaron, cytostatika, imunosupresiva, antibiotika a léky užívané k biologické léčbě systémových onemocnění nebo nádorů. Polékové poškození plic může probíhat akutně nebo subakutně/chronicky. Je zpravidla reverzibilní po vysazení kauzálního léčiva nebo při včasné zahájení terapie. Potíže se neliší od jiných plicních nemocí (kašel, někdy s vykašláváním krve, dechové potíže, dušnost a bolesti na hrudníku). Klinické formy ani radiologické nebo patologické změny, které by svědčily pro specifický fenotyp polékového poškození, nejsou známy. Nejčastěji je patrné postižení intersticia s různými fenotypy intersticiálních plicních procesů (IPP). Polékové postižení plic však může vést i k onemocnění dýchacích cest nebo pleury. Seznam léčiv, které představují riziko plicního onemocnění, je přehledně uveden na www.pneumotox.com.

Klíčová slova: polékové poškození plic, mechanismus účinku léčiv, rizikové faktory, diagnostika, fenotypy intersticiálního plicního postižení.

Drug-induced lung injury

The treatment of various types of diseases can be associated with a number of adverse side effects of drugs. Drugs that can cause lung disease are constantly on the increase. This is due to not only the development of new drugs, but also the use of modern diagnostic means allowing more accurate investigation. The mainstay of diagnosing drug-induced injury is the identification of a drug that, with certain probability, could have induced lung injury. To identify it among other drugs that a patient is taking as well as to distinguish drug-induced injury from a possible exacerbation of an existing lung disease is difficult. The most common drugs that cause injury to the lung parenchyma include amiodarone, cytostatic drugs, immunosuppressants, antibiotics, and those used for biological therapy of systemic diseases or tumours. Drug-induced lung injury may follow an acute or subacute/chronic course. It is usually reversible after withdrawal of the causal drug or with timely initiation of treatment. The complaints do not differ from those in other lung diseases (cough, sometimes with coughing up of blood; breathing difficulties; shortness of breath; and chest pain). Neither clinical types nor radiological or pathological changes suggestive of a specific phenotype of drug-induced injury are known. Most commonly, there is apparent interstitial involvement with various phenotypes of interstitial pulmonary processes (IPP). However, drug-induced lung injury may even lead to airway or pleural disease. A list of drugs that represent a risk of lung disease is available at www.pneumotox.com.

Key words: drug-induced lung injury, mechanism of drug action, risk factors, diagnosis, phenotypes of interstitial lung disorder.

Úvod

Současná léčba různých typů nemocí je spojena s řadou nežádoucích vedlejších účin-

ků léčiv. Existuje více než 1000 léčiv a chemických látek, které mohou způsobit onemocnění plicního parenchymu, pohrudnice a dýchacích

cest. Počet plicních nemocí v souvislosti s užíváním léčiv narůstá. Je to dáno především vývojem nových léčiv, ale také využitím nových

a více specifických laboratorních i zobrazovacích metod. Diagnostika polékové poškození plic je poměrně složitá. Spočívá v identifikaci léku, který s určitou pravděpodobností mohl vyvolat plicní poškození a zároveň odlišení polékové poškození od možné exacerbace stávajícího plicního onemocnění. Diagnostiku navíc stěžuje fakt, když pacient současně užívá více léků. Zásadními léčivy, které poškozují plicní parenchym, jsou např. amiodaron, cytostatika, imunosupresiva, antibiotika a léčiva užívaná k biologické léčbě systémových onemocnění nebo nádorů. Polékové poškození plic může probíhat akutně nebo subakutně/chronicky. Je zpravidla reverzibilní po vysazení kauzálního léku nebo při včasné zahájení terapie. Potíže jsou podobné jako u všech dalších plicních nemocí (kašel, někdy s vykašláváním krve, dechové potíže, dušnost a bolesti na hrudníku). Klinické formy ani radiologické nebo patologické změny, které by svědčily pro jasný fenotyp polékové poškození, nejsou známy. Nejčastěji je patrné poškození intersticia s různými fenotypy intersticiálních plicních procesů (IPP). Polékové poškození plic však může vést i k onemocnění průdušek se vznikem bronchospasmu nebo bronchiolitidy, vyvolat onemocnění pleury nebo indukovat např. lupus erythematoses. Seznam léčiv, které představují riziko plicního onemocnění, je přehledně uveden na www.pneumotox.com.

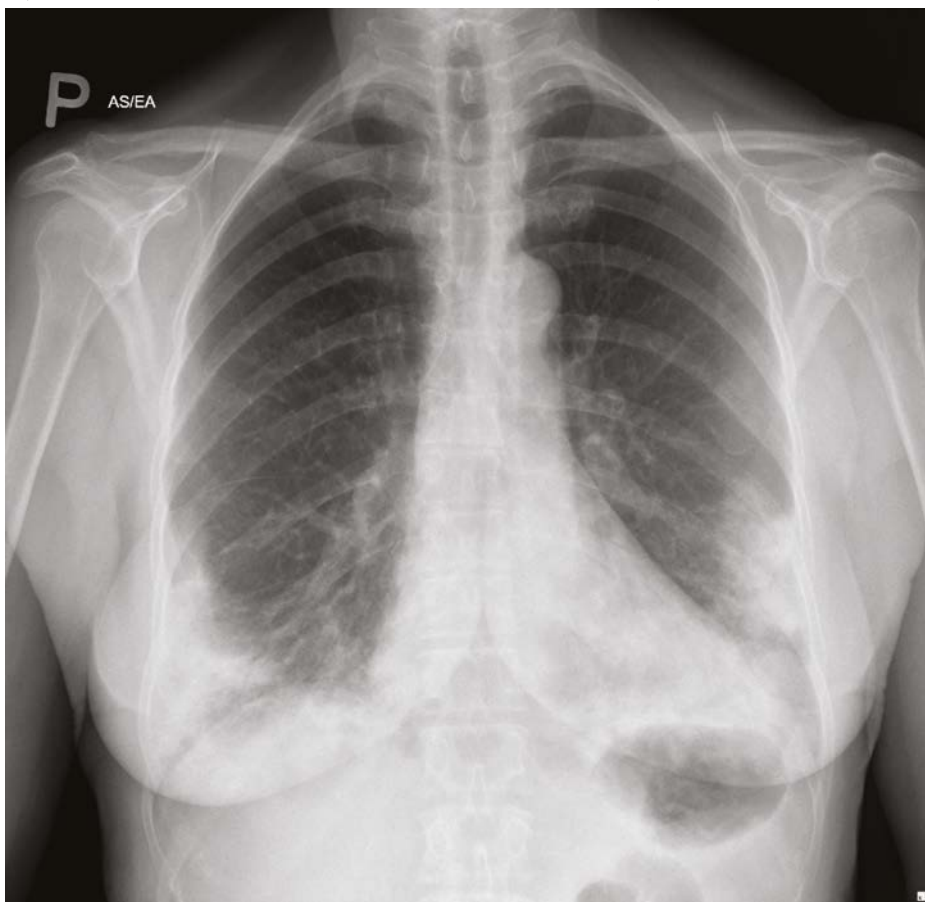
Definice

Poškození plic vyvolané léky je definováno jako poškození plicního parenchymu, bronchů, plicních cév a pleury, které vzniká v důsledku užívání léků, rostlinných léčivých přípravků, doplňků stravy a ilegálních omamných látek. Je známo přibližně 1 000 léčiv, které mohou vyvolat poškození plic.

Jakákoliv nežádoucí odezva u pacienta, nebo subjektu, kterému byl podán farmaceutický přípravek, se označuje jako nežádoucí účinek (12). Definice nežádoucích účinků je zakotvena v zákoně č. 378/2007 Sb. a ve změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Nežádoucím účinkem léčivého přípravku se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Nežádoucí účinky léčivých přípravků se rozlišují zejména na:

- **závažné nežádoucí účinky**, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hos-

Obr. 1. Skiagram hrudníku v zadopřední projekci u pacientky s amiodaronovou plící. V plicním parenchymu oboustranně více vlevo s maximem dorzobazálně jsou patrná splývající zastínění



pitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (§3 odst. 4 písm. a).

- **neočekávané nežádoucí účinky**, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (§3 odst. 4 písm. b) (20).

Manifestace a průběh

Latence mezi délkou podávání léčiva a projevem poškození plicní tkáně je velmi variabilní. Může nastat během několika minut (např. u vzniku plicního edému po podání hydrochlorothiazidu) až několika let (např. rozvoj amiodaronem indukované intersticiální pneumonie), nejčastěji však v řádu týdnů až měsíců. Klinický projev se liší podle toho, zda polékové poškození plic

vzniká akutně nebo chronicky. Akutní polékové poškození se rozvíjí např. v podobě difúzního alveolárního poškození s/bez nekardiálního plicního edému, buněčné nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP), granulomatózní infiltrativní intersticiální pneumonie nebo obrazem akutní eosinofilní pneumonie, zatímco chronické polékové poškození představuje nejčastěji fibrózní typ nespecifické intersticiální pneumonie, obvyklé intersticiální pneumonie, organizující se pneumonie, deskvamativní intersticiální pneumonie nebo léky indukované sarkoidózy nebo vaskulitidy (12).

Mechanismus vzniku a rizikové faktory polékové poškození plicního postižení

Většina patogenetických mechanismů, kterými dochází k poškození plicní tkáně, není známa, nicméně již bylo popsáno několik mechanismů:

- Nejčastěji se rozvíjí působením reaktivních kyslíkových radikálů mezi plicními buňkami. Příkladem je poškození plic chemoterapeutiky, nejčastěji nitrofurantoinem. Poškození

Obr. 2. Skiagram hrudníku v bočné projekci u pacientky s amiodaronovou plící. V plicním parenchymu jsou patrná splývající zastínění s maximem dorzobazálně



buňek vede k rozvoji zánětlivé reakce se vznikem fibrózy. Působení volných kyslíkových radikálů omezují antioxidanty.

- Přímý cytotoxický vliv na epitelální buňky dýchacích cest včetně alveolů, endotel alveolárních kapilár. Působí tak například bleomycin stimulací fibroblastů.
- Hromadění fosfolipidů v alveolárních makrofágích a buňkách II. typu. Dochází k infiltraci alveolárních makrofágů, které obsahují lamelární inkluze složené z fosfolipidů. Zvětšuje se jak objem postižených buněk, tak i jejich počet.
- Lékové postižení plic může vzniknout i na imunologickém podkladě. Léčivo může

aktivovat buňky imunitního systému jako haptenu nebo imitaci antigenu. Může se rozvinout léky indukovaný systémový lupus erythematosus (SLE) s tvorbou antinukleárních protilátek, většinou bez klinických příznaků. U léky indukovaného SLE se tvoří protilátky především proti histonům.

Tyto mechanismy jsou ovlivněny mnoha rizikovými faktory organismu i zevního prostředí, zejména pak genetickou výbavou geny regulujícími metabolismus a imunitní reakce, věkem (nad 60 let), základní patologií plicní tkáně (plicní fibróza, zánětlivé plicní procesy, chirurgické zákroky, inhalace kyslíku, radiote-

rapie), poškozením ledvin a interakcí s doprovodnými léčivy (12, 18).

Často je problematické rozlišení mezi polékovým poškozením a exacerbací základního onemocnění, navíc klinický typ onemocnění není charakteristický pro konkrétní léčivo. Jedno léčivo může způsobit více klinických projevů poškození a jeden klinický projev může být způsoben více léčivy.

Epidemiologie

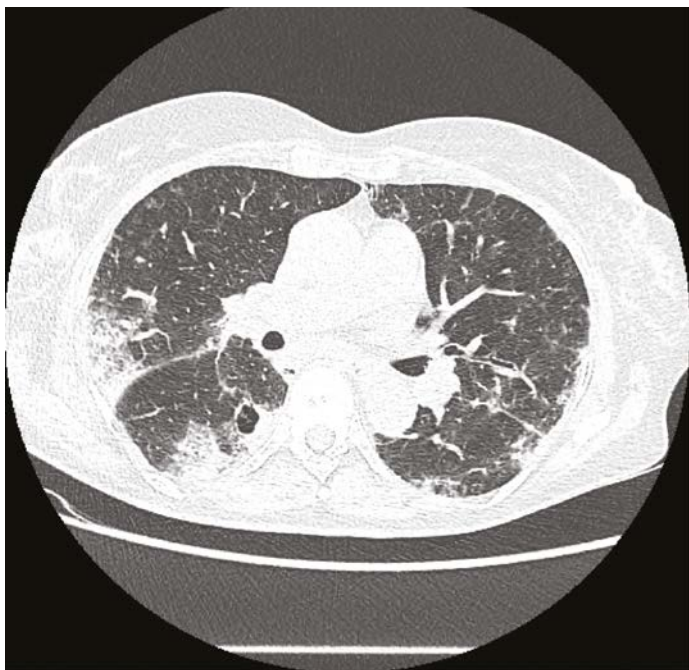
Údaje o incidenci polékového plicního postižení nejsou přesně známy. Vyskytují se zhruba mezi 4,1 a 12,4 případy/milion/rok. V případě IPP představují 3 až 5 %. Incidence i prevalence se liší u různých skupin léčiv. Některá léčiva mohou v určitých skupinách subjektů vyvolat polékové postižení plic až ve 40 % případů. Zvýšené riziko je u kuřáků a pacientů s onemocněním plic. Může záviset na věku, dávce podaného léčiva nebo aplikaci několika léčiv s podobným účinkem současně. Nejčastěji udávanými jsou cytostatika, antirevmatika, amiodaron a antibiotika. Léčiva působí řadou různých mechanismů účinku na plicní tkáň a imunitní systém, proto mohou způsobit jakýkoliv fenotyp postižení, který se vyskytuje u všech IPP. Žádný typický radiologicko-patologický vzorec pro polékové poškození plic zjištěn nebyl. Nicméně závažnost polékového postižení odpovídá fenotypu IPP. V některých studiích byla zaznamenána míra úmrtnosti nad 50 %.

Stanovení diagnózy

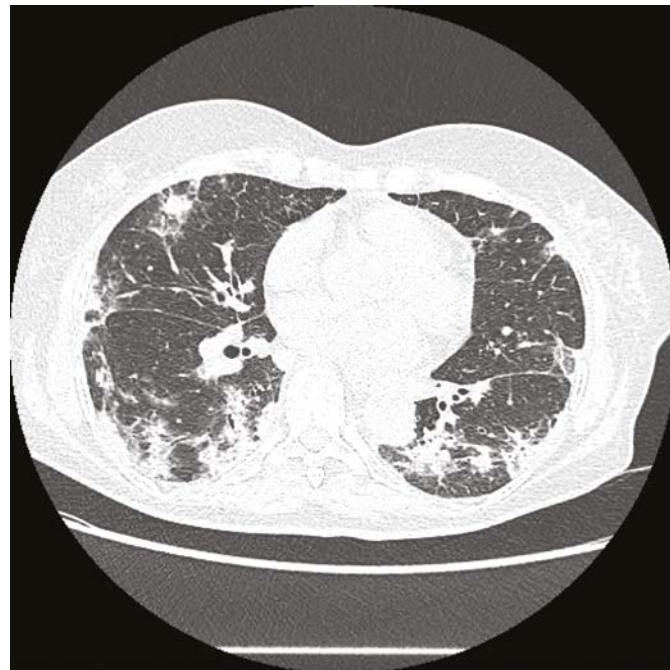
Stanovení diagnózy polékového postižení zahrnuje širokou diferenciálně-diagnostickou rozvahu. Důležitým údajem je známá expozice danému léku, doba jeho užívání a radiologicko-patologický vzorec postižení plic a především vyloučení jiného plicního procesu. Pro polékové poškození plic může svědčit i zmírnění nebo dokonce vymizení příznaků a ústup radiologických změn.

Klinický obraz polékového poškození plic odpovídá především fenotypu plicního postižení. Pomocí klinických nálezů a celé řady pomocných vyšetřovacích metod je důležité vyloučit onemocnění, jejichž projevy jsou podobné polékovému poškození plic. Příznaky jako jsou kašel, dušnost, bolesti na hrudníku provází většinu onemocnění plic a pleury, ale mohou být

Obr. 3. HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla



Obr. 4. HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla



známkami jiného onemocnění (srdeční selhávání, renální insuficience) a velmi často projevem infekcí, které jsou způsobené atypickými patogeny (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* nebo *Legionella*), mykobakteriemi nebo plísňovými organismy.

V rámci **vyšetření anamnézy** pacienta je nutné zjistit souvislosti mezi příznaky onemocnění a užíváním léku (doba užívání léku, dávkování, změna chronických příznaků při užívání léku, změny v symptomech po vysazení léku). V případě akutního respiračního selhání je nutné včas rozpoznat souvislost s možnou odpovědí na léky.

Fyzikální vyšetření je důležité pro stanovení diagnózy polékového poškození. Součástí je vyšetření vitálních funkcí, saturace kyslíku v krvi, zjištění slizničních a kožních změn, vyšetření periferních uzlin a podrobné vyšetření hrudníku především poslechem a poklepem, kdy mohou být přítomny vedlejší dýchací fenomény nejčastěji chrůpky, pískoty nebo krepitus a změny v poklepu diferencí.

Diagnostický postup při vyšetření polékového poškození plic

V diagnostice onemocnění je kromě **anamnézy a klinického vyšetření** nutná celá řada vyšetřovacích postupů, včetně laboratorní analýzy, zobrazovacích metod, funkčního vyšetření plic aj.

Laboratorní vyšetření

K vyloučení nespecifické zánětlivé odpovědi nebo alergické reakce je důležité vyšetření sedimentace erytrocytů, krevního obrazu, biochemie včetně CRP, laktátdehydrogenázy (LD) a dalších specifických hodnot. Alergická reakce může způsobit zvýšení počtu eosinofilů v diferenciálním rozpočtu periferní krve. Vyšetřením krevních plynů můžeme prokázat hypoxemickou respirační insuficienci.

Zobrazovací metody

Radiologický náález bývá různorodý. Před podáním léku, u kterého předpokládáme možný vznik polékového poškození plic (např. amiodaron), je vhodné doplnit alespoň skiagram hrudníku. Pro polékové poškození může svědčit náález lokalizovaného plicního zastínění, výpotku, pneumotoraxu nebo zvětšených uzlin v mediastinu. Nejčastějším nálezem jsou změny odpovídající intersticiálnímu plicnímu poškození nebo difuznímu alveolárnímu poškození (DAD). Tyto změny se přesněji zobrazí pomocí HRCT plic. Již existující intersticiální plicní poškození plic s fibrózou se snížením plicních funkcí v anamnéze je jedním z rizikových faktorů vzniku polékového poškození. Příklad polékového plicního poškození u pacientky s amiodaronovou plicí ukazují obrázky 1 a 2 (skiagram hrudníku v zadopřední a boční projekci) a 3 až 6 (HRCT plic).

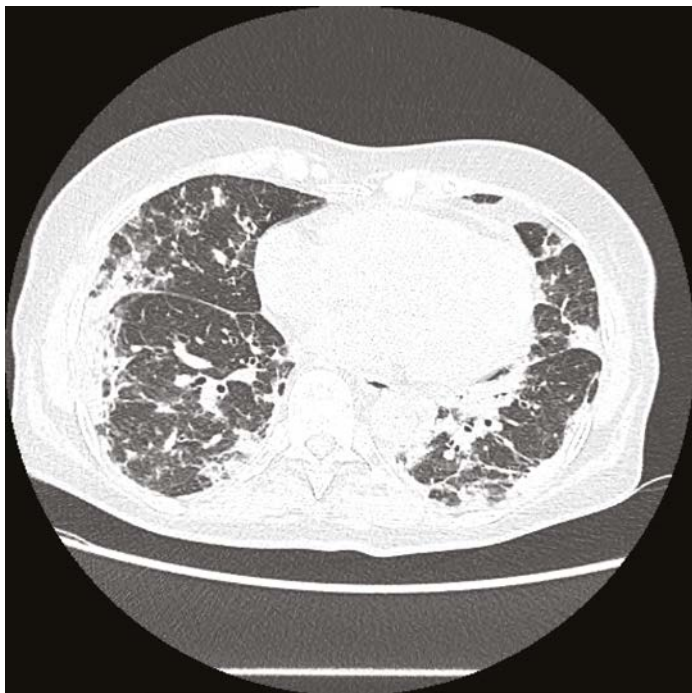
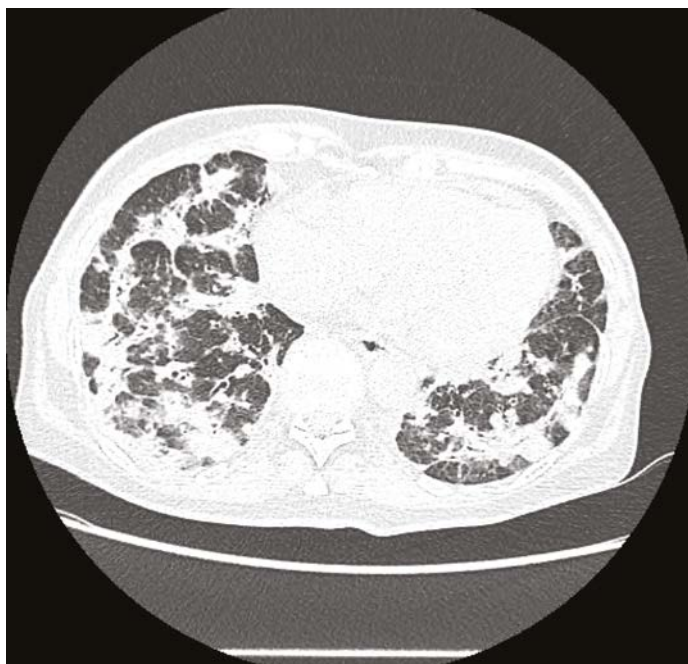
Funkční vyšetření plic prokáže nejčastěji restriktivní ventilační poruchu a snížení plicní difuze.

Bronchoalveolární laváž (BAL) s vy-

šetřením bronchoalveolární tekutiny (BALTe) nemůže přímo stanovit definitivní diagnózu polékového poškození plic. Má však klíčovou roli v diferenciální diagnostice IPP, kde v několika případech může přispět k určení diagnózy IPP bez histologické verifikace (např. plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, plicní alveolární proteinóza, malignity nebo syndromy s difúzní alveolární hemoragií). Výsledky získané z BAL mohou predikovat histopatologický náález. Důležitou součástí je mikrobiologické vyšetření tekutiny na bakteriologii, mykologii, průkaz *M. tuberculosis* (kultivace, mikroskopie, PCR) a vyloučení oportunních infekcí.

Při podezření na polékové poškození plic je cytologické vyšetření BALTe přínosné. Podle výsledků je možné klasifikovat polékové plicní poškození do několika typů.

Nejčastějším typem je **celulární pneumonie**, která odpovídá klinickému typu hypersenzitivní pneumonie, stanoveného na základě klinických radiologických a histopatologických náálezů. Tato forma je charakterizována zvýšeným počtem lymfocytů, jejichž procentuální zastoupení v diferenciálním rozpočtu buněk dosahuje až > 50 %. Tzv. lymfocytární alveolitida (procentuální zastoupení lymfocytů nad 15 % v diferenciálním rozpočtu) bývá přítomna např. po užívání methotrexátu, cyclofosfamidu, azathioprinu, bleomycinu, vincristinu,

Obr. 5. HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla bazálně přecházející v konsolidace**Obr. 6.** HRCT plic prokazuje oboustranně skvrnitě až splývající opacity mléčného skla, které v oblasti bazálních partií přecházející v konsolidace. Nález nejspíše odpovídá fenotypu organizující se pneumonie

nitrofurantoinu, minocyklinu, solí zlata, sulfasalazinu, amiodaronu, acebutolu, atenololu, propanololu, flecainidu, diphenylhydantoinu nebo nilutamidu. Při flow-cytometrickém vyšetření subpopulací T lymfocytů bývá poměr CD4+/CD8+ lymfocytů u polékového postižení zpravidla snížený. Tento poměr se vyskytuje např. po azathioprinu, vincristinu, solích zlata, amiodaronu, acebutolu, atenololu, propanololu, flecainidu, nilutamidu a minocyklinu. Výjimkou je methotrexát, kde je popisován normální nebo lehce zvýšený poměr.

Procento neutrofilů bývá někdy zvýšené. Zvýšený počet neutrofilů může korelovat s tíží onemocnění, někdy je zvýšené i procentuální zastoupení eosinofilů.

V případě **eosinofilní pneumonie** v diferenciálním rozpočtu BALTe zpravidla vidíme zvýšený počet eosinofilů. Hodnota eosinofilů nad 25 % je považována za signifikantní, absence eosinofilů diagnózu EP spíše vylučuje. U některých hodnocených subjektů bývá přítomen i různý stupeň lymfocytózy nebo zvýšení neutrofilů. Tyto nálezy nejsou ale specifické.

Diferenciální rozpočet buněk bývá u **organizující se pneumonie** značně variabilní. Je možné pozorovat zvýšení všech buněčných typů, nejvíce lymfocytů, méně neutrofilů, eosinofilů a mastocytů. Bývají přítomny pěnivité

Tab. 1. Jednotlivé typy alveolitidy v BALTe u polékového plicního postižení v závislosti na typu léku (12)

Zvýšení lymfocytů	Zvýšení neutrofilů	Zvýšení eosinofilů	DAH
Methotrexát Cyclofosfamid Azathioprin Bleomycin Vincristin Nitrofurantoin Minocyklin Soli zlata Sulfasalazin Amiodaron Acebutol Atenolol Propanolol Flecainid Diphenylhydantoin Nilutamid	Bleomycin Busulfan Minocyclin Amiodaron	Bleomycin Nitrofurantoin Cotrimoxazol Penicilin Sulfasalazin Minocyklin L-tryptophan	D-penicilamin Amphotericin-B Cytostatika

makrofágy a příležitostně i plazmatické buňky. Převažují CD8+T lymfocyty, poměr CD4/CD8 T lymfocytům tedy snížený. Zvýšení lymfocytů je patrné oproti idiopatické plicní fibróze (IPF). Při srovnání s EP je zastoupení eosinofilů nižší.

Při **cytotoxické reakci**, která je nejčastěji navozena cytotoxickými léky a odpovídá histologickému fenotypu DAD, bývá přítomno obrovské množství neutrofilů.

Difúzní alveolární hemoragie (DAH) se může se projevit makroskopicky při krvavém zbarvení tekutiny nebo okultně přítomností siderofágů (makrofágů s rezavě hnědými granuly hemosiderinu). Amiodaronová toxicita se projeví nálezem typických makrofágů, které obsahují pěnivou

cytoplazmu, která je schopna akumulovat fosfolipidy (povrchově aktivní látky). Nález však není zcela specifický, podobné makrofágy je možné vidět u pacientů bez polékového **poškození amiodaronem**. Asi 80 % pacientů s amiodaronovou plicí má zvýšený počet lymfocytů (lymfocytární alveolitidu) s převažujícími CD8+T lymfocyty. Tento nález je při podezření na poškození amiodaronem důležitým ukazatelem. Poměr CD4/CD8 je tedy snížený na rozdíl od intersticiálních změn při revmatickém postižení, kdy je tento index zvýšený. U některých pacientů může být přítomna i neutrofilní alveolitida. Jednotlivé typy alveolitidy v BALTe u polékového plicního postižení v závislosti na typu léku ukazuje tabulka 1.

Histopatologické vyšetření je možné přímým odběrem vzorku při bronchoskopii nejčastěji pomocí kryobiopsie nebo chirurgického odběru vzorků. Histopatologický obraz je různorodý. U akutního polékového poškození je to nejčastěji obraz DAD, DAH, NSIP, granulomatózního zánětu, akutní eosinofilní pneumonie, DAD a OP. U subakutního a chronického poškození je častý obraz NSIP, plicních infiltrátů, Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP), léky indukované granulomatózy nebo vaskulitidy. Nejčastější histologické nálezy jsou podrobně popsány v tabulce 2.

Klinické projevy a jejich charakteristika

Pro polékové plicní poškození nejsou charakteristické specifické klinické nálezy. Podobně jako u ostatních respiračních onemocnění jsou poléková plicní poškození diagnostikována na základě klinického vyšetření, zobrazovacích metod a histologických nálezů, které jsou obdobné jako u jiných intersticiálních plicních procesů (IPP). Tabulka 2 uvádí hlavní oblasti poškození, typy klinických onemocnění a odpovídající histologickou diagnózu.

Intersticiální pneumonie

Je nejčastějším typem polékového plicního poškození. Poléková intersticiální pneumonie by měla být odlišena od jiných difuzních plicních procesů, jako např. idiopatické intersticiální pneumonie, poškození plic u systémových nemocí, akutní a chronické formy hypersenzitivní pneumonie, eosinofilní pneumonie, akutního poškození plic (ALI) / syndromu akutní dechové tísně (ARDS) a pneumocystové pneumonie (PCP). Je obtížné určit, zda nový nález zjištěný radiologickým vyšetřením je výsledkem primární nemoci nebo může být v rámci polékového poškození. Nově byla popsána intersticiální pneumonie také po NOAC: dabigatranu a apixabanu (11, 23, 26). Typy polékové intersticiální pneumonie v závislosti na typu léku ukazuje tabulka 3.

Plicní edém

Akutním projevem nežádoucích účinků léků je akutní poškození plic (ALI) s možným rozvojem ARDS. Dále existuje celá řada léčiv, která vede ke vzniku nekardiálního plicního edému, jako jsou cytostatika, imunosupresiva, antitumotika aj. (např. vznikem uremické plíce při selhání ledvin). Pokud však má léčivo přímo vliv na kardiovaskulární systém a výsledkem je snížení funkce levé komory, vzniká kardiální plicní edém.

Tab. 2. Hlavní klinické a histologické syndromy polékových intersticiálních plicních procesů (IPP)

Oblast poškození	Klinický typ onemocnění	Histologická diagnóza
Oblast alveolů a intersticia	Akutní poškození plic (ALI) s/bez Syndromu akutní dechové tísně (ARDS)/	Difuzní alveolární poškození (DAD)
	Idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) Akutní intersticiální pneumonie (AIP) Idiopatická plicní fibróza (IPF)	Difuzní alveolární poškození (DAD) Obraz obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)
	Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP) Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP) Kryptogenní organizující se pneumonie (COP) Lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP)	Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP) Organizující se pneumonie (OP) Lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP)
	Eosinofilní pneumonie (EP)	Eosinofilní pneumonie (EP)
	Hypersenzitivní pneumonie (HP)	Hypersenzitivní pneumonie (HP)
	Plicní granulomatózy	Granulomatózní zánět
	Plicní edém	Plicní edém
	Plicní alveolární proteinóza	Plicní alveolární proteinóza
Dýchací cesty	Astma	Astma
	Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)	Bronchiolitis obliterans syndrom (BOS)
Plicní cévy	Vaskulitida	Vaskulitida
	Plicní hypertenze	Plicní hypertenze
	Plicní venookluzivní nemoc	Plicní venookluzivní nemoc
Pleura	Pleuritida	Pleuritida

Tab. 3. Typy polékové intersticiální pneumonie a související léčiva (12, 16)

Typy polékové intersticiální pneumonie	Související léčiva
Akutní intersticiální pneumonie/difuzní alveolární poškození (AIP/DAD)	amiodaron, cyclofosamid, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, methotrexát aj.
Organizující se pneumonie/obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (OP/BOOP)	bleomycin, methotrexát, cyclofosamid, soli zlata, amiodaron, sulfasalazin, penicillamin aj.
Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)	amiodaron, methotrexát, penicillamin, soli zlata, hydralazin
Hypersenzitivní pneumonie (HP)	gefitinib aj.

Léčiva, která mohou indukovat klinický typ plicního edému podobný kardiálnímu edému plic, jsou např. alfa-mimetika, beta-blokátory, kalciové blokátory, náhrady plasmy (albumin aj). Léky vyvolávající ALI s/bez ARDS jsou např. cytostatika, léky používané při biologické léčbě, antirevmatika, amiodaron aj. Léčiva, o kterých bylo zjištěno, že mohou vyvolat kardiální nebo nekardiální plicní edém jsou uvedeny v tabulkách 4–6.

Léky indukovaná eosinofilní pneumonie (EP)

Plicní procesy s eosinofilií jsou skupinou intersticiálních nemocí, pro které je společný průkaz eosinofilie v periferní krvi, radiologické infiltráty a histologický průkaz eosinofilních infiltrátů. Všechna kritéria nemusí být vyjádřena.

Nemoc se klinicky manifestuje dušností, kašlem, mohou se objevit i celkové symptomy (teploty, bolesti kloubů, váhový úbytek). V cca 60 % případů může být astma. EP se může vyvinout jako akutní typ (AEP), nebo subakutní/chronický typ (CEP). Je obtížné rozlišit léčivou indukovanou EP od jiného akutního nebo chronického plicního onemocnění. V některých případech je obtížné

Tab. 4. Léčiva, která způsobují kardiální edém plic (12)

1. alfa-mimetika (adrenalin, noradrenalin, fenylefrin aj.)
2. beta-blokátory (propranolol, metoprolol, atenolol aj.)
3. kalciové blokátory (verapamil, diltiazem, nifedipin)
4. náhrady plasmy (albumin aj.)
5. kortikoidní hormony

identifikovat léčivo, které vedlo ke vzniku polékové EP. U některých pacientů s polékovou AEP se přibližně týden po objevení příznaků nezvyší počet eozinofilů v periferní krvi, zatímco u většiny pacientů s polékovou CEP se recentně zvyšuje periferní počet eozinofilů a IgE. U pacientů s polékovou EP jsou radiologicky patrné pruhovité okrsky plicních konsolidací společně s opacitami mléčného skla. Léky indukující EP jsou uvedeny v tabulce 7.

Postižení dýchacích cest

Léky indukované astma nebo bronchospasmus můžeme obecně rozdělit do tří typů podle vyvolávající příčiny: (a) astmatické ataky indukované beta-blokátory, (b) astmatické záchvaty indukované NSAID, které vznikají například při aspirinem indukovaném astmatu a (c) astmatické záchvaty vyvolané inhalací řady substancí, které mohou vyvolat astma jako choroby z povolání (12).

Plicní cévní léze

Tromboembolická plicní nemoc (TEN)

Estrogenní přípravky a perorální antikoncepce podporují koagulaci krve, proto je jejich použití považováno za rizikový faktor pro vznik TEN. Také užívání léčiv pro léčbu psychiatrických poruch včetně schizofrenie může být spojeno s výskytem TEN.

Difúzní alveolární krvácení

Difúzní alveolární krvácení vyvolané léčivem se vyskytuje během užívání antitrombotických léčiv, jako jsou antikoagulanty, antiagregancia a trombolitika nebo jako komplikace vaskulitidy související s přítomností protilátek proti neutrofilům (ANCA).

Plicní hypertenze (PH)

Léčivě indukovaná PH je zařazena do kategorie plicní arteriální hypertenze (PAH). Asi 10 % PAH je způsobeno léčivem.

Pleurální postižení vyvolané léčivem

Pleurální postižení indukované léčivem je vzácné. Může se manifestovat v podobě pleurálního výpotku, pleuritidy s teplotami nebo bolestmi na hrudníku nebo ztlustěním pleury. Je známo více než 40 léčiv, které mo-

Tab. 5. Léčiva, která způsobují nekardiální edém plic (12, 16)

1. cytostatika (cytarabin, gemcitabin, interleukin-2, mitomycin, pentostatin, tretinoin, arsen trioxid, vinblastin)
2. imunosupresiva (methotrexát, muromonab)
3. antimykotika (amphotericin B)
4. léčiva v pneumologii (epoprostenol, oxid dusnatý)
5. diuretika (acetazolamid, hydrochlorothiazid)
6. psychofarmaka (tricyklická antidepresiva, fenothiaziny)
7. analgetika (acetylsalicylová kyselina, morfin)
8. kontrastní látky
9. ostatní (oxytocin, protamin, narkotika-heroin, paraquat)

Tab. 6. Léčiva, která způsobují Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)/Akutní poškození plic (ALI) (12, 16)

1. cytostatika (cytarabin, vinca alkaloidy, gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, fGM-CSF)
2. biologická léčiva/antirevmatika (infliximab, etanercept, adalimumab)
3. ostatní (amiodaron, nitrofurantoin, talek)

Tab. 7. Léčiva, která způsobují eosinofilní pneumonii (1)

1. analgetika (diklofenak, naproxen, acetylsalicylová kyselina, paracetamol)
2. antirevmatika (methotrexát, azathioprin, penicillamin, sulfasalazin, soli zlata)
3. antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, clarithromycin, minocyclin, levofloxacin)
4. antiepileptika (carbamazepin, fenytoin)
6. antidepresiva (imipramin)
7. antihypertenziva (captopril)
8. antiarytmika (amiodaron)
9. diuretika (hydrochlorothiazid)
10. ostatní (G-CSF-filgrastim, propylthiouracil, simvastatin, kontrastní látky)

Tab. 8. Rizikové faktory pro poškození plic amiodaronem (15)

1. pohlaví	muž
2. věk	nad 40 let
3. zdravotní stav	abnormální nález RTG hrudníku plicní operace, CHOPN, snížená funkce plic zvýšená koncentrace vdechovaného kyslíku použití jodové kontrastní látky
4. dávka	do 200 mg/den je riziko 0,1–0,5 % nad 500 mg/den je riziko 5–15 % nad 1200 mg/den je riziko 50 % závažnost poškození plic je na dávce nezávislé

hou tato onemocnění vyvolat, a jejich počet se nadále zvyšuje. Léčivě indukované pleurální postižení se vyvíjí samostatně nebo může vzniknout společně s jinými patologickými stavy, jako je léčivě indukovaný lupus nebo vznik akutní intersticiální pneumonie. Lupus indukovaný řadou léčiv má podobné příznaky, fyzikální a laboratorní nálezy jako systémový lupus erythematosus (SLE), který je charakterizován teplotami, kožními změnami, artralgií a pozitivitou antinukleárních protilátek (ANA). Pleuritida indukovaná biologickými léky, včetně inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα) výrazně narůstá a představuje více než polovinu pleuritidy, která je navozena léčivem (12).

Postižení dechového centra a myopatie

Léčivě indukované poruchy dýchacího centra a neuropatie/myopatie jsou typy léčiv navozených respiračních poruch a většinou nespádají do typických fenotypů polékové plicní postižení. Na polékové poškození dechového centra je nutné pomýšlet, pokud je přítomna hyperkapnie. Na centrální nervový systém působí anestetika, analgetika, hypnotika, sedativa a psychotropní léčiva, která mohou potlačit dechové centrum. Současné postižení plicního parenchymu nemusí být přítomno. Vznik myastenien může být vyvolán penicilaminem, aminoglykosidovými antibiotiky, prokainamidem a polymyxinem B.

Tab. 9. Projevy a četnost poškození plic cytostatiky (12, 16, 21)

Cytostatikum	Množství reportů	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Alkylační cytostatika																	
Bendamustin	+																1
Busulfan	+++		1				1	3								1	
Cyclofosamid	+++		2			1		2				1	2				2
Dacarbazin	+	1											1				
Chlorambucil	++		1			1		1					1				
Isofosamid	+		1					1				1	1				
Melfalan	++		1					2									
deriváty Nitrosomočoviny	++++		2					3					2			1	
Temozolomide	++	1	1			1							1				1
Antimetabolity																	
Azacitidin	++	1	1	1		1							1				
Cytarabin	++											2	2		1		
Decitabin	+		1			1											
Fludarabin	+++	1	1	1		1		1		1			1		1		1
Fluorouracil	+++							1				1					
Gemcitabin	++++	1	2	1				1				1	2	1	1	1	1
Kapcitabin	+				1												
Kladribin	++	1	1			1											1
Merkaptopurin	+		1					1									
Raltitrexed	+		1														
Pemetrexed	+++	1	1			1		1					2		1		1
Tegafur	+			1													
Cytotoxická antibiotika																	
Bleomycin	++++	2	3	2	1	3		3	2	3			3	1	1		
Doxorubicin	+++	1				1		1				1	1				
Mitomycin C	+++	1	1					2			2	2	2	3	2		
Inhibitory mikrotubulů																	
Docetaxel	+++	1	1						1		1	1	1		1		
Paclitaxel	++++	1	1						1		1	1	1				
Vinblastin	++									1		1	1				
Vincristin	++		1														
Vinorelbin	+		1									1	1				
Inhibitory topoizomeráz																	
Etoposide	+++		1			1						1	1		1		
Irinotecan	++		1									2	2				
Sloučeniny platiny																	
Cisplatina	+++			1				1						1			
Karboplatina	+++							1					1				
Oxaliplatina	+++	1	1	1		1		1				1	1				
Hormonální léčiva																	
Abirateron	++	1										1	1				
Bicalutamid	++	2		1													
Flutamid	+	1						1									
Leuprorelin	+												1	1			
Medroxyprogesteron	+							1					1	1			
Tamoxifen	+							1					1				
Monoklonální protilátky																	
Bevacizumab	++		1										1		1		
Blinatumomab	+												1				
Brentuximab vedotin	+	1	1	1									1				2
Cetuximab	++	2	2										1				
Daratumumab	++										3						
Durvalumab	++		2														
Elotuzumab	+		1														
Gemtuzumab	+												1		1		

Charakter plicního postižení v závislosti na typu léčiva

Plicní postižení při léčbě amiodaronem, tzv. amiodaronová plíce (AP), je způsobeno dlouhodobým podáváním amiodaronu, při kterém se v řadě tkání (štítná žláza, oči, plíce) hromadí samotné léčivo a jeho metabolit desethylamiodaron. Dochází k toxickému poškození plic s poruchou endogenního fosfolipidového katabolismu. V plicním parenchymu dochází ke kumulaci těchto produktů a ke vzniku sekundární zánětlivé reakce. Incidence AP závisí na kumulativní dávce léčiva a pohybuje se v rozmezí 0,1–50 %. Onemocnění se projevuje subakutním/chronickým polékovým postižením po delší době užívání léčiva (týdny až léta). Radiologický nález je pestrý. Časté jsou difúzní infiltráty, jednostranné ohraničené postižení s noduly, případně s retikulacemi a pruhovitými opacitami, které svědčí pro plicní fibrózu. Rizikové faktory vzniku AP jsou uvedeny v tabulce 8.

Výskyt poškození plic po amiodaronu je závislý na podávané dávce. Projevuje se suchým kašlem, námažovou dušností, nízkou difúzní kapacitou plic (pokles o více než 15 %) a přítomností pěnových makrofágů v tekutině bronchoalveolární laváže. Amiodaron poškozuje plíce několika mechanismy, které se mohou, ale nemusí, u pacienta manifestovat:

- cytotoxicita na alveolárních epiteliálních buňkách, kapilárních endoteliálních buňkách a fibroblastech
- nerovnováha Th1 a Th2 buněk
- produkce TNF- α a TGF- β alveolárními makrofágy
- angiotensin II-indukovaná apoptóza alveolárních epiteliálních buněk (15)

Cytostatika a imunomodulační léčiva

Výskyt polékového poškození plic při podávání cytostatik a imunomodulačních léčiv je přehledně uveden v tabulkách 9, 10 a 11.

Nabídka cytostatik, zejména molekulárně cílených, se stále rozšiřuje. Gefitinib a erlotinib jsou inhibitory tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKI) s indikací léčby nemalobuněčného karcinomu plic. Incidence polékového IP po gefitinibu v postmarketingové fázi hodnocení byla 5,8 %. U erlotinibu se polékové IP rozvinulo u 4,5 % pacientů, 1,57 % zemřelo, nejčastěji s rozvojem difúzního alveolárního postižení. K exacerbací IPP došlo zpravidla do 1 měsíce

Tab. 9. Pokračování

Ipilimumab	++++	1	1		1	1			1	1	1				1
Nivolumab	++++	2	3	1		1		1	1	2	1				
Obinutuzumab	+		1												
Ofatumumab	+	1	1							2	1				
Panitumumab	+	1	1								1				1
Pembrolizumab	++++	1	1		1	1			1						
Pertuzumab	+	1	1												1
Ramucirumab	+		1												
Rituximab	++++	1	1			1		1			1	1		1	1
Trastuzumab	++++	1	1			1									
Inhibitory proteinkináz															
Afatinib	+		2												
Axitinib	+		1												
Alectinib	+		2												
Bosutinib	++									2	2				
Ceritinib	+		1			1									
Dabrafenib	+				1										
Dasatinib	++++		2			1		1		3	3	1			
Erlotinib	+++	1	2			1		1				2		1	
Gefitinib	++++	2	3			1						2		1	
Everolimus	++++	1	3		2	1		1			3	1		1	1
Ibrutinib	+	1	1												1
Imatinib	+++	1	1	1	1	1				1	1		1		
Krizotinib	++	1	3		1						1		1		
Nilotinib	++		2			1		1			2			1	
Osimertinib	++	2	3	2						1					
Palbociklib	+	1										1			
Pazopanib	++		1								1				
Ponatinib	+										3				
Ruxolitinib	++	1									1	1			1
Sorafenib	++	1	2									2			
Sunitinib	++	1	1								1			1	
Temsirolimus	++	3	3												
Trametinib	+		2												
Vandetanib	+		1												
Vemurafenib	+		1		1										
Ostatní cytostatika															
Anagrelid	++	1	1							1					
Bortezomib	++	1	1			1		1		1	2	1		1	1
Eribulin	+		2												
Hydroxycarbamid	+	1	1					3		3					
Idelalisib	++	3	2			2									1
Karfilzomib	+		2								3	2		2	
Oxid arsenitý	+++		1								2	2		3	
Topotecan	+					1									

A: akutní intersticiální plicní onemocnění/nеспецифická intersticiální pneumonie; B: subakutní intersticiální plicní proces/nеспецифická intersticiální pneumonie; C: plicní infiltrace s eosinofilií; D: granulomatózní intersticiální plicní onemocnění; E: organizující se pneumonie; F: deskvamativní intersticiální pneumonie; G: plicní fibróza; H: zmenšení plic; I: plicní uzlíky; J: přechodné infiltráty; K: plicní edém; L: syndrom akutní respirační tísně; M: hemolyticko-uremický syndrom; N: difúzní alveolární krvácení; O: plicní veno-okluzivní onemocnění; P: oportunní infekce; množství reportů: +: < 10 reportů; ++: 10 až 19 reportů; +++: 20 až 99 reportů; ++++: 100 a více reportů; četnost projevů: 1: vzácně, 2: málo často, 3: často, 4: velmi často

od zahájení léčby. Rizikovými faktory byly identifikovány: mužské pohlaví, snížená soběstačnost pacienta, kouření, plicní infekce, postižení plicního intersticia při zahájení léčby a doba podávání. V kombinaci erlotinibu s gemcitabinem (pro léčbu nádoru pankreatu) stoupá incidence IPP na 8,5 %.

Everolimus a temsirolimus jsou inhibitory serin/threonin kinázy mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). Incidence IPP byla u léčby karcinomu ledvin pro everolimus vyhodnocena 11,7 % a pro temsirolimus 17,1 %. IPP vyvolané mTOR inhibitory dobře reaguje na léčbu kor-

Tab. 10. Frekvence polékových poškození plic u vybraných cytostatik (12)

Léčivo	Frekvence (%)
Paclitaxel	0,54
Docetaxel hydrát	0,1
Gemcitabin hydrochlorid	1,5
Pemetrexed	3,6
Vinorelbin	2,45
Irinotecan	1,3
Bleomycin	10,2
Cisplatina	0,38
Carboplatina	0,1

tikoidy, nicméně mTOR inhibitory mají imunosupresivní účinek s rizikem pneumocystové pneumonie (12).

Antirevmatika

Až 30 % pacientů s revmatoidní artritidou má současně chronické intersticiální plicní onemocnění. Diagnostika IPP je tak velmi obtížná. Methotrexát je používán až u 80 % pacientů s revmatoidní artritidou. Incidence methotrexátem indukované pneumonie je 1–5 %, závisí na dávce, pohlaví, věku, kouření a předchozím postižení plic. Vzniká u většiny pacientů do 6 měsíců od zahájení léčby, ale doba latence může trvat i několik let. Biologická léčiva pro použití u revmatoidní artritidy, ale i Crohnovy choroby, ulcerativní kolitidy, psoriázy a idiopatických zánětlivých onemocnění mají incidenci exacerbace intersticiální pneumonie od 0,1 % do 1,0 % (12).

Interferony

Interferony jsou cytokiny s různou biologickou aktivitou s účinkem protivirovým, cytostatickým a protizánětlivým. Jsou klasifikovány na 3 typy: α, β a γ, podle typu produkující buňky, posloupnosti aminokyselin a cílového receptoru. Na plicní tkáni se mohou projevit intersticiální pneumonií, zřídka i sarkoidózou. Incidence intersticiální pneumonie u peg-interferonu α-2a je 0,29 %, resp. 0,08 % u peg-interferonu α-2b (12).

Imunosupresiva

Cyclofosamid může usnadnit rozvoj plicních infekcí sníženou funkcí imunitního systému, ale také indukovat difúzní alveolární postižení, organizující se pneumonii, plicní fibrózu, nekar-diogenní plicní edém, pleurální výpotek, bronchokonstrikci a anafylaxi.

Cyclosporin může indukovat difúzní alveolární postižení, subakutní intersticiální pneumonii,

Tab. 11. Projevy a četnost poškození plic imunostimulancii a imunosupresivy (12, 16, 21)

Imunomodulační léčivo	Množství reportů	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF)																	
Filgrastim	+++	2	2					2				2	2		2		
Lipegfilgrastim	+	2	2					2				2	2				
Pegfilgrastim	+	2	2					2				2	2		1		
Interferony																	
Interferon alfa/beta	++		1		1			1				1	1			1	
Ostatní imunostimulancia																	
BCG (intravezikální)	++	3	2		2									2			3
Selektivní imunosupresiva																	
Abatacept	++	1											1				
Alemtuzumab	+	1	1									1	1		1		1
Belatacept	+	2										3	2				1
Everolimus	++++	1	3		2	1		1				3	1		1		1
Fingolimod	+		1														1
Leflunomid	+++	1		1		1		1		1			1			1	
Mykofenolát mofetil	++	1						1				2	1		1		
Natalizumab	+			1	1												1
Sirolimus	++++	2	3		1	2	1	1					1		2		1
Vedolizumab	+		1			1					1		1				
Inhibitory TNF alfa																	
Adalimumab	+++	1	2	1	1			1		1	2	1	1				2
Certolizumab pegol	+		1					1		1							2
Etanercept	++++		1		1	1		1		1	1				1		1
Golimumab	+		1														1
Infliximab	++++	1	1	1		1		1		1	2	2	1		1		1
Inhibitory interleukinu																	
Anakinra	+							1		1							1
Basiliximab	++											1	1				1
Ixekizumab	+																1
Tocilizumab	+					1		1		1							1
Ustekinumab	+		1	1													1
Inhibitory kalcineurinu																	
Cyklosporin	++												1				1
Tacrolimus	+	1	1	1		1						1	1	1			1
Ostatní imunosupresiva																	
Azathioprin	+++	1	1	1		1		1		1			1		1		1
Lenalidomid	++	1	1	1		1							1		1		
Methotrexát	++++	3	3	1	3			2				2	2		1		1
Pirfenidon	+		1	1	1					1							
Pomalidomid	+	1	1	1				1									
Thalidomid	++	1	1	1	1	1											

A: akutní intersticiální plicní onemocnění/nеспецифická intersticiální pneumonie; B: subakutní intersticiální plicní proces/nеспецифická intersticiální pneumonie; C: plicní infiltrace s eosinofilií; D: granulomatózní intersticiální plicní onemocnění; E: organizující se pneumonie; F: deskvamativní intersticiální pneumonie; G: plicní fibróza; H: zmenšení plic; I: plicní uzlíky; J: přechodné infiltráty; K: plicní edém; L: syndrom akutní respirační tísně; M: hemolyticko-uremický syndrom; N: difúzní alveolární krvácení; O: plicní veno-okluzivní onemocnění; P: oportunní infekce; množství reportů: +: < 10 reportů; ++: 10 až 19 reportů; +++: 20 až 99 reportů; ++++: 100 a více reportů; četnost projevů: 1: vzácně, 2: málo často, 3: často, 4: velmi často

nekardiogenní plicní edém, difúzní alveolární hemoragii a plicní hypertenzi.

Tacrolimus může indukovat progresivní intersticiální pneumonii, organizující se pneumonii, nekardiogenní plicní edém a plicní hypertenzi.

Azathioprin může indukovat subakutní intersticiální pneumonii, organizující se pneumonii, difúzní alveolární hemoragii, plicní vasculitidu, bronchokonstrikci, angioedém a anafylaxi (16).

Antimikrobiální léčiva

Největší riziko poškození plic mají tetracykliny, beta-laktamy a chinolony alergickou reakcí typu I nebo III/IV. Nitrofurantoin poškozuje plíce přímým cytotoxickým účinkem na endoteliální buňky (12, 16).

Odpověď na léčbu

Léčba polékového poškození plic je nesmírně široká, odpovídá charakteru plicního postižení a standardní potupy léčby vycházejí z jednotlivých fenotypů. Některé klinické projevy polékového plicního postižení, jako jsou buněčná nespecifická intersticiální pneumonie, eozinofilní pneumonie, hypersenzitivní pneumonie, obliterující bronchiolitida a organizující se pneumonie mají dobrou prognózu a u většiny pacientů dojde k ústupu potíží vysazením rizikového léčiva, případně s podáním glukokortikoidů ve standardních dávkách. Naproti tomu difúzní alveolární poškození nebo fenotyp obvyklé intersticiální pneumonie obtížně reaguje na léčbu a má špatnou prognózu. I když se stav zlepší, fibrózní změny zpravidla přetrvávají. U pacientů se sekundárním imunodeficitem nebo při konkomitantní infekční pneumonii se terapie doplňuje o protimikrobiální léčiva. Difúzní alveolární poškození se syndromem akutní dechové tísně je indikováno k podpoře životních funkcí a umělé plicní ventilaci, nicméně mívá fatální průběh. Při současném renálním selhání je volbou i eliminační léčba.

LITERATURA

- Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med. 2004; 25(1): 77–88.
- Carnovale C, Pellegrino P, Perrone V, et al. Establishing the correlation between statins and cough: case series report and analysis of adverse drug reactions in the international databases. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70(12): 1529–1531.
- Costabel U. Atlas der bronchoalveolären Lavage. Thieme. 1994; 42–48.
- Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP. Guidelines. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.pneumologie.cz>
- Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. Chest. 2008; 134(4): 824–830.
- Guzman J, Costabel U. Die bronchoalveoläre Lavage. Verh.

dtsch. Ges. Zytol. 1991; 22–34.

- Homolka J, Votava V. Intersticiální plicní procesy. Maxdorf. 1999; 100–108.
- Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293(6545): 483.
- Kolek V, Kašák V, et al. Pneumologie. Maxdorf. 2010; 238–239.
- Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii. Maxdorf,

Praha. 2016; 564.

11. Kono M, Hirota K, Yokoe A. Wandering pneumonia caused by dabigatran. *Intern Med.* 2014; 53(16): 1825–1827.
12. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 2013; 51(4): 260–277.
13. Lošťáková V. Význam cytologie v pneumologii. *Lékařské listy.* 2006; 32–33.
14. Meira Dias O, Guedes Baldi B, Nathan Costa A, et al. Interstitial lung disease with statin-associated necrotizing autoimmune myopathy responding to rituximab. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(7): 395–397.
15. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33(7): 539–558.
16. Pneumotox online: the drug-induced lung diseases. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <https://www.pneumotox.com/drug/index/?page=10>
17. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018; 7(10).
18. Skříčková J. Komentář ke článku Schreiber, et al. Poléková onemocnění plic. *Medicína po promoci.* 2011.
19. Spagnolo P, Richeldi R, Raghu G. The role of bronchoalveolar lavage cellular analysis in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Mon.* 2009; 4: 36–47.
20. SÚKL. Legislativní požadavky. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/leciva/legislativni-pozadavky>
21. SÚKL. Databáze léků. [cit. 1. 10. 2018]. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
22. Šimeček C. Cytologická vyšetření v pneumologii. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha. 1963; 205.
23. Tomari S, Homma K, Noguchi T, et al. Development of Interstitial Lung Disease after Initiation of Apixaban Anticoagulation Therapy. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25(7): 1767–1769.
24. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy. *Maxdorf.* 2016; 279–290.
25. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev.* 2010; 19(117): 237–241.
26. Yanagihara T, Yamamoto N, Kotetsu Y, et al. Interstitial pneumonia caused by dabigatran. *Respir Med Case Rep.* 2017; 23: 10–12.
27. Zuccarini G1, Bocchino M, Assante LR. Metformin/glibenclamide-related interstitial lung disease: a case report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung, DiS.* 2014; 31(2): 170–173.

Konjugované monoklonální protilátky

Miroslav Miletín

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Monoklonální protilátky (Monoclonal Antibodies, MAbs) patří mezi nejrychleji se rozvíjející typy biologik pro řadu různých indikací, využívající různé mechanismy účinku. Trendem ve vývoji nových MAbs je obměna jejich základní struktury, vedoucí k vylepšení terapeutického profilu nebo alespoň farmakokinetických vlastností. Kromě základních typů protilátek jsou dnes už pro klinické použití dostupné jejich biosyntetické i polosyntetické modifikace. Z biosyntetických zásahů se jedná např. o změny v cukerné části molekuly, nebo záměnu několika aminokyselin v konstantních regionech řetězců. Využívají se i samotné variabilní fragmenty protilátek, buď volné nebo s navázanými polyethylglykolovými jednotkami velikosti 20–40 kDa. Z polosyntetických obměn patří mezi nejvíce využívané příprava konjugovaných protilátek (Antibody-Drug Conjugates, ADC), kdy protilátka, kromě své vlastní biologické aktivity, má především funkci transportního prostředku. Konjugované molekuly nebo částice mají zpravidla cytotoxickou aktivitu, a zvyšují tak účinnost protilátky dalším přidaným mechanismem, a to selektivně jen vůči buňkám nesoucím cílový antigen. Konjugovány mohou být i komplexotvorné molekuly, následně komplexující radionuklid, případně bakteriální či rostlinné toxiny.

Klíčová slova: konjugovaná monoklonální protilátka, linker, cílená terapie.

Antibody-Drug Conjugates

Monoclonal Antibodies (MAbs) belong among the fastest growing types of biologics for a variety of different indications and employing different mechanisms of action. The trend in the development of new MAbs is to modify their basic structure, leading to an improvement in the therapeutic profile or at least pharmacokinetic properties. In addition to the basic types of antibodies, their biosynthetic and semi-synthetic modifications are currently available for clinical use. Biosynthetic interventions include e.g. changes in the sugar moiety of the molecule, or the changes of several amino acids in constant regions of the MAb. Variable antibody fragments alone, either free or with 20–40 kDa polyethylene glycol units, are also used. Of the semi-synthetic variants, the most used one is the preparation of Antibody-Drug Conjugates (ADC) where the antibody, in addition to its own biological activity, has primarily the function of a transporting tools. The conjugated molecules or particles typically have cytotoxic activity and thus increase the efficiency of the antibody by another additional mechanism, selectively only to cells carrying the target antigen. Complexing molecules, subsequently bearing a radionuclide, as well as bacterial or plant toxin can also be conjugated.

Key words: Antibody-Drug-Conjugate, linker, targeted therapy.

Úvod

Monoklonální protilátky (Monoclonal Antibodies, MAbs) představují, i přes zvyšující se význam prostředků genové terapie v posledních letech, nejdynamičtější se rozvíjející skupinu biologických léčiv. Z deseti přípravků s největším finančním obrátem v celosvětovém měřítku bylo v roce 2017 pět MAbs. FDA a EMA vydaly už povolení více než 80 protilátkám (včetně

diagnostik) a každý rok několik nových přibývá. Značně se rozšiřují i schválené indikace. Stále sice převládají onkologické terapeutické cíle a protizánětlivě působící protilátky, ale v posledních letech se tento typ biologických léčiv rozšířil i například do oblasti terapie hyperlipoproteinemií (evolocumab, alirocumab) a ovlivnění krevního srážení (abciximab, idarucizumab, emicizumab). V oblasti onkologických indikací jsou na vzestu-

pu nové přístupy a technologie, např. inhibice zpětnovazebního mechanismu imunitní reakce (immune checkpoints blockade), za objev principů jejího fungování byla ostatně letos udělena Nobelova cena (James P. Allison a Tasuku Honjo), nebo využití variabilních fragmentů monoklonální protilátky v kombinaci s metodami genové terapie (inkorporace genetické informace pro biosyntézu variabilního fragmentu MAb do T

lymfocytů pacienta, Chimeric Antigen Receptor, CAR-T cell therapy).

Trendem ve vývoji nových MAb je obměna jejich základní struktury, vedoucí k vylepšení terapeutického profilu, farmakokinetických vlastností, nebo i novému mechanismu účinku.

Strukturně modifikované MAb lze rozdělit na čistě biosyntetickými obměnami připravené protilátky prosté, které účinkují samy o sobě, a protilátky konjugované, nesoucí další účinný princip. Mezi modifikované protilátky prosté patří kromě již výše zmíněné CAR-T cell therapy například změny v cukerné části molekuly, záměna několika aminokyselin v konstantních regionech řetězců, využívají se i samotné variabilní fragmenty protilátek, buď volné nebo s navázanými polyethylenglykolovými jednotkami velikosti 20–40 kDa.

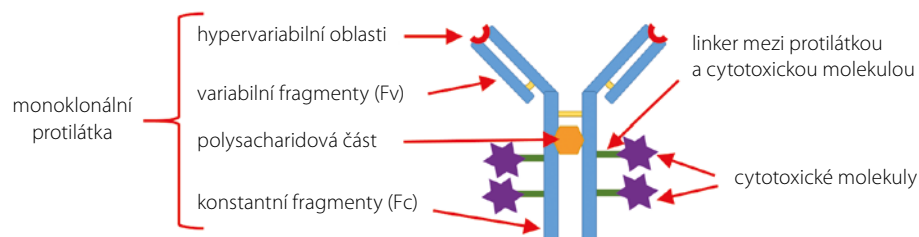
Specifickou obměnou struktury a funkce monoklonálních protilátek je metoda, jejíž principy jsou zkoumány a rozvíjeny již dlouhá desetiletí, ale v posledních letech nabyl jejich vývoj na intenzitě – tzv. konjugované monoklonální protilátky, resp. konjugáty monoklonálních protilátek s cytotoxickou molekulou (Antibody-Drug Conjugates, ADC).

Konjugované monoklonální protilátky

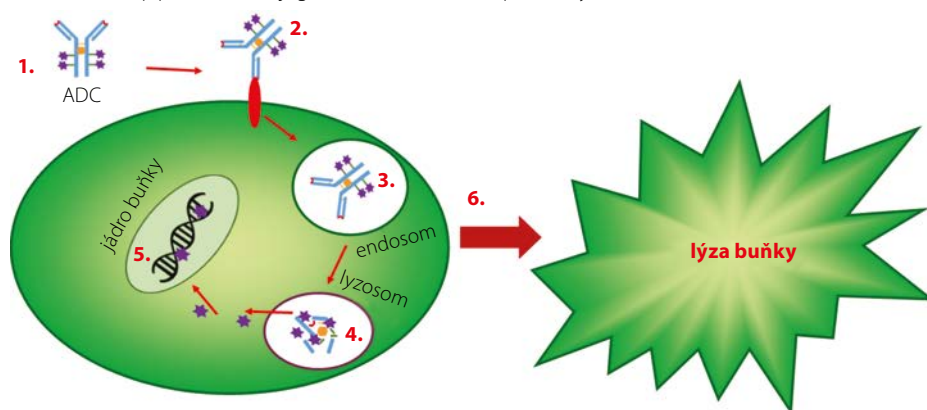
Myšlenka konstrukce takového typu terapie či diagnostika pochází od Paula Ehrlicha, který již v roce 1906 navrhl možnost připojení toxinu k protilátce. V roce 1958 byl zkonstruován konjugát methotrexátu a MAb, cílící na nádorové buňky. První klinický test konjugované MAb byl proveden v roce 1983 s MAb vážící karcinoembryonální antigen nesoucí cytostatikum vindesin se slibnými výsledky (1). Terapeutické využití konjugovaných protilátek začíná v roce 2000 zavedením přípravku Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). Tento přípravek byl po 10 letech stažen z klinického použití pro vedlejší účinky (myelosuprese, hepatotoxicita včetně závažné venookluzivní nemoci, aj.) a nedostatečně prokázaný terapeutický benefit (resp. poměr risk/benefit) oproti konzervativní terapii, po přezkoumání a změně dávkovacího režimu byl však v roce 2017 FDA a v roce 2018 EMA opět povolen. Již v průběhu tohoto období byly zavedeny do terapie další konjugované protilátky.

Princip mechanismu působení konjugovaných monoklonálních protilátek je odlišný od MAb prostých. MAb zde může plnit jed-

Obr. 1. Konjugovaná monoklonální protilátka



Obr. 2. Princip působení konjugované monoklonální protilátky



nak svou vlastní původní funkci ve smyslu blokování cílového proteinu, jejím hlavním posláním ale je vyhledat cíl a dopravit k němu konjugovanou cytotoxickou molekulou nebo částicí. Ta zvyšuje účinnost protilátky dalším přidaným mechanismem, a to selektivně jen vůči buňkám nesoucím cílový antigen (2, 3). V současnosti je v klinickém hodnocení kolem 60 konjugovaných monoklonálních protilátek (4, 5, 6).

Konjugát se skládá ze 3 důležitých komponent (Obr. 1):

- vlastní MAb
- spojovací článku (linkeru)
- cytotoxické molekuly nebo částice

Jedna molekula MAb nese obvykle více molekul cytotoxických. V rámci daného přípravku není poměr obvykle stechiometrický, ale statistický, udává se jako průměr, tedy např. 3–4 cytotoxické molekuly v 1 molekule konjugované MAb, reálný rozptyl ale může být 0–8 konjugovaných molekul.

Princip působení konjugované monoklonální protilátky (Obr. 2):

1. Konjugovaná protilátka (Antibody Drug Conjugate, ADC) je aplikována parenterálně, dostává se do krevního oběhu: linker musí být dostatečně stálý, aby působením enzymů v krevní plazmě nedocházelo k odštěpení cytotoxické

molekuly, protože by se projevila její systémová, nikoliv cílená toxicita.

2. ADC se váže na specifický antigen na cílové buňce: konjugací nesmí být omezena schopnost MAb vázat se vysoce specificky a dostatečně pevně na cílový antigen; stále nesmí docházet k odštěpení cytotoxické molekuly. Konjugace se proto provádějí především na konstantních regionech molekuly MAb.

3. ADC je internalizován do buňky, dostává se zpravidla nejdříve do endosomů. Zde může docházet k vazbě protilátky na FcRn receptory a jejímu vylučování z buňky, aniž by se projevil účinek cytotoxické složky. Může být proto výhodnější použít jen variabilní (Fv) regiony MAb, které se na FcRn receptory vázat nemohou. Z endosomu se pak konjugát dostává nejčastěji do lyzosomů.

4. V lyzosomech, případně jinde v buňce, v závislosti na svém charakteru, je štěpen linker, metabolizována protilátka, uvolňuje se cytotoxická molekula.

5. Cytotoxická molekula se dostává do cytoplazmy, a případně jádra buňky, a realizuje svůj toxický účinek.

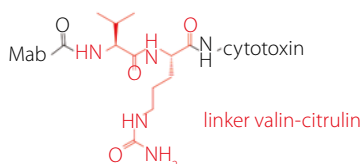
6. Dochází ke zničení cílové buňky (7).

Funkce linkeru a jeho vlastnosti jsou tedy mimořádně důležité (5). Pokud je linker nedostatečně stabilní v krevní plazmě, dochází k uvol-

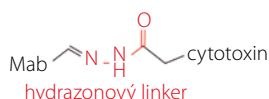
nění toxického léčiva mimo buňku a projevům její toxicity i na zdravé buňky. Pokud je příliš stabilní i uvnitř buňky, uvolňování toxické molekuly je pomalé nebo nedostatečné, což má za následek menší účinnost. Je však třeba uvést, že v některých případech není nutné pro dosažení účinku vazbu MAb-konjugovaná molekula štěpit (např. pokud jde o konjugát nesoucí radioaktivní isotop). Používají se tedy jak biologicky štěpitelné, tak i neštěpitelné linkery.

Linkery štěpitelné v biologickém prostředí (vyznačeny červeně) (8):

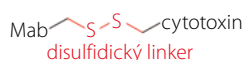
- Dipetidový (nejčastěji valin-citrulin, ale i valin-alanin, valin-fenylalanin, fenylalanin-lysin), štěpitelný specifickými proteázami, především kathepsinem B, což je lyzozomální proteáza, overexprimovaná u řady typů nádorových buněk a aktivní v mírně kyselém prostředí lyzozomů (viz brentuximab vedotin, Obr. 6).



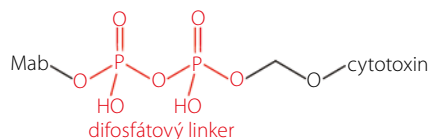
- Hydrazonový, chemicky štěpitelný mírně kyselým prostředím v lyzosomech. Acidita zde dosahuje hodnot až pod pH 5. Nicméně hydrazonová vazba je, byť značně pomaleji, štěpena i při fyziologickém pH (7,4) a při dlouhodobé cirkulaci mohou být tyto konjugáty toxičtější (viz gemtuzumab ozogamicin, Obr. 7).



- Disulfidický, relativně specificky štěpitelný po internalizaci do cílových buněk díky zvýšené koncentraci -SH skupiny obsahujících molekul (glutathion) v cytoplazmě ve srovnání s extracelulárním prostředím, resp. i díky zvýšené expresi intracelulárního enzymu disulfid isomerázy v nádorech (viz mirvetuximab soravtansin, Obr. 8).



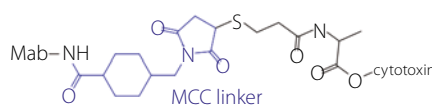
- Difosfátový (pyrofosfátový), velmi stabilní v průběhu cirkulace a štěpený pravděpodobně enzymaticky opět v lyzosomech, dosud s ne zcela detailně objasněným mechanismem.



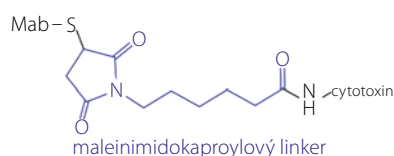
Řada dalších linkerů, štěpitelných po internalizaci do buňky, je v různých fázích vývoje.

Biologicky neštěpitelné linkery (vyznačeny modře):

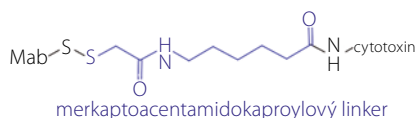
- Maleinimidomethylcyklohexanokarboxylový linker (MCC, někdy také N-sukcinimido-4-(N-maleinimidomethyl)-cyklohexan-1-karboxylový linker, SMCC, viz ado-trastuzumab emtansin, Obr. 5), využívá volnou aminoskupinu protilátky.



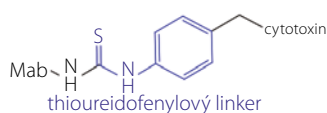
- Maleinimidokaproylový linker, vzniká vazbou maleinimidového derivátu cytotoxinu na -SH skupinu protilátky.



- Merkptoacetamidokaproylový linker, vzniká vazbou na -SH skupinu protilátky.



- Thioureidofenylový linker, vzniká vazbou isothiokyanátového derivátu cytotoxinu na volnou aminoskupinu protilátky (viz ibritumomab tiuxetan, Obr. 3).



V praxi se využívají 3 typy cytotoxických molekul:

- Konjugovány mohou být komplexotvorné molekuly typu EDTA, následně komplexující radionuklid, jde tedy v principu o cílenou radioimunoterapii. Radioaktivní atom může být vázán i přímo kovalentní vazbou.
- Nejčastější konjugovanou molekulou jsou silně toxická chemoterapeutika, samostatně většinou nepoužitelná. V praxi nejdůležitější jsou první 3 typy, ostatní se prozatím vysky-

tují jen u ADC v klinických nebo preklinických testech.

Auristatiny

- Oligopeptidová antibiotika z mořských plžů *Dolabella auricularia*, působí antimitoticky, destabilizující mikrotubuly při buněčném dělení. Jsou až 100–1000× toxičtější než doxorubicin (9). Struktura viz brentuximab vedotin (Obr. 6).

Maytansiny

- Benzoansamycinová antibiotika z kůry stromů rodu *Maytenus*, také působí antimitoticky, váží se na tubulin a způsobují jeho depolymerizaci. Jsou až 1000× toxičtější než doxorubicin (10). Struktura viz ado-trastuzumab emtansin (Obr. 5, DM1), mirvetuximab soravtansin (Obr. 8, DM4).

Kalicheamicin

- Makrocyclické antibiotikum, izolované z *Micromonospora echinospora ssp. Calichensis*. Váže se do malého žlábků DNA (minor groove, podle toho Minor Groove Binders, MGB), je následně redukován buněčnými thiohy, v důsledku čehož vzniká diradikál, ten se váže na DNA a způsobuje její štěpení. Svou toxicitou 1000–10 000× převyšuje standardně používaná antineoplastika (11). Struktura viz gemtuzumab ozogamicin (Obr. 7).

Kamptothekany

- Alkaloidy z kůry *Camptotheca acuminata*, inhibitory topoisomerasy 1, selektivně stabilizují komplex topoisomerasy 1 s DNA, což vede k blokování replikace a transkripce a následně spuštění apoptózy buněk.

Dimery pyrrolobenzodiazepinu

- Váže se do malého žlábků DNA, následně tvoří kovalentní vazbu mezi pozicemi C11 a C2-NH₂ skupinou guaninových bazí mezi řetězci dvoušroubovice – působí apoptózu v nanomolárních nebo i pikomolárních koncentracích.

Duokarmyciny

- Váže se do malého žlábků DNA a následně alkylují adenin v pozici N3.

- Bakteriální nebo rostlinné toxiny, nejčastěji je zatím využíván pseudomonádový exotoxin, resp. jeho část.

Ad 1. Monoklonální protilátky konjugované s molekulou komplexující nebo vážící radioaktivní isotop

Dvě konjugované MAb jsou v současnosti povolené pro klinické použití a jedna pro diagnostické účely.

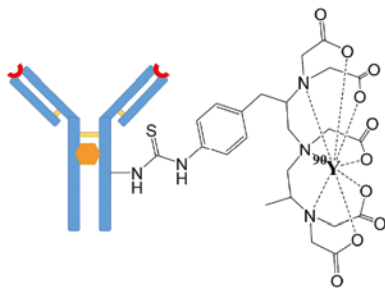
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)

MAb: myší IgG1 cílený na protein CD20, nacházející se na B lymfocytech, silně exprimovaný u některých lymfomů.

Konjugovaná molekula: tiuxetan (MX-DTPA), chelatující yttrium 90.

Indikace: ke konsolidační léčbě u dříve neléčených pacientů s folikulárním lymfomem v remisi po indukční terapii a k léčbě CD20 pozitivního folikulárního B non-Hodgkinského lymfomu (NHL) v relapsu po terapii rituximabem nebo v refrakterní fázi u dospělých pacientů (dle SPC přípravku).

Obr. 3. Ibritumomab tiuxetan

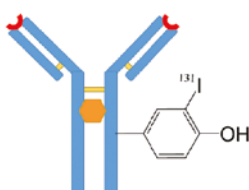


Tositumomab (Bexxar®)

MAb: myší IgG1 cílený na protein CD20.

Není typickou konjugovanou MAb, připravuje se přímou jodací protilátky radioaktivním jodem 131, reakce probíhá v poloze 3 aromatického jádra aminokyseliny tyrosinu.

Obr. 4. Tositumomab



Indikace: non-Hodgkin a folikulární lymfomy, pozastaven výrobcem v r. 2014 vzhledem k omezené preskripci a malému obratu.

Ad 2. Monoklonální protilátky konjugované s molekulou silně toxického chemoterapeutika

Dostupné pro klinické použití jsou aktuálně 4 konjugované protilátky tohoto typu.

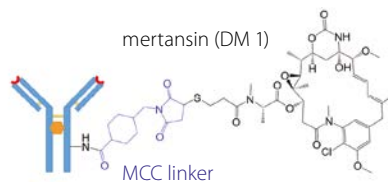
Ado-trastuzumab emtansin (Kadcyla®)

MAb: humanizovaný monoklonální IgG1.

Konjugovaná molekula: maytansinoid mertansin (DM1) přes biologicky neštěpitelný linker MCC (4-[N-maleimido-methyl]cyklohexan-1-karboxylát).

Indikace: k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci (dle SPC přípravku).

Obr. 5. Ado-trastuzumab emtansin



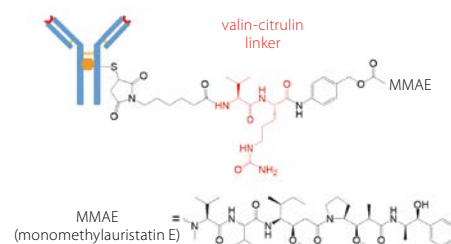
Brentuximab vedotin (Adcetris®)

MAb: rekombinantní chimérický IgG1 cílený proti antigenu CD30.

Konjugovaná molekula: monomethylauristatin E (MMAE) přes štěpitelný dipeptidový valin-citrulin linker.

Indikace: k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost, dále k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL) a k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii (dle SPC přípravku).

Obr. 6. Brentuximab vedotin



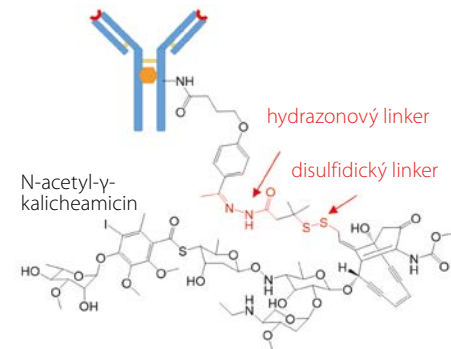
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) (12)

MAb: humanizovaný IgG4, cílený proti antigenu CD33, exprimovaný na leukemických myeloblastech u 80 % pacientů s akutní myeloblastickou leukémií (AML). IgG4 je výhodný jako nosič pro svůj nejdelší biologický poločas ze všech IgG isotypů.

Konjugovaná molekula: N-acetyl-γ-kalicheamicin přes biodegradovatelný hydrazonový a disulfidický linker, 2–3 molekuly kalicheamicinu na 1 molekulu protilátky.

Indikace: ke kombinované terapii s daunorubicinem (DNR) a cytarabinem (AraC) při léčbě pacientů od 15 let s dříve neléčenou CD33-pozitivní akutní myeloidní leukémií (AML) vzniklou de novo, s výjimkou akutní promyelocytární leukémie (dle SPC přípravku).

Obr. 7. Gemtuzumab ozogamicin



Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) (11)

Struktura analogická jako gemtuzumab ozogamicinu, liší se variabilními fragmenty MAb.

MAb: humanizovaný IgG4, cílený proti antigenu C22, který je exprimovaný na 60–90 % maligních B lymfocytech.

Konjugovaná molekula: N-acetyl-γ-kalicheamicin přes biodegradovatelný hydrazonový a disulfidický linker, 2–3 molekuly kalicheamicinu na 1 molekulu protilátky.

Indikace: jako monoterapie v léčbě dospělých s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekursorů B-buněk, dále i v terapii uvedených typů leukémie u Ph+ (Philadelphia chromosom) dospělých, pokud selhala léčba inhibitory tyrosinkinázy (dle EMA SPC, přípravek zatím není v ČR dostupný).

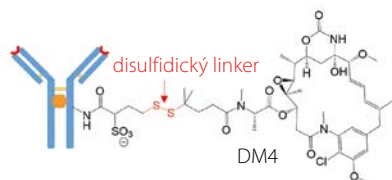
Mirvetuximab soravtansin (13)

MAb: chimérický IgG4, cílený proti folátovému receptoru FRα, který je overexprimovaný např. u nádorů ovaria, endometria a tripple-negative nádorů prsu.

Konjugovaná molekula: maytansinoid revtansin (DM4) přes biodegradovatelný disulfidický linker.

Indikace: pokročilý nádor ovarii, zatím ve III. fázi klinických testů, obdržel od FDA doporučení k urychlení procesu registrace (Fast Track Designation).

Obr. 8. Mirvetuximab soravtansin

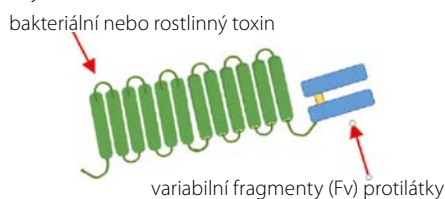


Ad 3. Monoklonální protilátky konjugované s bakteriálním nebo rostlinným toxinem

V této kombinaci se obvykle využívají z monoklonální protilátky jen její variabilní regiony.

Po konjugaci s bakteriálním toxinem je molekula dostatečně velká, aby nedocházelo k jejím ztrátám renální filtrací. Z konjugovaných MAb tohoto typu dosud získal povolení ke klinickému používání moxetumomab pasudotox (Lumoxiti®), další zde uvedené látky jsou ve III. fázi klinických testů.

Obr. 9. Schéma konjugátu variabilního fragmentu protilátky s peptidickým bakteriálním nebo rostlinným toxinem



Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti®) (14)

MAB: variabilní fragment (scFv) myší protilátky proti antigenu CD22 (exprimovaný jen v některých typech leukemických buněk).

Konjugovaná molekula: Pseudomonas exotoxin A (P38).

Povolen FDA 14. 9. 2018 (15) pro terapii leukémie z vlasatých buněk, U EMA má zatím jen status Orphan Drug.

Oportuzumab monatox (Proxinium®/Vicinium®) (16)

MAB: variabilní fragment (scFv) humanizované protilátky proti EpCAM (epithelial cell adhesion molecule), což je transmembránový glykoprotein, účastnící se signalizace mezi buňkami, jejich migrace, proliferace a diferenciace, má onkogenní působení, je overexprimovaný u epiteliálních nádorů (jeden z markerů nádoru).

Konjugovaná molekula: Pseudomonas exotoxin A.

Aktuálně ve III. fázi klinických zkoušek proti nádoru močového měchýře.

Naptumomab estafenatox (17)

MAB: variabilní fragment (scFv) myší protilátky cílený na antigen 5T4, exprimovaný některými typy nádorových buněk.

Konjugovaná molekula: superantigen stafylokokový enterotoxin A.

Variabilní fragment protilátky se váže na cílový antigen a superantigen stimuluje imunitní reakci aktivací T lymfocytů.

Je ve III. fázi klinických testů pro terapii pokročilého nádoru ledvinných buněk.

Závěr

Vývoj konjugovaných monoklonálních protilátek probíhá již několik desetiletí, ale zatím nedosáhly odpovídajícího uplatnění v terapii. Důvodem je pravděpodobně především to, že se vzhledem ke složitosti problematiky jen obtížně daří najít optimální poměr mezi jejich účinností a toxicitou pro jiné než cílové buňky. To souvisí s charakterem linkeru, s poměrem toxická molekula/protilátka, ale i s případnou reakcí imunitního systému pacienta na nosnou protilátku konjugátu. Ukazuje se, že význam má i okolí linkeru a místo konjugace na molekule protilátky (18). Ve vývoji jsou nové typy biologicky štěpitelných linkerů (např. difosfát), které jsou stabilnější v prostředí krevní plazmy a snadno štěpitelné v lyzosomech. Udržení vysoké specifity původní MAb a standardizace poměru konjugované molekuly k MAb umožňují nové metody konjugace s přesnějším cílením vazby jen na konstantní regiony protilátky (7, 19). Snížení toxicity konjugátů se dosahuje i použitím méně toxických konjugovaných molekul (např. govitekanu, aktivního metabolitu antineoplastika irinotekanu). Díky tomu lze čekat, že z více než šedesáti konjugovaných MAb se zlepšenými vlastnostmi, které jsou klinicky testovány, budou v nejbližší době některé uvolněny do standardního klinického použití.

LITERATURA

1. Ford CHJ, Newman CE, Rohnson JR, et al. Localization and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer. *Br. J. Cancer* 1983; 47: 35–42.
2. Chari RV, Miller ML, Widdison WC. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014; 53(15): 3796–3827.
3. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): e254–e262.
4. de Goeij BE, Lambert JM. New developments for antibody-drug conjugate-based therapeutic approaches. *Curr Opin Immunol.* 2016; 40: 14–23.
5. Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MABS.* 2016; 8: 659–671.
6. Lambert JM, Morris CQ. Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of solid tumors: a review. *Adv. Ther.* 2017; 34(5) 1015–1035.
7. Peters CH, Brown S. *Bioscience Reports* 2015; 35: e00225, doi:10.1042/BSR20150089
8. Dan N, Setua S, Kashyap VK, et al. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Chemistry to Clinical Implications. *Pharmaceuticals* 2018; 11: 32; doi:10.3390/ph11020032.
9. Pettit GR, Sriirangam JK, Barkoczy J, et al. Antineoplastic agents 337. Synthesis of dolastatin 10 structural modifications. *Anticancer Drug Des.* 1995; 10(7): 529–544.
10. Lopus M, Oroudjev E, Wilson L, et al. Maytansine and cellular metabolites of antibody-maytansinoid conjugates strongly suppress microtubule dynamics by binding to microtubules. *Mol Cancer Ther.* 2010; 9(10): 2689–2699.
11. Watanabe CM, Supekova L, Schultz PG. Transcriptional effects of the potent enediyne anti-cancer agent Calicheamicin gamma(I) (1). *Chem Biol.* 2002; 9(2): 245–251.
12. Ricart AD. Antibody-Drug Conjugates of Calicheamicin Derivative: Gemtuzumab Ozogamicin and Inotuzumab Ozogamicin. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(20): 6417–6427.
13. Moore KN, Vergote I, Oaknin A, et al. FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer *Future Oncol.* 2018; 14(17): 1669–1678.
14. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018; 32: 1768–1777.
15. FDA approves moxetumomab pasudotox-tdfk for hairy cell leukemia. [18. 12. 2018]. Dostupné z <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm620473.htm>
16. Vlachostergios PJ, Jakubowski CD, Niaz MJ, et al. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer Bladder. *Cancer* 2018; 4: 247–259.
17. Hawkins RE, Gore M, Shparyk Y, et al. A Randomized Phase II/III Study of Naptumomab Estafenatox plus IFNα versus IFNα in Renal Cell Carcinoma: Final Analysis with Baseline Biomarker Subgroup and Trend Analysis. *Clin Cancer Res*; 2016; 22(13): 3172–3181.
18. Drake P, Rabuka D. ADCs – Look Forward to a Potent Future. 2018. [11. 11. 2018]. Dostupné z: <https://adcreview.com/articles/adcs-look-forward-to-a-potent-future/>
19. Tsuchikama K, An Z. Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. *Protein Cell* 2018; 9(1): 3–46.

Je suplementace kalcie v paliativní péči vždy zbytečná?

Judita Kudělová¹, Michaela Šlesingerová¹, Jana Gregorová^{1, 2, 3}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav farmakologie 2. lékařská fakulta UK, Praha

Porucha homeostázy kalcia patří k častým komplikacím u onkologicky nemocných, zejména u pacientů s metastatickým postižením kostí. Nerovnováha kostního metabolismu může vést k hyperkalcemii nebo k méně běžnější hypokalcemii. V následujícím článku je formou kazuistiky prezentován pacient s diagnózou karcinomu plic, u něhož byla při příjmu zjištěna závažná hypokalcemie. Po zahájení intravenózní substituční terapie deficitu minerálů bylo v rámci diferenciální diagnostiky hypokalcemie pomýšleno na nedostatek vitaminu D. Následné vyšetření hladiny metabolitu vitaminu D potvrdilo významnou hypovitaminózu. Na základě laboratorních výsledků se v průběhu hospitalizace upravila substituční terapie a byl navržen postup k propuštění pacienta do hospicové péče. Kromě správného managementu hypokalcemie je článek doplněn možnostmi její substituce, jak parenterálními, tak perorálními formami.

Klíčová slova: karcinom plic, hypokalcemie, hypomagnezemie, vitamin D, suplementace.

Is the calcium supplementation in palliative care always unnecessary?

Disruption of calcium homeostasis is a common complication in oncological patients, particularly in patients with metastatic bone disorder. Imbalance of bone metabolism may lead to hypercalcaemia or to less common hypocalcaemia. The following article presents a case report of a patient with diagnosis of a lung cancer. Significant hypocalcaemia was detected at the time of hospital admission. After initial intravenous mineral supplementation therapy, the deficiency of vitamin D was considered within the differential diagnosis of hypocalcaemia. Subsequent vitamin D metabolite blood test confirmed serious hypovitaminosis. Based on the laboratory findings, mineral and vitamin D supplementations were adjusted during the hospitalization. The patient was referred to a hospice care. In addition to the correct treatment of hypocalcaemia, this article also includes options of its supplementation, both parenteral and oral.

Key words: lung cancer, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, vitamin D, supplementation.

Úvod

Porucha homeostázy kalcia patří k častým komplikacím maligních onemocnění. Hyperkalcemie se vyskytuje přibližně u jedné třetiny onkologických pacientů, obvykle v pokročilém stadiu onemocnění a je spojována se špatnou prognózou (1). Naproti tomu je hypokalcemie u nádorových onemocnění poměrně vzácná, s nejvyšší incidencí u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty a osteoblastickými kostními

metastázami (2). Klinicky se hypokalcemie projevuje širokým spektrem příznaků, které závisí na její tíži, rychlosti vzniku a trvání. Charakteristickým znakem hypokalcemie je zvýšená nervosvalová dráždivost. Přítomny mohou být parestzie, fascikulace a spasmy kosterní i hladké svaloviny. Pro kardiovaskulární projevy je typické prodloužení QT intervalu na EKG křivce, arytmie a hypotenze. Z psychiatrických změn může nízká hladina vápníku způsobit emoční nestabilitu, úzkost a depresi

(2, 3). Zejména u geriatrických pacientů mohou takové změny v chování být zaměřovány s demencí, což může negativně ovlivnit jejich další léčbu a celkovou prognózu.

Kazuistika

Sedmdesátiletý pacient s bronchogenním karcinomem po levostranné lobektomii a kurativní radioterapii pro relaps a následně pro usuraci žebířů tumorem byl indikován k paliativní

léčbě otevřeným zářičem. Na začátku října 2017 se pro výraznou progresi osteolýzy žebra a infiltraci okolních měkkých tkání zahájila chemoterapie a antiresorpční terapie denosumabem. V době zahájení chemoterapie byl pacient v dobrém výkonnostním stavu s kalcemií a renálními parametry ve fyziologickém rozmezí. Z vedlejších diagnóz pacient trpěl ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, dyslipidemií a benigní hyperplazií prostaty s odpovídající chronickou medikací. Osobní anamnézu a chronickou medikaci pacienta uvádí tab. 1. Přibližně po třech týdnech od podání chemoterapie byl pacient přijat k hospitalizaci pro celkové zhoršení stavu, zejména zvracení, dehydrataci a dušnost. Při fyzikálním vyšetření byla zjištěna hypotenze (TK 85/65 mmHg) a na EKG byl popsán prodloužený QT interval (QTc 560 ms). V laboratorních odběrech dominovala výrazná hypokalcemie. Tab. 2 obsahuje výsledky laboratorních vyšetření při příjmu pacienta.

Z důvodu přítomnosti závažné hypokalcemie a hypomagnezemie byla ihned zahájena substituční terapie injekčními roztoky glukonátu vápenatého a síranu hořečnatého. Průběh substituce a sérové koncentrace minerálů v prvních dnech hospitalizace jsou uvedeny v tab. 3. Při intravenózní substituční terapii hypokalcemie jsme preferovali organický glukonát vápenatý před jeho anorganickou formou z důvodu menší iritace žilní stěny (4), a to i přes nižší obsah elementárního vápníku v ampuli. Srovnání množství elementárního kalcia a magnezia v parenterálních a perorálních lékových formách a jejich biologické dostupnosti uvádí tab. 4. Také jsme vyloučili podíl chronické medikace na vzniklé poruše vnitřního prostředí.

Minerálová dysbalance byla u pacienta spojena s klinickými projevy v podobě kardiovaskulárních příznaků (hypotenze, prodloužený QT interval) a později rozvinutých psychických změn (zmatenost, halucinace). Na tyto projevy bylo reagováno nasazením antipsychotik za monitorace QT intervalu. Přes denní a poměrně významnou suplementaci minerálů docházelo pouze k postupné normalizaci kalcia a magnezia, viz tab. 3. Z tohoto důvodu byl v rámci vyšetřování možných příčin hypokalcemie doporučen odběr hladiny vitamínu D. Vyšetření jeho metabolitu, 25hydroxycholekalceferolu (25(OH)D), prokázalo závažnou hypovitaminózu, viz tab. 5. Na základě laboratorních hodnot jsme kombinovali podávání minerálů s vitamínem D3. Vitamin D3 neboli cholekalcefrol jsme zvolili pro jeho vyšší

Tab. 1. Anamnéza a chronická medikace pacienta

Osobní anamnéza	
bronchogenní karcinom, epidermoidní, st. p. lobektomii 3/2016	
8/2016 kurativní radioterapie, bez komplikací	
2. 10. 2017 zahájena chemoterapie (cisplatina a vinorelbin), aplikace denosumabu	
ischemická choroba srdeční	
arteriální hypertenze	
dyslipidemie	
benigní hyperplazie prostaty	
Chronická medikace uvedena v účinných látkách	
acetylsalicylová kyselina 100 mg 1-0-0	esomeprazol 20 mg 1-0-0
metoprolol sukcinát 25 mg 1-0-0	alprazolam 0,25 mg ve 22.00 hod.
perindopril 5 mg 1-0-0	metamizol 500 mg 1-1-1
atorvastatin 40 mg 0-0-1	dihydrokodein 90 mg 1-0-1
tamsulosin 0,4 mg 1-0-0	

Tab. 2. Výsledky laboratorních vyšetření při příjmu k hospitalizaci 25. 10. 2017

Glukóza	6,9 mmol/l	3,3–5,6
Sodík	137 mmol/l	132–149
Draslík	4,30 mmol/l	3,80–5,50
Chloridy	97 mmol/l	97–108
Vápník celkový	1,24 mmol/l	2,00–2,75
Hořčík celkový	0,50 mmol/l	0,66–0,94
Urea	14,50 mmol/l	3,00–9,20
Kreatinin	182 mmol/l	64–110
Cystatin C	2,84 mmol/l	0,63–1,44
CRP	111,1 mmol/l	0,0–8,0
Celková bílkovina	68,0 mmol/l	65,0–80,0
Albumin	35,0 mmol/l	32,0–46,0
Odhad GF (CKD-EPI)	0,50 mmol/l	1,15–2,35
Krevní obraz bez pozoruhodností		

Tab. 3. Intravenózní substituční terapie a sérové koncentrace minerálů od 25.–30. 10. 2017

Jednotka mmol/l	25. 10. 2017	26. 10. 2017	27. 10. 2017	29. 10. 2017	30. 10. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,24	1,14	1,27	1,37	1,44	2,00–2,75
Ca⁺⁺		0,63	0,72	0,79		1,03–1,23
Mg	0,50	0,45	0,60	0,65		0,66–0,94
Mg⁺⁺			0,39	0,41		0,45–0,62
P		1,04				0,70–1,50
Substituce						
	0,5 LH	1 LH	0,5 LH	0,5 LH	0,5 LH	
	1 LP	1 LP	2 LP	2 LP	1 LP	
	2 A CaG	4 A CaG	6 A CaG	6 A CaG	3 A CaG	
	1 A 20% MgS	1 A 20% MgS	1 A 10% MgS	1 A 10% MgS	1 A 10% MgS	

A – ampule; CaG – calcium gluconicum; MgS – magnesium sulfuricum; P – Plasmalyte roztok; H – Hartmannův roztok

Tab. 4. Srovnání množství elementárního kalcia a magnezia v parenterálních a perorálních lékových formách a jejich biologické dostupnosti

Roztoky pro parenterální substituci minerálů	Obsah elementárního iontu v mg v 1 amp (10 ml)/1 tbl	Obsah elementárního iontu v mmol v 1 amp (10 ml)/1 tbl	Biologická dostupnost
glukonát vápenatý	90,3 Ca ⁺⁺	2,25 Ca ⁺⁺	100 %
chlorid vápenatý	183 Ca ⁺⁺	4,56 Ca ⁺⁺	100 %
síran hořečnatý 10 %	100 Mg ⁺⁺	4,1 Mg ⁺⁺	100 %
síran hořečnatý 20 %	200 Mg ⁺⁺	8,2 Mg ⁺⁺	100 %
Tablety pro perorální substituci minerálů			
uhlíčitán vápenatý	500 Ca ⁺⁺	12,5 Ca ⁺⁺	25–50 %
oxid hořečnatý	250 Mg ⁺⁺	10 Mg ⁺⁺	4 %
laktát hořečnatý	51 Mg ⁺⁺	2,1 Mg ⁺⁺	35–40 %

účinnost ve srovnání s ergokalciferolem (5), a také pro možnost jeho podání v kapkách – preparát Viganto®. Doporučené denní dávkovací rozmezí cholekalciferolu u dospělých je 10 000–200 000 IU. V závislosti na sérových hladinách kalcia se podává 20–40 kapek denně, tj. 10 000–20 000 IU vitamínu D₃ (6). V souladu s tímto doporučením jsme jednorázově aplikovali per os 40 kapek vitamínu D₃ a v dalších dnech jsme za monitorace kalcemie pokračovali v dávkování 20 kapek (tab. 5). Celkově jsme v průběhu hospitalizace podali 200 kapek cholekalciferolu, což je 100 000 IU. Tab. 5 ukazuje sérovou koncentraci minerálů a 25(OH)D spolu se substituční terapií.

Úprava substituční terapie vedla ke stabilizaci stavu pacienta. V plánu byl překlad na lůžko hospicové péče, protože aktivní onkologická léčba byla ukončena. Ve snaze o minimalizaci medikace a vysazení substituce docházelo k opětovnému poklesu hladin minerálů. Vzhledem k tomu, že minerálová dysbalance s sebou nesla riziko opětovného rozvoje klinických symptomů, rozhodli jsme i u pacienta v paliativní péči pokračovat v substituci. Cílem ponechání perorální substituce bylo udržení kvality života pacienta. Pro jednoduchost aplikace jsme zvolili rozpustnou lékovou formu vápníku a hořčíku v dávkovacím režimu obden, viz tab. 6. Suplementace vitamínu D byla hospitalizací ukončena vzhledem k předpokladu, že v rámci hospicové péče nebude hladina vitamínu D už nadále monitorována. Při převodu parenterální substituční léčby na perorální jsme vycházeli z množství elementárních iontů v jednotlivých přípravcích a jejich biologické dostupnosti, viz tab. 4. Přiměřenost perorální substituce minerálů byla laboratorně ověřena, jak lze vidět v tab. 6. V propouštěcí zprávě jsme uvedli důvod nasazení perorální substituce minerálů a doporučili její pokračování za předpokladu perorálního příjmu pacienta.

Diskuze

Pro správnou léčbu poruchy kalciové rovnováhy je nezbytné odhalit její příčinu. Základním krokem léčebných algoritmů hypokalcemie je určení její závažnosti stanovením **koncentrace ionizovaného** vápníku. Pouhé stanovení celkové kalcemie může při hypoalbuminemii či poruchách acidobazické rovnováhy vést k chybným závěrům.

V druhém kroku se nejčastěji doporučuje zhodnotit hladiny parathormonu (PTH), magnezia, fosfátů a renální funkce. Pořadí jednotlivých

Tab. 5. Substituční terapie a sérové koncentrace minerálů a vitamínu D od 1.–8. 11. 2017

Jednotka mmol/l	1. 11. 2017	3. 11. 2017	6. 11. 2017	8. 11. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,7	1,86	1,83	1,98	2,00–2,75
Ca⁺⁺	0,93	1,00	0,99	1,18	1,03–1,23
Mg	0,65	0,7	0,65	0,69	0,66–0,94
Mg⁺⁺	0,38	0,42	0,38	0,45	0,45–0,62
25(OH)D nmol/l	15,5				20–50
Substituce					
	0,5 L H	0,5 L H	0,5 L H	1 L H	
	1 L P	1 L P	1 L P	4 A CaG	
	4 A CaG	3 A CaG	3 A CaG		
	1 A 10 % MgS + 40 gtt vit D ₃	1 A 10 % MgS + 20 gtt vit D ₃	1 A 10 % MgS + 20 gtt vit D ₃	1 A 20 % MgS + 20 gtt vit D ₃	

25(OH)D – 25-hydroxycholekalciferol; A – ampule; CaG – calcium gluconicum; MgS – magnesium sulfuricum; P – Plasmalyte roztok; H – Hartmannův roztok

Tab. 6. Perorální substituční terapie a sérové koncentrace minerálů od 10.–13. 11. 2017

Jednotka mmol/l	10. 11. 2017	13. 11. 2017	Fyziologické rozmezí
Ca	1,7	1,86	2,00–2,75
Ca⁺⁺	0,93	1,00	1,03–1,23
Mg	0,65	0,7	0,66–0,94
Mg⁺⁺	0,38	0,42	0,45–0,62
Substituce			
	Calcium 500 mg eff 1 tbl + 20 gtt vit D ₃	Magnesium 250 mg eff 1 tbl + 20 gtt vit D ₃	

vyšetření se v různých doporučených postupech liší. V případě, že laboratorní výsledky jasně nevysvětlují příčinu hypokalcemie, provádí se odběr hladiny vitamínu D, hodnotí se farmakologická anamnéza a zvažují se další méně časté příčiny hypokalcemie (7).

V kazuistice našeho pacienta jsme odběr hladiny parathormonu vůbec nerealizovali. Žádná z diagnóz pacienta nepoukazovala na možnost primární hypoparathyreózy, které nenasvědčovala ani hladina fosfatemie nacházející se v mezích normy. Upřednostnili jsme stanovení hladiny vitamínu D, a to i z důvodu, že je v nemocnicích obvykle dobře dostupné.

V kontextu našeho pacienta lze předpokládat malnutrici, nedostatečný pobyt na slunci, a tudíž přítomnost preexistujícího deficitu vitamínu D a hořčíku. K dalšímu snížení jejich hladin, a tím ke vzniku hypokalcemie v relativně krátkém čase, určitě přispěla chemoterapie, ale především antiresorpční terapie (2, 8, 9). Cisplatina způsobuje hypomagnezemií renálním poškozením a inhibuje konverzi 25(OH)D na aktivní kalcitriol v proximálním tubulu ledvin (8). Léčiva ovlivňující kostní metabolismus svým mechanismem účinku inhibují kostní resorpci a snižují tak uvolňování kalcia z kostí (2, 8, 9). Právě podání denosumabu v terénu preexistujícího deficitu

vitamínu D mohlo vést k relativně rychlému poklesu kalcemie a současně k prohloubení deficitu vitamínu D.

V ideálním případě jsme měli u pacienta před zahájením antiresorpční terapie kromě plazmatické koncentrace kalcia zkontrolovat i hladinu vitamínu D.

Závěr

Při diferenciálně-diagnostické rozvaze hypokalcemie je na místě pomýšlet i na nedostatek vitamínu D, zvláště pokud jiná příčina není zcela zřejmá. Optimální management hypokalcemie neexistuje. Léčebný přístup závisí na rychlosti nástupu hypokalcemie, její laboratorní závažnosti a klinických příznacích. Zároveň je nutné mít na paměti, že klinické příznaky hypokalcemie mohou být obtížné rozpoznatelné od obvyklých projevů onkologického pacienta, zejména v přítomnosti dalších příznaků jako jsou bolest, nauzea a slabost. Pacienti v paliativní péči mají nárok na substituční léčbu, pokud je jejím cílem úprava vnitřního prostředí, a tím udržení kvality života pacienta. Tuto skutečnost je vhodné poznamenat do propouštěcí zprávy pro další zdravotnický a ošetřující personál, neboť tato medikace může být považována za zbytnou.

LITERATURA

1. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016; 12(5): 426–432.
2. Body JJ, Niepel D, Tonini G. Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5): 1639–1649.
3. Broulík P. Diferenciální diagnóza hypokalcemie. *Interní Med.* 2009; 11(11): 507–510.
4. Janů M. Specifika některých solí vápníku v intravenózní terapii hypokalcemie a jejich další využití. *Čes. slov. Farm.* 2017; 66: 160–163.
5. Broulík P, Broulíková K. Vitamin D v praktické medicíně. *Interní Med.* 2013; 15(8–9): 256–260.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. Detail léčivého přípravku. Vigantol [online]. Praha: SÚKL, © 2010 [cit. 2018099]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0132984](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0132984)
7. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008; 336(7656): 1298–1302.
8. Ajero PM, et al. Chemotherapy-induced hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2010; 16(2): 284–290.
9. Rosner MH. Hypocalcemia in a Patient with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(4): 696–699.

