

Klinická farmakologie a farmacie

2019

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 33 | 2019

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po
orgánových transplantacích

HLAVNÍ TÉMA – OFTALMOLOGIE

Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění

Použití anti-VEGF léků v oftalmologii

Přehled očních lékových forem

Nežádoucí účinky antiglaukomatik na oko

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Aktuální farmakoterapie virových hepatitid

Hypnotika v léčbě nespavosti

KAZUISTIKY

Úprava dávky chemoterapie u pacienta po amputaci horní a dolní končetiny

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

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vážení,

do rukou se Vám dostává vydání časopisu *Klinická farmakologie a farmacie* nakladatelství Solen, věnované oftalmologii. Vybrali jsme pro Vás témata, která jsou aktuální, dynamická a věřím, že Vám přinesou potřebné poznatky pro Vaší praxi. Jejich zpracování se ujali naši přední odborníci, kteří jsou zárukou kvality.

Přehled očních lékových forem bytostně patří do klinické farmakologie a ukazuje na posun v aplikacích léků při léčbě očních nemocí, dnes jsou běžně podávány nejenom na oko a jeho okolí, ale přímo do nitra oka, vyvíjeny jsou depotní formy s dlouhodobým působením, aby bylo dosaženo maximálního efektu s co nejmenšími riziky.

Jednu z oblastí, kde jsou léky podávány přímo do oka, jsou antiVEGF preparáty, které se staly základem postupem u vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, prosadily se u venosních okluzí, diabetického makulárního edému a jejich vývoj neustále akceleruje.

Imunitně podmíněná onemocnění představují rozmanité stavy, které se projevují v celém organismu, a proto i v oku. Lékařská veřejnost obvykle nemá příliš povědomosti o očních problémech, proto je vítaná kapitola zpracovaná v největším centru léčby těchto chorob v naší republice.

Nežádoucí účinky provázejí každý lék a nevyhýbají se ani antiglaukomatikům. Tyto léky jsou podávány dlouhodobě na povrch oka, narušují slzný film, mění

stav spojivky a mají další nepříznivé efekty. Podílí se na nich jak vlastní léčivé složky, tak hlavně jejich dezinfekční složky, v první řadě benzalkonium chlorid. Pod obrazem zánětu spojivek mohou být neúspěšně léčeny i delší dobu, proto je potřeba na ně myslet.

Přeji tomuto číslu časopisu *Klinická farmakologie a farmacie* hodně spokojených čtenářů a našim pacientům díky uvedeným informacím lepší péči jejich očních problémů.

Editor hlavního tématu

prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc., FEBO,

rozsival@lfhk.cuni.cz,

Oční klinika LF UK a FN v Hradci Králové,

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

» **TIRÁŽ**

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 33, 2019, číslo 1, vychází 4x ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, 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 Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Strnadová, CSc., Brno, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc., Olomouc, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

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

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

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

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 2 Pavel Rozsívál – editor hlavního tématu

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 4 Barbora Vaňková, Kateřina Malá-Ládová, Sylvie Dusilová Sulková, Josef Malý
Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích

HLAVNÍ TÉMA – OFTALMOLOGIE

- 12 Aneta Klímová, Petra Svozílková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Pavlína Skalická, Jarmila Heissigerová
Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění
- 19 Alexandr Stepanov, Jan Studnička
Použití anti-VEGF léků v oftalmologii
- 25 Lukáš Lázníčka, Zdeňka Šklubalová
Přehled očních lékových forem
- 28 Petr Výborný
Nežádoucí účinky antiglaukomatik na oko

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 32 Petr Husa
Aktuální farmakoterapie virových hepatitid
- 38 Martin Pretl
Hypnotika v léčbě nespavosti

KAZUISTIKY

- 43 Jan Dvořák, Marie Bělehradová
Úprava dávky chemoterapie u pacienta po amputaci horní a dolní končetiny

Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích

Barbora Vaňková¹, Kateřina Malá-Ládová¹, Sylvie Dusilová Sulková², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

²Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod a cíl: Non-adherence k imunosupresivní léčbě může vést u pacientů po transplantaci až k rozvoji rejekce transplantovaného orgánu. Cílem tohoto sdělení bylo zhodnotit poznatky o účinnosti intervencí na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin, srdce, jater, plic nebo kombinace zmíněných orgánů v dosud publikovaných sekundárních přehledech literatury.

Metodika: Vyhledávání probíhalo v databázích PubMed, Embase a Cochrane Database of Systematic Reviews za použití klíčových slov „adherence“ nebo „compliance“, „transplant*“ a „interven*“. Vyhledávány byly systematické přehledy a meta-analýzy publikované do června 2018. Kvalita publikací byla hodnocena nástrojem AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Výsledky: Nalezeno bylo 7 prací, ze kterých byl vytvořen přehled zahrnující 46 primárních studií. Z nich bylo sníženo riziko rozvoje rejekce štěpu u pacientů v intervenční skupině zaznamenáno ve 3 studiích. Pozitivní vliv intervencí na zlepšení adherence k imunosupresivům nebo na změnu v jiných behaviorálních aspektech léčby, jako jsou například zdravotní gramotnost nebo kvalita života, byl zjištěn ve 24 studiích. Nejúčinnější strategií bylo použití multimodálních intervencí zaměřených na více rizikových faktorů non-adherence. Přehledy byly podle kritérií AMSTAR 2 hodnoceny s výjimkou jednoho jako málo nebo velmi málo kvalitní. **Závěr:** Ačkoli v systematických přehledech nebyla prokázána účinnost konkrétních intervencí stran zvýšení adherence, v klinické praxi mohou mít různé intervence pozitivní vliv na adherenci, zvláště při aplikaci individuálního přístupu a výběru nejvhodnějšího typu/kombinace intervencí pro konkrétního pacienta. K ověření účinnosti tohoto postupu je však potřeba dalších robustních kontrolovaných studií.

Klíčová slova: transplantace, imunosupresiva, adherence k léčbě, intervence, systematický přehled, metaanalýza.

Review analyzing the effectiveness of interventions to promote medication adherence in patients after solid organ transplantation

Introduction and objective: Non-adherence to immunosuppressive therapy may lead to graft rejection in transplanted patients. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of interventions to promote adherence to immunosuppressives in patients after transplantation of kidney, heart, liver, lung, or combination of the above mentioned organs in previously published secondary literature reviews.

Methods: PubMed, Embase and Cochrane Database of Systematic Review were searched using the following search terms: “adherence”, or “compliance”, “transplant*” and “interven*”. The systematic reviews published until June, 2018 were analyzed. Quality of them was evaluated by AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Results: Seven studies were included with a total of 46 primary studies. Reduced risk of developing graft rejection in patients receiving the intervention was found in 3 studies. Positive effect of interventions on the improvement of adherence to immunosuppressives or change in other behavioral aspects of the treatment, such as health literacy or quality of life, was found in 24 studies. The most effective strategy was to use multimodal interventions focused on multiple risk factors of non-adherence. Except of one review, the quality according to AMSTAR 2 tool was low or very low.

Conclusion: Although the effectiveness of interventions to increase adherence has not been established, in the clinical practice,

various interventions may have a positive effect on adherence, particularly based on individualized approach to each patient. However, additional robust, controlled studies are needed to verify the effectiveness of this procedure.

Key words: transplantation, immunosuppressive, medication adherence, intervention, systematic review, metaanalysis.

Úvod

Úspěšná orgánová transplantace dokáže navrátit pacienta zpět do plnohodnotného společenského a mnohdy i pracovního života. Trendem ve světě, a stejně tak v České republice (ČR), je proto zvyšování počtu těchto výkonů. Za posledních 10 let se podle českého Koordinačního střediska transplantací počet zákroků téměř zdvojnásobil. Zatímco v roce 2008 bylo provedeno 566 orgánových transplantací za celý rok, od ledna do července 2018 se uskutečnilo již 521 transplantací. Nejčastějším transplantovaným orgánem jsou ledviny, dále játra, srdce, plíce a slinivka břišní. Ve výjimečných případech je v ČR transplantována děloha a tenké střevo (1).

Společným aspektem každé posttransplantační zdravotní péče je pravidelná imunopresivní farmakoterapie (IS), která je indikována po celou dobu funkce štěpu. Imunosuprese brání odmítnutí transplantovaného orgánu imunitním systémem a liší se v časně fázi po výkonu, v udržovací fázi i v době rejekce. Dlouhodobě jsou užívána tzv. bazální IS, a to nejčastěji trojkombinace inhibitoru kalcineurinu (takrolimus, cyklosporin) nebo inhi-

bitoru mTOR (sirolimus, everolimus), antiproliferativního léčiva (mykofenolát mofetil, mykofenolová kyselina, azatioprin) a kortikosteroidu (prednison). Současně s touto terapií užívají pacienti další léčiva k léčbě nebo prevenci nežádoucích účinků léčiv nebo komorbidit (např. antihypertenziva nebo gastroprotektiva). Komplexní posttransplantační péče zahrnuje také úpravy v jídelníčku a v životním stylu, jako jsou např. dodržování zásad fotoprotekce a pravidelný self-monitoring funkce štěpu (2, 3).

Všechny výše zmíněné aspekty léčby zaštiťuje termín adherence k léčbě, který Světová zdravotnická organizace definuje jako míru, ve které se chování jednotlivce shoduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníků ohledně farmakoterapie, stravy a životního stylu (4). Adherence k léčbě je klíčem k terapeutickému úspěchu. Nedodržování těchto doporučení, tedy non-adherence, je naopak spojováno s vyššími náklady způsobenými vyšší nemocností, hospitalizací a úmrtností (5). Například u pacientů po transplantaci ledvin bylo zjištěno, že riziko pozdní rejekce štěpu je sedmkrát vyšší právě u pacientů s non-adherencí k IS (< 95 % užitých dávek) (6).

Úskalí studií zaměřených na adherenci k léčbě všeobecně spočívá v absenci zlatého standardu ve způsobu jejího měření, nejednotné hranici definující non-adherenci a mnoha faktorech, které ji individuálně a v závislosti na čase ovlivňují. U pacientů po orgánových transplantacích je proto odhadována v širokém rozmezí 22–68 % v závislosti na typu studie (2). Fakt, že adherence k léčbě není neměnná, však také znamená, že je možné ji podpořit vhodnými intervencemi.

Intervence na podporu adherence k léčbě již byly testovány i na populaci transplantovaných pacientů. Ty byly v roce 2009 kolektivem autorů pod vedením Dr. De Bleser rozděleny do třech kategorií na edukační neboli kognitivní (zaměřeny na znalost), konzultační neboli behaviorální (zaměřeny na chování) a psychologické neboli afektivní (zaměřeny na emoce) (7), které později Dr. Low a kol. doplnila o intervence finanční (8). Dr. De Bleser zároveň definovala cílové skupiny, na které jsou intervence zaměřeny. Mohou to být pacienti, zdravotnická zařízení nebo systém zdravotní péče. Příklady jednotlivých intervencí jsou uvedeny v Tabulce 1. Intervence zde jsou pro pře-

Tab. 1. Intervence na podporu adherence k léčbě – rozdělení a příklady

Typ	Příklad	Výhody	Nevýhody
1. Intervence personální			
Edukační/kognitivní	Posttransplantační edukace Tištěné materiály Audio-vizuální materiály Edukace rodiny Edukace zdravotníků	Znalost léčby a způsobu užívání léčiv Znalost self-monitoringu Znalost důvodů užívání léčiv Dohledání informací doma Potřebné informace z kvalitních zdrojů	Neporozumění instrukcím Jednotné materiály neodrážející individuální potřeby
Konzultační/behaviorální	Posttransplantační konzultace Přímý kontakt na zdravotníka Léková kartička Připomínátka* Pořadač (např. dávkovač na léky)	Řešení individuálních bariér Motivace pacienta Podpora samostatnosti Nastavení rutiny v užívání léčiv Podpora self-monitoringu	Strach nebo nechuť spolupracovat Některá léčiva mají být vyjmuta z blistru až těsně před užitím Náročná příprava léčiv do dávkovače Neschopnost nastavení časovače u připomínátek Technologické požadavky připomínátek
Psychologické/afektivní	Posttransplantační podpora Zahrnutí člena rodiny Pacientská organizace	Začlenění pacienta do týmu Budování důvěry	Strach nebo nechuť spolupracovat Personální náročnost
2. Intervence finanční			
	Plná úhrada léčby Příspěvek na zdravý životní styl**	Snížení finanční zátěže pro pacienta Podpora změn v životním stylu	Etický aspekt při výběru pacientů
3. Intervence lékové			
	Zjednodušení nebo modifikace dávkového schématu	Pacientem odsouhlasené dávkové schéma	Lékové prázdniny*** při méně častém dávkování Nežádoucí účinky spojené s novým léčebným režimem
* Např. ve formě pravidelných textových zpráv, mobilní aplikace, alarmu na lékovém pořadači aj. ** Např. na pohybovou aktivitu, na odvykání kouření, na přípravky s vysokým ochranným UV faktorem aj. *** Dočasné přerušení léčby.			

hlednost rozděleny do třech úrovní podle zaměření na změnu v aspektech personálních, finančních a lékových. Intervence na personální úrovni zahrnují rozdělení do kategorií dle Dr. De Bleser. Rozdělení intervencí ani jejich výčet však není definitivní a může docházet k jejich vzájemnému prolínání.

U studií zaměřených na adherenci k léčbě je dále nutné tuto léčbu specifikovat, aby bylo patrné, k čemu se adherence přesně vztahuje. Nejčastěji je v této oblasti zkoumána adherence k IS, protože je jako jediná spojena s lepší funkcí štěpu. U některých IS je také standardně prováděno terapeutické monitorování hladin léčiv (přímé měření adherence k léčbě) (9). Doporučená délka intervencí a jejich účinnost není opět nijak standardizována. Dle některých studií je pozitivním výsledkem změna v tzv. behaviorálních parametrech, kam lze zařadit adherenci k léčbě, znalost své léčby, zdravotní gramotnost, postoje k léčbě a kvalitu života. Jiné studie považovaly intervenci za účinnou až při změně v tzv. transplantačních parametrech, jako jsou progresse dysfunkce štěpu, počet rejekcí, ztrát transplantátu, počet retransplantací a úmrtí (9). Primární studie testující účinnost jednotlivých intervencí jsou následně shrnovány v přehledech, publikovaných zejména v posledních letech. Tyto přehledy se odlišují výběrem vstupních kritérií a metodikou zpracování dat.

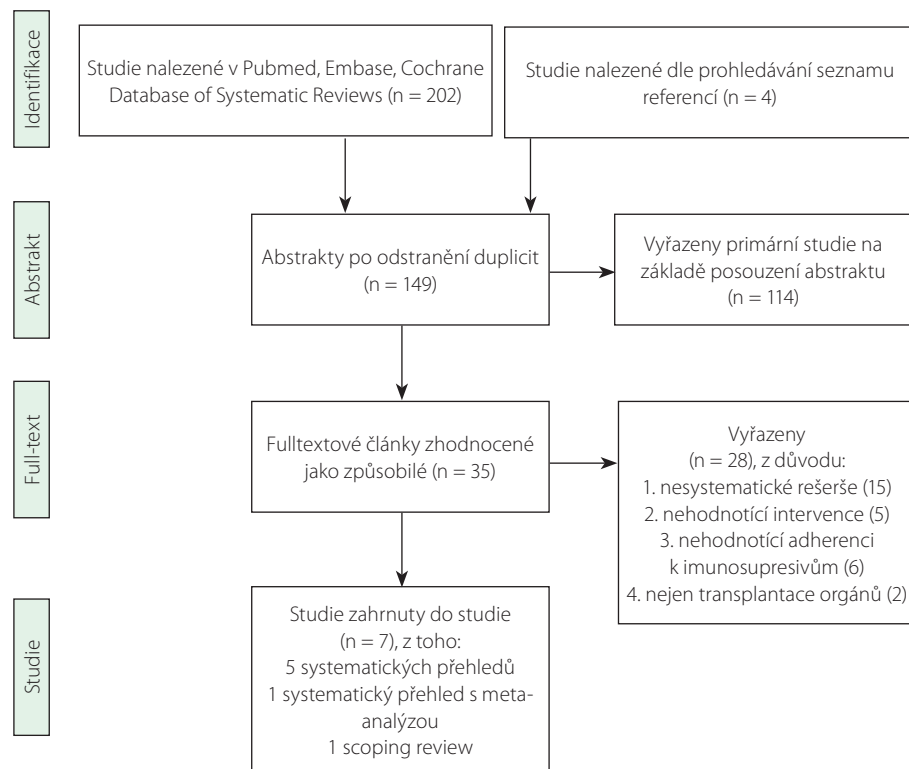
Cíl

Cílem tohoto sdělení bylo zhodnotit poznatky o účinnosti intervencí na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin, srdce, jater, plic nebo kombinace zmíněných orgánů v dosud publikovaných sekundárních přehledech literatury.

Metodika

Přehled literatury byl připraven v souladu s nástrojem PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols), který obsahuje 17 kritérií usnadňujících přípravu robustního protokolu (10). Klinická otázka byla definována pomocí PICO metody, tzn., byly vyhledány studie s pacienty po orgánových transplantacích (ledviny, srdce, plíce, játra, slinivka břišní, děloha, tenké střevo nebo kombinace), ve kterých byly testovány intervence na podporu adherence k IS (a případně dalším aspektům léčby) v porovnání s výchozím stavem nebo kontrolní skupinou. Účinnost intervencí byla měřena pomocí změn v behaviorálních

Schéma 1. Znázornění vyhledávání relevantních studií



nebo transplantačních parametrech před a po zavedení intervence.

Vyhledávány byly studie publikované od založení databáze do června 2018 v databázích Embase, PubMed (1946–6/2018) a Cochrane Database of Systematic Reviews za použití následujících klíčových slov: (adherence or compliance) and transplant* and interven*. Zahrnuty byly studie v anglickém jazyce a provedené pouze na lidech. V databázi PubMed byly vyhledávány neindexované termíny v titulu/abstraktu a jim odpovídající termíny MeSH (Medical Subject Headings) v celém textu. Vyhledávání bylo stratifikováno pouze na systematické přehledy nebo meta-analýzy na dané téma, naopak originální práce vč. nesystematických přehledů a krátkých sdělení byly ze studie vyřazeny. Relevantní studie byly identifikovány také na základě seznamu referencí jednotlivých publikací (viz Schéma 1).

Nejdříve byly jedním autorem (BV) vyřazeny duplicity a primární studie na základě posouzení abstraktu a názvu. U ostatních studií byla provedena analýza plného textu (BV). Finální výběr byl konzultován s druhým autorem (KML). Kvalita publikací byla oběma autory hodnocena nástrojem AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) a výsledné hodnocení bylo vytvořeno na základě vzájemného konsenzu (11).

Zjišťována byla například metodika zpracování (způsob vyhledávání, management rizika zkreslení apod.) a získané výsledky rešerše (počet a design intervenčních studií apod.). AMSTAR 2 obsahuje 16 položek, z toho 7 autoři považovali za zásadní pro kvalitní rešerši. Přehledy nesplňující maximálně jedno kritérium ze zbylých 9 položek byly definovány jako vysoce kvalitní, více nedostatků určilo střední kvalitu. Pokud přehledy nesplnily alespoň jedno zásadní kritérium, byla jim přisouzena nízká kvalita, více zásadních nedostatků definovalo velmi nízkou kvalitu.

U identifikovaných systematických přehledů byla posouzena a sjednocena závěrečná doporučení stran typů a účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě. Meta-analýza nebyla provedena z důvodu vysoké heterogenity nalezených primárních studií.

Výsledky

Celkem vstupní kritéria splnilo pět systematických přehledů (7, 8, 9, 12, 13) a jeden systematický přehled spojený s meta-analýzou (14). Do finálního souboru bylo zahrnuto i jedno systematické tzv. scoping review (15), a to z důvodu kvalitně zpracované metodiky rešerše pomocí struktury Arksey a O'Malley a detailně prezentovaných výsledků diskutovaných v širším měřítku, než dovoluje klasický systematický přehled.

Tab. 2. Základní charakteristiky zahrnutých přehledů

#	Hlavní autor, rok vydání	Stát	Kvalita dle AMSTAR 2	Metoda rešerše	Doba vyhledávání	Zdroj vyhledávání	Hodnocení rizika zkreslení	Počet zahrnutých studií	Typ zahrnutých studií	Min-max počtu pacientů ve studiích	Věková skupina pacientů	Transplantovaný orgán
12	Mathes T, 2017	NĚM	Nízká	PRISMA	do 5/2016	CINAHL, Embase, Medline, PsycINFO	Cochrane risk of bias tool	12	RCT (8), CT (1), kohort (3)	24–1830	A (9), D (2), A/D (1)	L
9	Duncan S, 2017	USA	Velmi nízká	PRISMA	do 5/2017	PsycINFO, PubMed, ScienceDirect, Scopus	Publikační bias, selekční bias	41	RCT (21), CT (8), kohort (11), další (1)	13–519	A (31), D (10)	L (25), J (8), S (1), P (4), mix. (3)
14	Zhu Y, 2017	Čína	Velmi nízká	–	do 10/2016	Cochrane, Embase, Google Scholar, Medline	Cochrane risk of bias tool	8	RCT (6), CT (2)	15–130	A (7), D (1)	L
13	Marcelino CA, 2015	BRA	Vysoká	JBIMASTARI	do 1/2014	CINAHL, Embase, Medline/ PubMed, PsycINFO, ScienceDirect, Scopus, Web of Science aj.	JBIMASTARI	3	CT (3)	23–76	A	S (2), S/P (1)
8	Low JK, 2015	AUS	Nízká	PRISMA	do 11/2013	CINAHL, Embase, Medline/ PubMed, PsycINFO, ScienceDirect	CONSORT pro RCT, TREND	12	RCT (8), kohort (2), další (2)	5–519	A	L
7	De Bleser L, 2009	BEL	Nízká	–	do 8/2008	CINAHL, Medline, PsycINFO, Evidence-Based Medicine Reviews	CONSORT pro RCT, Kvalitu hodnotící dotazník dle Forbes A (2002)	12	RCT (5), CT (3), další (4)	18–110	A (8), D (4)	L (7), J (3), S/P (2)
15	Oberlin SR, 2015	USA	Nelze hodnotit	Arksey a O'Malley	od 2005 do 2015	500 aktivních zdrojů via MNCAT Discovery	Selekční bias	46	–	–	–	L

AUS: Austrálie, BEL: Belgie, BRA: Brazílie, NĚM: Německo, USA: Spojené státy americké, PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis protocols, JBIMASTARI: Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument, CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials, TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs, RCT: randomizovaná kontrolovaná studie, CT: kontrolovaná studie, kohort: kohortová studie, A: dospělý, D: dítě, L: ledviny, J: játra, S: srdce, P: plíce, #: číslo zdroje.

Hodnocení kvality přehledů

Systematické přehledy byly podle kritérií AMSTAR 2 hodnoceny jako málo (3 studie) nebo velmi málo kvalitní (2 studie). Výjimku představoval přehled Marcelino a kol., který velmi podrobně uvedl strategii vyhledávání a nalezené výsledky (13). Kromě tohoto přehledu žádný jiný neuvedl seznam studií vyřazených na základě analýzy plného textu, který je podle AMSTAR 2 kritériem zásadním. V žádném z přehledů nebylo shrnuto, jakým způsobem byly financovány primární studie.

Tato kritéria nesplňovalo ani tzv. scoping review, a to právě v bodech, ve kterých se metodologicky lišilo od klasického systematického přehledu.

Jednalo se o způsob výběru studií, kdy byla vstupní a vyřazovací kritéria definována post hoc na základě nalezených zdrojů a panelové diskuze a dále v absenci detailního popisu nalezených studií.

Typ transplantace a sledované populace

První přehled byl publikován v roce 2009 a zahrnoval intervenční studie u všech typů orgánových transplantací (7). Hlavní odlišností ostatních publikací, z nichž 3 byly vydány v roce 2015 a 3 v roce 2017, byla právě vstupní kritéria. Celkem 6 studií zahrnovalo pacienty po transplantaci ledvin, z toho pouze dvě i další orgánové transplan-

tace. V přehledu Marcelino a kol. byly analyzovány studie s pacienty po transplantaci srdce nebo srdce a plic. Všechny přehledy obsahovaly studie na dospělých pacientech a 4 zároveň i na dětech. Detailní porovnání shrnuje Tabulka 2.

Počet primárních studií zahrnutých do přehledů

Hlavní výsledky jednotlivých přehledů a z nich vycházející závěrečná doporučení znázorňuje Tabulka 3. Systematické přehledy zahrnovaly různý počet studií (min. 3; max. 41), což po odstranění duplicit představovalo 46 intervenčních primárních studií publikovaných do května 2017. Stejný počet

studií byl nalezen v tzv. scoping review. V něm však nebyl uveden přesný seznam těchto studií a jejich výsledky tak nemohly být podrobněji přezkoumány. Ze studií publikovaných v systematických přehledech bylo 26 randomizovaných nebo pseudorandomizovaných kontrolovaných studií.

Hodnocení účinnosti intervence

Zastoupeny byly všechny typy intervencí, často v kombinacích. Účinnost intervencí byla hodnocena různými způsoby, proto jsme použili příklad rozdělení dle Dr. Duncan a kol., a to na studie prokazatelně zlepšující transplantační parametry, studie zlepšující behaviorální parametry a studie s neprokázaným účinkem. V daném přehledu nedošlo ze zastoupených (pseudo)randomizovaných studií ke zlepšení transplantačních parametrů, nebo tyto parametry nebyly vůbec testovány. Ke statisticky významnému poklesu

míry rejekce u intervenční skupiny došlo pouze ve 3 nerandomizovaných studiích provedených na malém počtu pacientů, z toho 2 studie byly provedeny na pediatrické populaci (9). Ke zvýšení adherence k léčbě, zdravotní gramotnosti, kvality života nebo jiných behaviorálních aspektů došlo ve 24 studiích. Žádná z intervencí nebyla prokazatelně účinnější než jiná.

Meta-analýza

Ze všech systematických přehledů pouze jeden, který byl zároveň spojen s meta-analýzou, definoval intervence na podporu adherence k léčbě obecně jako účinné. V něm Dr. Zhu a kol. uskutečnili kvantitativní analýzu osmi studií na pacientech po transplantaci ledvin a porovnali míru adherence nebo skóre adherence (podle použité metody měření adherence v primárních studiích) u skupiny

pacientů se standardní posttransplantační péčí s těmi, kteří obdrželi farmaceutem vedené intervence, kontinuální edukační intervence nebo byli jinak zahrnuti do intervenčních skupin (14).

Diskuze

Non-adherence k léčbě je tématem diskutovaným napříč všemi nozologickými jednotkami. Jak vyplývá z výsledků nalezených systematických přehledů, je jí věnována pozornost i v oblasti orgánových transplantací. Ačkoli intervence na podporu adherence k léčbě byly obecně prokázány jako účinné (16), konkrétní strategie řešení non-adherence k posttransplantační IS nebyla doposud stanovena. V klinické praxi lze využít plošného zavedení souboru intervencí zaměřených na více rizikových faktorů non-adherence k léčbě (např. pravidelné konzultace zaměřené na motivaci, edukaci a tvorbu rutiny v užívání léčiv) nebo

Tab. 3. Hlavní výsledky zahrnutých přehledů

#	Hlavní autor, rok vydání	Zhodnocení výsledků rešerše
12	Mathes T, 2017	Výsledek rešerše - Všech 11 studií hodnotících edukační a/nebo behaviorální intervence zaznamenalo alespoň mírné zlepšení adherence k léčbě. - Všechny studie se statisticky signifikantním zlepšením adherence použily multimodální intervence. - Lepší výsledky u studií s individuálním přístupem (př. diskuze bariér konkrétního pacienta) a/nebo s intenzivnějším intervenčním režimem (př. delší interval intervencí, častější schůzky s pacientem). - Pouze jedna studie hodnotila připomínátka, ke zlepšení adherence však nedošlo. - Žádná studie necítila současně na úmyslnou (např. zpětná vazba) a neúmyslnou (např. připomínátka) non-adherenci k léčbě. - Obě studie na dětech vykazovaly statisticky významné zlepšení adherence. - Riziko zkrácení bylo u většiny studií vysoké. Závěrečné doporučení Multimodální intervence cílené na konkrétního pacienta vykazují slibné výsledky. Jsou potřeba další randomizované kontrolované studie, které by měly být zaměřeny pouze na non-adherentní pacienty.
9	Duncan S, 2017	Výsledek rešerše - Z 21 RCT pouze 10 studií hodnotilo vliv intervencí na transplantační parametry. U žádné z nich nebyl potvrzen efekt intervencí, i přesto, že u většiny došlo ke zlepšení adherence k terapii (měřeno nepřímými metodami). V 1 studii byl signifikantně zvýšený počet ztrát štěpu v intervenční skupině a 2 studie zaznamenaly vyšší počet závažných vedlejších účinků (úmrtí, cerebrovaskulární příhoda) v intervenční skupině. - Pouze 3 nerandomizované studie (2 u pediatrické populace) zaznamenaly zlepšení přímých transplantačních parametrů (riziko rejekce štěpu), další studie na dětech měla ambivalentní výsledky. Závěrečné doporučení Dosavadní studie zlepšily behaviorální parametry, nikoliv transplantační. Intervence je třeba cílit na non-adherentní pacienty a měly by být intenzivní. Adherence by měla být měřena pomocí přímých metod.
14	Zhu Y, 2017	Výsledek rešerše a meta-analýzy - V intervenčních skupinách (6 z 8 studií) byla signifikantně vyšší míra adherence než v kontrolní skupině (OR = 2,36, 95 % CI 1,22 až 4,58, p = 0,011). Dle citlivostní analýzy se jedná o robustní zjištění. - V intervenčních skupinách (3 z 8 studií) bylo signifikantně vyšší skóre adherence než v kontrolní skupině (vážený průměrný rozdíl = 1,71, 95 % CI 0,35 až 3,07, p = 0,014). Výsledky jedné studie však velmi ovlivnily celkovou analýzu. Po jejím vyřazení již signifikance nebyla významná. Závěrečné doporučení Intervenční studie na podporu adherence k imunosupresivům u pacientů po transplantaci ledvin jsou obecně účinné.
13	Marcelino CA, 2015	Výsledek rešerše - V první studii bylo zjištěno, že přechod z dávkování 2x denně na jednodenní režim měl pozitivní vliv na adherenci k imunosupresivům. - Ve druhé studii nebyl potvrzen rozdíl v adherenci ke spirometrii mezi intervenční skupinou (edukace) a kontrolní skupinou (standardní péče). - Ve třetí studii nebyl potvrzen rozdíl v adherenci k léčbě mezi intervenční skupinou (multimodální intervence založené na interaktivních online workshopech) a kontrolní skupinou (standardní péče). Závěrečné doporučení Účinnost intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci srdce nebyla potvrzena. Tyto intervence by měly být používány s rozvahou, neboť zvyšují náklady na zdravotní péči. U imunosupresiv by mělo být upřednostňováno dávkování 1x denně (JBI doporučení síla „B“).

8	Low JK, 2015	Výsledek rešerše ■ Pozitivní vliv intervencí na adherenci k léčbě byl zaznamenán u 5 studií z 12. Jedna studie použila behaviorální intervence založené na podpoře self-monitoringu a soběstačnosti v přípravě léčiv (dávkač na léky, připomínátka, tonometr). Ostatní 4 studie zahrnovaly multimodální intervence zaměřené na chování pacienta, zdravotní gramotnost a emoce. Délka intervencí byla alespoň 6 měsíců. ■ Individuální intervence byly účinnější než univerzální, které byly shodné pro všechny pacienty. ■ Multimodální intervence byly účinnější než programy finanční podpory a jednorázová zpětná vazba zdravotní sestrou. ■ Zjednodušení dávkovacího režimu (přechod na 1x denně) dočasně zlepšilo adherenci, nicméně u pacientů s jednodávkovým režimem bylo zaznamenáno více tzv. lékových prázdnin (vynechání léčiva na více než jeden den). ■ Společným znakem většiny úspěšných studií bylo zapojení zdravotní sestry nebo farmaceuta do týmu. Závěrečné doporučení Efektivní intervence cílily na behaviorální aspekty adherence nebo zahrnovaly kombinaci behaviorálních, edukačních a emočních aspektů. Účinnost intervencí může být dále podpořena zahrnutím pacienta do procesu jejich přípravy.
7	De Bleser L, 2009	Výsledek rešerše ■ Zlepšení adherence zaznamenalo 5 z 12 studií. ■ Tři studie testovaly edukační/kognitivní intervence. Ke zlepšení adherence k léčbě došlo u jedné studie, ve druhé bylo zaznamenáno nižší kolísání hladin takrolimu v plazmě a ve třetí studii se zvýšila znalost léčby, ale adherence nikoliv. ■ Jedna studie testovala behaviorální/konzultační intervence, výsledky jen deskriptivního charakteru. ■ Pět studií testovalo kombinace různých intervencí, z nichž u jedné došlo ke zvýšení adherence k léčbě. Ostatní zaznamenaly jiné pozitivní výsledky jako zvýšení kvality života, snížení deprese a úzkosti nebo zlepšení znalosti o léčivech. Závěrečné doporučení U žádné z intervencí nebyla prokázána vyšší účinnost. Nejvíce prospěšný je multidimenzionální a týmový přístup. Intervence by měly být použity v kombinaci. Studie by měly být randomizované, kontrolované a kvalitní (CONSORT kritéria).
15	Oberlin SR, 2015	Výsledek rešerše ■ Žádná intervence není v účinnosti nadřazená jiné. ■ Intervence, které se zdají být účinnější (např. hledání rizikových pacientů, osobní poradce (peer mentor)), byly v transplantačních centrech používány méně často, protože jsou časově a finančně náročnější. ■ Vhodnější jsou intervence multidimenzionální, s častým zapojením pacienta, cílící pouze na pacienty s non-adherencí. Závěrečné doporučení Stavět základy důvěry mezi pacientem a zdravotníkem. Začlenit více typů intervencí cílených na konkrétního pacienta. Seskupit pacienty s podobnými potřebami/bariérami. Rozvíjet partnerství založené na spolupráci. Začlenit management lékové adherence do politiky zdravotnického zařízení.

RCT: randomizovaná kontrolovaná studie, OR: odds ratio, CI: confidence interval, JBI: Joanna Briggs Institute, CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials, #: číslo zdroje.

individuálního přístupu zahrnujícího identifikaci rizikových pacientů a jejich příčin non-adherence k léčbě a následné zavedení cílených intervencí pouze těmto non-adherentním pacientům.

Na základě provedené meta-analýzy byly intervence na podporu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledvin prokázány jako účinné (14). Účinností jednotlivých typů intervencí se však zabývali až autoři ostatních 6 přehledů. Společným znakem úspěšných studií bylo použití cílených intervencí na základě individuálního posouzení každého pacienta (9, 12, 15). To znamená, že byli nejdříve detekováni riziková pacienta, zjištěny možné příčiny non-adherence k léčbě a následně provedeny intervence.

A právě intervencím na úrovni pacienta byla věnována největší pozornost. Všechny přehledy znamenaly pozitivní vliv behaviorálních intervencí, zejména byly-li použity v kombinaci s edukačními. Žádná konkrétní strategie nebyla v účinnosti nadřazenější jiné, výhodnější byl naopak multimodální přístup zaměřený současně na více rizikových faktorů non-adherence, včetně postojů pacienta k léčbě a zdravotní gramotnosti. Příkladem těchto intervencí je nastavení úzké spolupráce mezi zdravotníkem a pacientem stran behaviorálních aspektů léčby (17), nastavení individuálního plánu

na zvýšení pacientovy samostatnosti (18) nebo opakovaná konzultace ohledně léčby (19). Dle Dr. Low a kol. je navíc účinnost intervencí zvýšena zapojením pacienta do procesu jejich přípravy (8).

Samostatnou podskupinu intervencí představují připomínáče (angl. reminder) a lékové pořadače, které lze zařadit mezi behaviorální intervence na úrovni pacienta a zároveň mezi lékové intervence. Připomínáče mohou fungovat samostatně např. pomocí pravidelných textových zpráv nebo jako součást mobilních aplikací zahrnujících současně edukaci či kontakt na zdravotníka. Mohou být také součástí lékovek nebo lékových pořadačů a ve výjimečných případech mohou samy měřit adherenci k léčbě. Stejně tak pořadač na léčiva může mít podobu klasického dávkače, automatického zásobníku (angl. automatic pill dispenser) nebo farmaceutem předplněných jednodávkových obalů. Doposud byly publikovány dvě studie na transplantovaných pacientech, z toho pozitivní vliv dávkače na léčiva s alarmem byl potvrzen pouze u jedné z nich (20, 21). Tyto ambivalentní výsledky korespondovaly s nejnovější randomizovanou kontrolovanou studií na 53480 pacientech léčených antidepressivy nebo léčivy ovlivňujícími kardiiovaskulární systém, která zkou-

mala vliv tří cenově dostupných připomínáčů na adherenci k léčbě. Účinnost samostatně použitých připomínáčů nebyla prokázána, nicméně studie poukázala na jejich potenciál při použití v kombinaci s dalšími intervencemi zaměřenými na více rizikových faktorů najednou (22).

Zjednodušení dávkovacího schématu je dalším častým příkladem lékových intervencí a zahrnuje převedení na monoterapii, jednodenní dávkování nebo použití tablet s prodlouženým účinkem. Ve studiích byl testován vliv konverze takrolimu dávkování 2x denně na 1x denně (23, 24, 25). U všech studií bylo zaznamenáno zvýšení adherence k léčbě, zejména eliminací večerní dávky léčiva. Na druhou stranu Dr. Kuypers a kol. poukázal na zvýšenou četnost tzv. lékových prázdnin u pacientů s méně častým dávkováním, které může výrazně ovlivnit kolísání IS v plazmě (23).

Pouze dvě primární studie z publikovaných přehledů se zabývaly finančními intervencemi. Jednalo se o studie s malým počtem pacientů a bez kontrolní skupiny, které porovnávaly adherenci k IS v závislosti na čase. Intervence zahrnovaly bezplatnou IS farmakoterapii po dobu 12 měsíců. Výsledky obou studií zlepšení adherence k léčbě nepotvrdily (26, 27).

Vlivem intervencí na změnu v transplantačních parametrech se ve svém přehledu věnoval Dr. Duncan a kol. Podle jeho názoru je adherence k léčbě pouze sekundárním výsledkem, který nedokazuje účinnost intervencí na snížení morbiditu, mortality nebo finančních nákladů. Z analyzovaných 41 primárních studií měřilo transplantační parametry 20 studií. K prokazatelnému zlepšení míry rejekce došlo jen u třech z nich. Naproti tomu 22 studií zaznamenalo statisticky významné zlepšení adherence k IS nebo jiných behaviorálních parametrů (9).

Tato diskrepance mezi zlepšením adherence k léčbě, ale nezlepšením transplantačních parametrů, byla autory odůvodněna špatným provedením studií spíše než nefunkčností intervencí. Výzkum v této oblasti je podle nich zatížen tzv. observačním bias, kdy jsou intervence testovány na nevhodném souboru pacientů za použití málo citlivých metod měření účinnosti. Výsledky studií mohou být také negativně ovlivněny tzv. selekčním bias. To znamená, že se vstupem do studie snadněji souhlasí pacienti, kteří jsou adherentní k léčbě. Intervence u již adherentních pacientů tak logicky nemůže být prokázána jako účinná. Naproti tomu s non-adherentními pacienty je spolupráce výrazně těžší a nejsou proto často do studií ani zařazeni (9). Nejnovější přehledy proto navrhuji zavést intervence pouze pacientům s identifikovaným rizikem non-adherence k léčbě. To však významně limituje počet pacientů po orgánových transplantacích zahrnutých do studie (28).

Studie definující účinné intervence pouze na základě pozitivních změn v behaviorálních parametrech mohou mít navíc přehnaně optimistické výsledky oproti reálné situaci, například z důvodu použití nepřímého způsobu

měření adherence k léčbě a krátkému sledovacímu období (9). Na rozdíl od transplantačních parametrů, které jsou v rámci posttransplantační péče pravidelně a dlouhodobě měřeny, zlepšení behaviorálních parametrů je často prokázáno jen v krátké době po zavedení intervencí. Podle nesystematického přehledu Dr. Nevinse a kol. by proto měly být intervence implementovány v ideálním případě trvale, aby bylo možné dosáhnout pozitivních změn i v klinické praxi (2, 28).

Jak poukázal tento přehled, existuje mnoho způsobů, jak lze ovlivnit adherenci k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. Dr. Berben a kol. se proto zabýval použitím těchto intervencí ve standardní posttransplantační péči a zjistil, že ty, které jsou považovány za účinné, jsou používány nejméně. Nejčastěji jsou využívány tištěné materiály spolu s jednorázovou edukací v časně fázi po transplantaci. Jak poukazuje Dr. Berben shodně se všemi doposud publikovanými přehledy, edukace samotná nemusí být u všech pacientů dostačující (29). Na místě je proto zavedení dalších typů intervencí do standardní posttransplantační péče, které ovlivňují spíše pacientovy návyky, chování nebo emoce. Doporučené je také ustanovení zodpovědné osoby v péči o pacienta a vyškoleného týmu zdravotníků (2).

V dnešní době je zájem o tuto problematiku značný, což dokládají hned tři systematické přehledy publikované v roce 2017. V témže roce byl také publikován rozsáhlý soubor doporučení zabývající se ovlivnitelnými rizikovými faktory u pacientů po transplantaci jater a ledvin, ve kterém byla non-adherenci k léčbě věnována zvláštní kapitola (2). Na základě vyhodnocení kvality však nalezené systematické přehledy

ani meta-analýza neodpovídaly moderním požadavkům. Přitom tento typ publikací patří na hierarchickém žebříčku mezi ty nejvýznamnější, proto by na jejich kvalitu měl být kladen velký důraz. Výjimku představoval přehled Marcelino a kol., který však do finální analýzy zahrnul pouze tři primární studie na pacientech po transplantaci srdce. Důvodem nízké kvality přehledů může být nedostatečná kvalita již primárních prací. V přehledech bylo shodně diskutováno vysoké riziko zkreslení výsledků, a to zejména vlivem absence nebo nedostatečné randomizace pacientů do intervenčních skupin, malých počtů zahrnutých pacientů a krátkého sledovaného období.

Závěr

Publikované systematické přehledy dosud neprokázaly účinnost vybrané konkrétní intervence u pacientů po orgánových transplantacích, nicméně poukázaly na přínos kombinace více intervencí zacílených současně na několik faktorů non-adherence k léčbě. Intervenční režim by měl být intenzivní, to znamená prováděn důsledně a po dostatečně dlouhou dobu, a účinnost navržených intervencí by měla být pravidelně měřena sledováním změn v behaviorálních a transplantačních parametrech. I přes velké množství publikovaných studií je však třeba jejich závěry interpretovat s opatrností a v budoucnu věnovat větší důraz kvalitě výzkumných prací, které by účinnost navržených intervencí potvrdily nebo vyvrátily. Na místě je vytvořit robustní kontrolované studie s dostatečnou délkou sledování.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 417).

LITERATURA

1. Transplantační aktivita v ČR. In: Koordinační středisko transplantací [On-line]. [citováno 30. 8. 2018]. Dostupné z: <http://www.kst.cz/wp-content/uploads/2016/02/Transplantacni-aktivita-v-CR-20167.pdf>
2. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients. *Transplantation* 2017 Apr; 101(4S Suppl 2): S1–S56.
3. Vankova B, Maly J, Mala-Ladova K, Sulkova Dusilova S. Analysis of drug-related problems in patients after kidney transplantation - case reports. *Aktuality v nefrologii*. 2017; 23(4): 191–201.
4. Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization [WHO], Geneva, Switzerland: 2003.
5. NICE 2009 Medicines adherence: Involving patients in de-

- cision about prescribed medicines and supporting adherence. London, Royal College of General Practitioners (UK): 2009.
6. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004 Mar 15; 77(5): 769–776.
7. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2009 Aug; 22(8): 780–797.
8. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 May; 30(5): 752–761.
9. Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, LaPointe Rudow D, Shneider BL, Shemesh E. A systematic review of immu-

- nosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the streetlight effect. *Pediatr Transplant*. 2018 Feb; 22(1).
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep; 21; 358: j4008.
12. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014 Feb; 40(1): 102–108.
13. Marcelino CA, Díaz LJ, da Cruz DM. The effectiveness of interventions in managing treatment adherence in adult heart

transplant patients: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015 Sep; 13(9): 279–308.

14. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2017 Oct; 65(7): 1049–1056.

15. Oberlin SR, Parente ST, Pruett TL. Improving medication adherence among kidney transplant recipients: Findings from other industries, patient engagement, and behavioral economics-A scoping review. *SAGE Open Med*. 2016 Jan 21; 4: 2050312115625026.

16. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013; 73: 545–562.

17. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Graff Zivin J, Lee JK, Sredzinski E, Tolley EA. Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2013 Sep; 13(9): 2364–2373.

18. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, Coffey D, Peace L. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): a pilot randomized contro-

lled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011 Nov-Dec; 25(6): 864–870.

19. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM, de Andrade LG. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2015 Nov; 47(11): 1899–1905.

20. Henriksson J, Tydén G, Höjjer J, Wadström J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation*. 2016 Jan; 100(1): 203–209.

21. Reese PP, Bloom RD, Trofe-Clark J, et al. Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017 Mar; 69(3): 400–409.

22. Choudhry NK, Krumme AA, Ercole PM, et al. Effect of Reminder Devices on Medication Adherence: The REMIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 May 1; 177(5): 624–631.

23. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, et al. ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2013 Jan 27; 95(2): 333–340.

24. Cassuto E, Pageaux GP, Cantarovich D, et al. OSIRIS investigators. Adherence to and Acceptance of Once-Daily Tacrolimus After Kidney and Liver Transplant: Results From OSIRIS, a French Observational Study. *Transplantation*. 2016 Oct; 100(10): 2099–2106.

25. Doesch AO, Mueller S, Akyol C, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Oct 21; 7: 1253–1258.

26. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 2000 Oct 27; 70(8): 1240–1244.

27. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant*. 2005 Feb; 19(1): 77–82.

28. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug; 28(8): 2290–2301.

29. Berben L, Dobbels F, Kugler C, Russell CL, De Geest S. Interventions used by health care professionals to enhance medication adherence in transplant patients: a survey of current clinical practice. *Prog Transplant*. 2011 Dec; 21(4): 322–331.

Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění

Aneta Klímová, Petra Svozílková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Pavlína Skalická, Jarmila Heissigerová

Oční klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění nejčastěji postihují klouby, kůži, ledviny, plíce, mohou se manifestovat neurologickými a očními příznaky. Očním projevem imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění může být postižení spojivky (konjunktivitida), skléry a episkléry (skleritida a episkleritida), rohovky (keratitida), sítnice (retinitida), uveální tkáň, tedy duhovky, řasnatého tělesa a cévnatky (uveitida). Postiženo může být nejen oko, ale také zrakový nerv a periokulární tkáň – slzná žláza a měkké tkáně orbity. Oční projevy mohou být mírné i zrak ohrožující, někdy způsobují dyskomfort až bolest. Léčba lokální kapkami, periokulární injekcí či intravitreální aplikací léčiva do sklivce závisí na charakteru očního projevu a etiologii systémového onemocnění. V případě těžkého postižení spojeného s rizikem zhoršení vize je indikována systémová terapie, která je vedena ve spolupráci se specialistou v daném oboru.

Klíčová slova: imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění, oční projevy, imunosuprese, DMARDs, biologická terapie.

The therapy of ocular manifestations of immune mediated inflammatory diseases

Immune mediated inflammatory diseases cause impairment of joints, skin, kidneys, lungs or cause neurological and ocular symptoms. Ocular manifestation of immune mediated inflammatory diseases involves conjunctiva (conjunctivitis), sclera and episclera (scleritis and episcleritis), cornea (keratitis), retina (retinitis), uvea, which comprises iris, ciliary body and choroid (uveitis). Beside the eye, surrounding tissues may be affected – optic nerve, lacrimal gland and soft tissues of the orbit. The severity of ocular impairment may be variable, even sight threatening, sometimes cause discomfort or pain. Local therapy with eye drops, periocular injection or intravitreal application of therapeutics depends on type of ocular manifestation and etiology of systemic disease. In case of severe impairment with high risk of vision loss, the systemic therapy is indicated in cooperation with related specialist.

Key words: immune mediated inflammatory diseases, ocular impairment, immunosuppressive therapy, DMARDs, biologic therapy.

Imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění

Společným rysem skupiny chorob označované názvem imunitně podmíněná zánětlivá onemocnění (IMID, immune mediated inflammatory diseases) je zánět, přestože etiologie u některých onemocnění není objasněna. Podle charakteru imunitní odpovědi se dělí na autoimunitní a autoinflamatorní.

Autoimunitní onemocnění vznikají dysregulací imunitního systému, kdy aktivace imunitních buněk namířená proti autoantigenům vede k poškození vlastní tkáně. Autoimunitní onemoc-

nění se dělí na orgánově specifická a systémová. U autoimunitních onemocnění mechanismy namířené proti zdravé tkáni vznikají v důsledku získané/adaptivní imunitní odpovědi. Mezi tato onemocnění patří například primární Sjögrenův syndrom, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus či některé vaskulitidy.

Vedle autoimunitních onemocnění je definována skupina **autoinflamatorních onemocnění**, která jsou způsobena genetickými mutacemi v oblastech zapojených do regulace mechanismů vrozené imunity (1). U těchto onemocnění je známa genetická dispozice k nemoci a předpokládá

se, že spouštěcími mechanismy jsou environmentální faktory a infekce. Mezi tato onemocnění patří Behčetova choroba a Blau syndrom (juvenilní sarkoidóza). Zvažována je i skupina spondyloartritid, což podporuje fakt, že u těchto onemocnění nejsou identifikovány autoprotilátky, na rozdíl například od revmatoidní artritidy (2).

Sjögrenův syndrom

Nejčastějším očním projevem autoimunitních onemocnění je snížená produkce slz projevující se **syndromem suchého oka** s postižením rohovky a spojivky, tzv. **keratocon-**

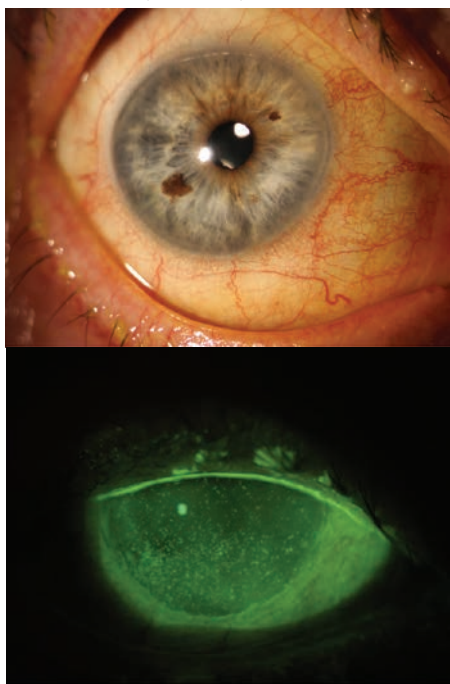
conjunctivitis sicca (obr. 1). Prevalence Sjögrenova syndromu v populaci se udává 0,4 %, častěji jsou postiženy ženy (3). Kvalitu života snižuje vedle oční symptomatologie také výrazná únava. Je popisován vyšší výskyt B non-Hodgkinova lymfomu, který postihuje přibližně 5 % pacientů se Sjögrenovým syndromem (4).

Primární Sjögrenův syndrom je izolované postižení slzné a slinné žlázy. **Sekundární** Sjögrenův syndrom se vyskytuje v souvislosti se systémovými chorobami pojiva (kolagenózami) uvedenými v tabulce 1 (5).

Revmatoidní artritida

Největší skupinou pacientů se sekundárním Sjögrenovým syndromem jsou pacienti s revmatoidní artritidou. Chronické onemocnění postihuje klouby a šlachy, klouby jsou oteklé, bolestivé, typická je ranní ztuhlost (6). Diagnóza je stanovena na základě detekce protilátek proti revmatoidnímu faktoru a proti cyklickému citrulinovanému pepti-

Obr. 1. Keratoconjunctivitis sicca u pacienta s revmatoidní artritidou, po barvení fluorescenčním barvivem se zobrazuje vychytávání barviva na povrchu rohovky a spojivky



Tab. 1. Onemocnění asociovaná se sekundárním Sjögrenovým syndromem

■ revmatoidní artritida
■ systémový lupus erythematosus
■ polymyozitida
■ systémová sklerodermie
■ primární biliární cirhóza
■ autoimunitní hepatitida
■ primární sklerozující cholangitida

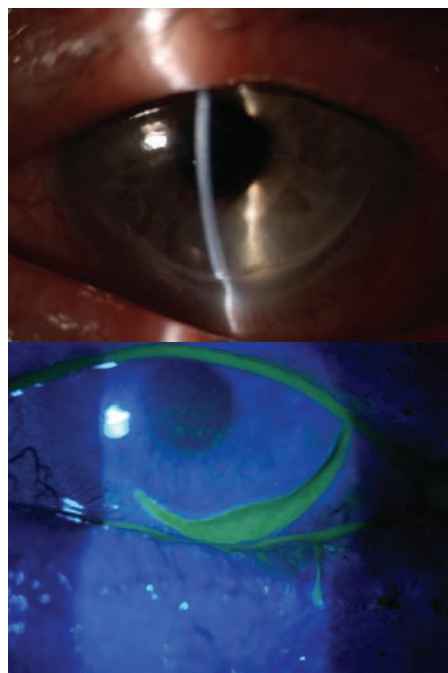
du (anti-CCP), na základě klinických známek artritidy (nejčastěji klouby rukou a zápěstí) a typických rentgenových změn. Séronegativní revmatoidní artritida bez laboratorního průkazu protilátek se vyskytuje přibližně u 15 až 25 % pacientů.

Mimokloubním projevem je oční postižení, které má přibližně 10–35 % pacientů s revmatoidní artritidou (4, 6). Kromě nejčastější keratoconjunctivitis sicca mohou mít pacienti periferní ztenčení rohovky (**periferní ulcerující keratitidu**, obr. 2), **skleritidu** nebo **episkleritidu**.

Léčba primárního Sjögrenova syndromu je lokální a převážně symptomatická, v klinických studiích nebyla prokázána účinnost systémové protizánětlivé terapie. Sekundární Sjögrenův syndrom vedle lokální oční terapie často vyžaduje systémovou léčbu (tab. 2).

Lokální oční terapie u Sjögrenova syndromu by měla být vedena oftalmologem, pravidelné kontroly jsou při stabilizaci nálezu 2x ročně. Frekvence aplikace zvlhčujících očních kapek (umělé slzy, lubrikancia) závisí na závažnosti nálezu a dyskomfortu pacienta, u mírných forem je dostačující 3 až 5x denně a na noc použití gelu či masti. Závažný stav vyžaduje kapání každých 30–60 minut, s výhodou je zde použití gelů. V případě těžkého postižení se tato léčba doplňuje aplikací kapek připravených z autologního séra, které mohou zlepšit dyskomfort, a dále suspenze 0,1% cyklosporinu aplikovaná 1x denně na noc. Doporučeno je používání kapek bez obsahu konzervačních látek.

Obr. 2. Periferní ulcerující keratitida u pacienta s revmatoidní artritidou



Uzávěry slzných cest kolagenními či silikonovými uzávěry jsou další možností léčby suchého oka. Předpokládá se, že prodlouží účinek aplikovaných kapek ve spojivkovém vaku, nicméně podle studií nejsou výsledky jednoznačné a vzácně mohou být zátky příčinou infekčních komplikací – dakryocystitidy (7).

Lokální léčba u periferní ulcerující keratitidy zahrnuje kromě lubrikancií širokospektrá antibiotika, v případě hrozící perforace či perforace rohovky se provádí transplantace amnia s resekci postižené spojivky. Periferní ulcerující keratitida a skleritida vždy vyžaduje nasazení či posílení systémové protizánětlivé terapie, lokální terapie je neúčinná.

Systémová léčba je multidisciplinární, vede na imunologem/revmatologem, oftalmologem, pneumologem, gynekologem a stomatologem. V léčbě extraglandulárního postižení u sekundárního Sjögrenova syndromu se využívají NSA, nicméně zásadní je použití **chorobu modifikujících antirevmatických léků (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs, tab. 3)** (4, 6). Termín „chorobu modifikující antirevmatické léky“ byl zaveden v souvislosti s revmatoidní artritidou, ale nyní je používán i pro jiné zánětlivé revmatické choroby. Tyto léky jsou pilířem léčby revmatických onemocnění. Jedná o heterogenní skupinu léků s různými biologickými vlastnostmi i mechanismy účinku, které jsou rozdělené do skupin konvenční syntetické (csDMARDs), cílené syntetické (tsDMARDs), biologické (bDMARDs) a biosimilární (bsDMARDs). Na rozdíl od NSA nemají přímý analgetický vliv, úči-

Tab. 2. Možnosti lokální oční a systémové terapie u revmatoidní artritidy

Lokální oční terapie	
lubrikancia (kapky, gely, masti)	
kortikoidy	
cyklosporin	
autologní sérové kapky 20% až 50%	
uzávěry slzných cest (silikonové nebo kolagenové)	
Systémová terapie	Indikace
NSA	systémové projevy, nejčastěji artralgie
DMARDs – konvenční	
hydroxychlorochin	systémové projevy (sicca, artralgie)
methotrexát	pokud je hydroxychlorochin neúčinný
kortikoidy	aktivní systémové onemocnění
DMARDs – biologická terapie	
baricitinib, inhibitory IL-6	pokud je ostatní léčba neúčinná

nek nastupuje s časovým odstupem, ale přetrvává po určitou dobu i po jejich vysazení. Největším omezením jsou vedlejší účinky léčby. Volba terapie závisí na aktivitě onemocnění a postižení orgánového systému. U mírných forem a v těhotenství je doporučován hydroxychlorochin pro relativně nezávažné nežádoucí účinky. Léčba aktivního onemocnění je obvykle zahájena **methotrexátem**, ev. v kombinaci s kortikoidy, při kontraindikaci se využívá **leflunomid** nebo **sulfasalazin**. Biologická léčba je podle klinických studií účinná v kombinaci s methotrexátem, např. tsDMARDs (baricitinib) nebo inhibitory IL-6.

Součástí léčby u pacientů s revmatoidní artritidou jsou stále systémové kortikoidy, určené zejména na překlenutí období do nástupu účinku DMARDs. Před plánovanou nitrooční operací u pacientů doporučujeme navýšit léčbu kortikoidy přibližně 3–7 dní před výkonem na dávku 0,3–0,5 mg/kg/den u prednisonu. Peroperačně lze podat metylprednizolon intravenózně, hydrokortizon intramuskulárně nebo kortikoid aplikovat lokálně (subkonjunktiválně, pod Tenonovu fascii či periokulárně). Po výkonu se perorální dávka snižuje dle klinického nálezu na dávku udržovací nebo se kortikoidy zcela vysadí (8).

Kortikoidy mají nízkou toxicitu, nicméně nežádoucí účinky se vyskytují často, a to v závislosti na druhu léčiva, dávce a délce podávání. Dlouhodobá léčba lokálními i systémovými kortikoidy má kataraktogenní účinky a u některých pacientů může zvýšit nitrooční tlak (steroidní glaukom). Při dlouhodobé kortikoterapii je nutné monitorovat nežádoucí účinky léčby. Vhodné jsou pravidelné krevní odběry (krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, jaterní a ledvinné funkce, glykemie, ionty, cholesterol), vyšetření moči, kontroly krevního tlaku a také vyšetření denzitometrie pro riziko osteoporózy.

Spondyloartritidy

Jsou skupinou zánětlivých revmatických onemocnění, které mají řadu společných rysů, například častý nález positivity antigenu HLA B27, sakroilitida či spondylitida, periferní oligoartritida a časté mimoskeletální postižení, kam patří manifestace gastrointestinální, oční a kardiální. Největší skupinou je **ankylozující spondylitida**, dále **psoriatická artritida**, reaktivní artritida, enteropatická artritida u **idiopatických střevních zánětů** a nediferencované spondyloartritidy.

Tab. 3. Přehled „chorobu modifikujících antirevmatických léků“ (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) používaných v terapii autoimunitních onemocnění napříč obory

Lék	Mechanismus účinku
csDMARDs – konvenční syntetické	
antimalarika (chlorochin/hydroxychlorochin)	inhibice IL-1, indukce apoptózy zánětlivých buněk
sulfasalazin	suprese IL-1 a TNFα, indukce apoptózy zánětlivých buněk
methotrexát	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
leflunomid	inhibice syntézy pyrimidinu
cyklosporin A	kalcineurinový inhibitor
azathioprin	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
mykofenolát mofetil	antimetabolit – inhibice metabolismu purinu
cyklofosamid	alkylační cytostatikum
tsDMARDs – cílené syntetické	
tofacitinib	inhibitor Janus kinázy
baricitinib	inhibitor Janus kinázy
bDMARDs – biologické	
adalimumab	anti-TNF alfa
infliximab	
golimumab	
etanercept	
certolizumab	
anakinra/canakinumab	anti-IL1
gevokizumab	anti-IL2
daclizumab	
tocilizumab	anti-IL6
sarilumab	anti-IL17
secukinumab	
rituximab	anti-CD20
alemtuzumab	anti-CD52
interferon alfa 2a, 2b	interferony
pegylovaný interferon alfa 2b	
interferon beta	snižuje tvorbu imunoglobulinů a imunokomplexů
intravenózní imunoglobuliny	
abatacept	inhibuje aktivitu T lymfocytů

Ankylozující spondylitida má typický projev sakroiliitidy s charakteristickými rentgenovými změnami. Manifestuje se bolestí v zádech a ztuhlostí s omezeným rozvíjením páteře.

Léčba režimová i farmakologická je multidisciplinární, koordinována zpravidla revmatologem. Jsou využívány NSA, systémové kortikoidy jsou doporučeny pouze u mimokloubních projevů, ze syntetických DMARDs jsou v klinických studiích popsány pozitivní účinky pouze u sulfasalazinu. Z biologických DMARDs je ve studiích dokumentován účinek inhibitorů TNFα a inhibitorů IL-17 (6).

Akutní přední uveitida (obr. 3) je nejčastější oční manifestací u spondyloartritid, postihuje 25–30 % pacientů s ankylozující spondylitidou. Zánět typicky probíhá jednostranně, střídavě postihuje obě oči. Aktivita nitroočního zánětu nemusí korelovat s aktivitou celkového onemocnění. Oční postižení se manifestuje bolestí oka při akomodaci, zarudnutím spojivky, světloplachostí a zhoršením vize (9).

V akutní fázi zánětu se aplikují lokální **kortikoidy** (dexametazon) se silným účinkem v kapkách každých 30 minut, na noc 1% dexametazonová mast. Lokálně aplikované kortikoidy dobře pronikají do předního segmentu oka. Při zklidnění přední uveitidy prodlužujeme intervaly mezi dávkami a v průběhu několika týdnů je postupně vysazujeme.

Obr. 3. Zneokrouhlená zornice v důsledku srůstů duhovky s čočkou (zadní synechie) po proběhlé zadní uveitidě



Součástí léčby přední uveitidy jsou **mydriatika a cykloplegika**. Významně snižují dyskomfort pacienta tím, že uvolňují spasmus ciliárního svalu a sfinkteru zornice, dále také zabraňují tvorbě zadních synechií a snižují intenzitu zánětlivých projevů v přední komoře. Vhodný preparát se volí podle intenzity a délky trvání mydriázy. V akutní fázi u uveitidy s výraznou aktivitou zánětu je někdy nezbytná subkonjunktivální aplikace adrenokortikoidů k dosažení mydriázy a přerušení zadních synechií (0,2 ml dexametazonu + 0,2 ml adrenalinu + 0,2 ml kokainu), dexametazon snižuje aktivitu uveitidy. S opatrností indikujeme mydriatika u pacientů s kardiovaskulárními chorobami.

Při výrazné aktivitě uveitidy v začátku onemocnění doporučujeme podání perorálních NSA k posílení protizánětlivého účinku. Tyto léky jsou kontraindikovány u pacientů s chorobami gastrointestinálního traktu (eroze, ulcerace), mohou zhoršit renální funkce, zvýšit krvácivost a také zvyšují riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod.

U malé části pacientů akutní onemocnění přechází do chronické formy, která je téměř vždy komplikována kataraktou, sekundárním glaukomem a cystoidním makulárním edémem. V léčbě **chronické přední uveitidy** jsou podávány lokálně nejslabší kortikoidy, které snižují aktivitu onemocnění. U chronického zánětu je důležitá spolupráce s revmatologem, který indikuje či posiluje léčbu DMARDs na základě uveitidy nedostatečně reagující na lokální protizánětlivou terapii.

Dalšími očními projevy u spondyloartritid jsou episkleritida, méně často skleritida. **Episkleritida** je nejčastější oční manifestací nespecifických střevních zánětů. Episkleritida postihuje povrchové vrstvy, v léčbě jsou účinné chlazené umělé slzy, lokálně kortikoidy na 1 až 2 týdny, případně celkově NSA. U **skleritidy** je zánět lokalizován také v hlubších vrstvách a zpravidla vyžaduje systémovou terapii NSA, kortikoidy či DMARDs.

Sarkoidóza

Multisystémové granulomatózní onemocnění nejasné etiologie. Nejčastěji jsou postiženy plicce, lymfatické uzliny a kůže. Oční projevy jsou přítomné u 25 až 60 % pacientů, ve 30 % jsou oční příznaky první manifestací sarkoidózy. Nejčastěji probíhají chronicky, méně často akutně u systémové formy sarkoidózy. Oční projevy jsou pestré, granulomatózní přední uveitida, intermediální uveitida, zadní uveitida, vaskulitida či

panuveitida, u některých pacientů jsou přítomny granulomy spojivky a postižení slzné žlázy.

Diagnóza je nejčastěji stanovena na základě typických očních projevů, v případě granulomů na spojivce je možné provést biopsii. Plicní vyšetření potvrdí diagnózu sarkoidózy z nálezů granulomů z biopsie plic či mediastinálních lymfatických uzlin. Častým nálezem u pacientů se sarkoidózou je bilaterální hilová lymfadenopatie.

Léčba lokálními kortikoidy a mydriatiky je většinou dostačující u přední uveitidy, v případě zadní uveitidy jsou indikovány systémové kortikoidy, případně v kombinaci s methotrexátem či azathioprinem (8).

Juvenilní idiopatická artritida

Onemocnění postihuje děti a mladistvé do 16 let věku. Dívky jsou postiženy 4x častěji než chlapci. Chronické onemocnění postihující klouby je často asociováno s **chronickou přední uveitidou**. Aktivita uveitidy nemusí korelovat s aktivitou celkového onemocnění. Přední uveitida často probíhá asymptomaticky na bledém oku. Postižení je většinou oboustranné, často asymetrické. Pokles vízu bývá v důsledku komplikací: ukládání vápenatých solí v rohovce (**zonulární keratopatie**), srůsty duhovky s čočkou (**zadní synechie**), **katarakta**, **sekundární glaukom**, **cystoidní makulární edém** sítnice, vzácněji **edém papily zrakového nervu**.

Lokální léčba využívá nejslabší kortikoidy, které snižují zánět. Volba preparátu závisí na protizánětlivém účinku a průniku do přední komory (tabulka 4), četnost aplikace na typu a intenzitě zánětu (9). Součástí léčby jsou mydriatika.

Celková léčba je vedena dětským revmatologem. Z oční indikace je systémová léčba indikována při přední uveitidě nereagující na lokální terapii a/nebo při komplikacích uveitidy. Lékem volby je methotrexát, dále mykofenolát mofetil, velmi dobré zkušenosti jsou s léky ze skupiny anti-TNF alfa, zejména adalimumabem (10, 11).

Tab. 4. Kortikoidy pro lokální terapii

	protizánětlivý efekt	průnik do přední komory
fluorometolon	1	1
prednizolon	4	3 až 4
hydrokortizon	1	4
dexametazon	26	2 až 3

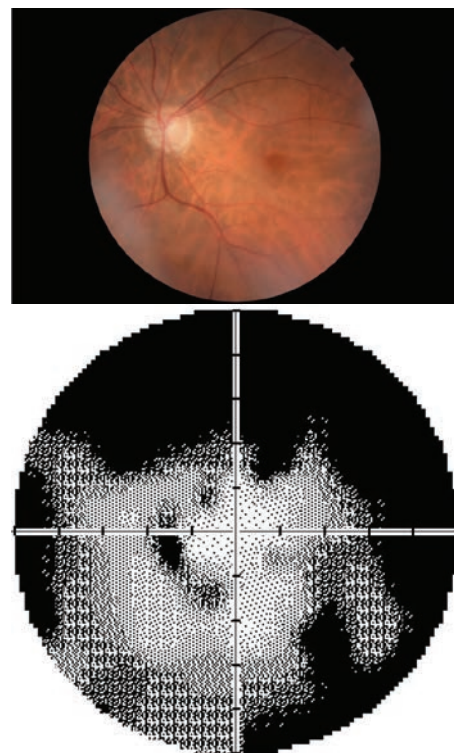
Roztroušená skleróza mozkomíšní

Toto autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému způsobuje demyelinizaci mozku, zrakového nervu a míchy a vede postupně ke ztrátě axonů a neurologickému deficitu. Očními projevy roztroušené sklerózy mozkomíšní (RS) jsou neuritida zrakového nervu nebo uveitida. U některých pacientů jsou přítomny kmenové neurologické příznaky, nystagmus nebo diplopie. Oční projevy mohou být první manifestací onemocnění, proto je důležitá anamnéza případných senzitivních, motorických a senzorických deficitů. V případě podezření na diagnózu RS je pacient odeslán na neurologické vyšetření včetně provedení magnetické rezonance mozku a míchy.

Neuritida zrakového nervu je u pacientů s RS nejčastěji retrobulbární (obr. 4), kdy se demyelinizační plaka nachází za odstupem zrakového nervu z oka. V klinickém obraze dominuje porucha centrálního vidění, porucha barvocitu a kontrastní citlivosti, může být přítomna bolest za okem při pohybu oka způsobená napínáním pochev zrakového nervu edémem v okolí plak. Oftalmolog zjišťuje poruchu zornicových reakcí.

Léčba je vedena ve spolupráci s neurologem, který indikuje systémovou terapii (kor-

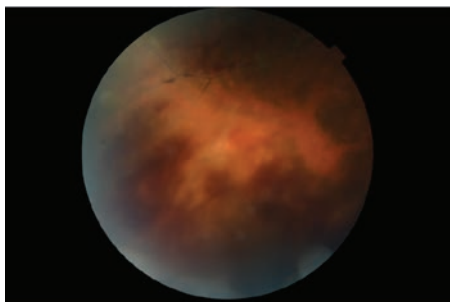
Obr. 4. Atrofie terče zrakového nervu a výpady zorného pole na perimetru u pacienta s RS po proběhlé retrobulbární neuritidě zrakového nervu vlevo



tikoidy, DMARDs: interferon beta, glatiramer acetát, natalizumab, mitoxantron, teriflunomid, azathioprin, cyklofosfamid, methotrexát). Ataka retrobulbární neuritidy vyžaduje pulzy metylprednisolonu v celkové dávce 3 až 5 g (10, 12).

Uveitida se vyskytuje u pacientů s RS 10× častěji než u běžné populace. Uveitida může být *zadní* s projevy vaskulitidy na sítnici (obr. 5), *intermediální* s nálezem ve sklivci nebo *přední* (postihující duhovku). V léčbě přední uveitidy se uplatňují lokální kortikoidy a mydriatika, které pronikají zejména do přední komory. U ostatních typů uveitid je indikována systémová terapie, v úvodu nejčastěji kortikoidy, dále léčba DMARDs vedená neurologem.

Obr. 5. Vaskulitida s krvácením do sklivce u pacienta s RS



Obr. 6. Edém terče zrakového nervu u pacienta s temporální arteriitidou, na perimetru jsou zbytky zorného pole temporálně



Temporální arteriitida (arteriitická přední ischemie optického nervu, obrovskobuněčná arteriitida, Hortonova nemoc)

Systémová vaskulitida postihuje středně velké až velké arterie, zvláště a. temporalis superficialis, a. ophthalmica, aa. ciliares posteriores a proximální část a. vertebralis. Onemocnění postihuje větší osoby starší 50 let věku. Celkové příznaky jsou bolesti hlavy, bolesti při žvýkání, únava, hubnutí, bolest svalů a kloubů, deprese, horečka, noční pocení, z očních příznaků je to náhlý a výrazný, většinou jednostranný pokles vidění. Při klinickém vyšetření nacházíme edém papily zrakového nervu v důsledku okluze zadních ciliárních arterií (obr. 6), a také zduřelou, bolestivou a tortuózní a. temporalis superficialis a vysoké zánětlivé parametry včetně sedimentace erytrocytů, která je snadno dostupným diagnostickým testem. V současné době se biopsie a. temporalis nahrazuje ultrazvukovým vyšetřením, které prokazuje zánětlivé zduření stěny arterie.

Intravenózní léčba metylprednisolonem by měla být zahájena co nejdříve pro rychlé ireverzibilní zhoršování vize a vzhledem k možným život ohrožujícím kardiovaskulárním komplikacím. Léčba nízkými dávkami kortikoidů je často celoživotní, někdy v kombinaci s methotrexátem, což umožňuje snížit dávku kortikoidů. Z biologických léků je účinný tocilizumab (6). Vedle celoživotní monitorace sedimentace erytrocytů je nutné pravidelně sledovat možné nežádoucí účinky léčby (13, 14, 15).

Příbuzným onemocněním je **polymyalgia rheumatica**, pro kterou je typická ztuhlost a bolest krku a ramen, 30 % pacientů má zároveň velkobuněčnou arteriitidu. Očními projevy je nejčastěji skleritida a uveitida (16).

Granulomatóza s polyangiitidou

Klinická jednotka patří mezi ANCA asociované vaskulitidy je vzácná rychle progredující vaskulitida s tvorbou nekrotizujících granulomů. Nejčastěji se onemocnění projevuje poškozením horních cest dýchacích (sinusitida), plic a ledvin. Oční manifestace je u 30 % pacientů, nejčastěji je poškozena skléra (**skleritida**), rohovka (**keratitida/sklerokeratitida**), granulomy mohou utlačovat struktury v **orbítě**, může být přítomna vaskulitida retinálních cév. Skleritida je velmi bolestivá, při těžkém průběhu je komplikována cystoidním

makulárním edémem sítnice. U některých pacientů jsou přítomny granulomatózní masy v orbítě, které mohou vést k omezené pohyblivosti bulbů a k diplopii, nebo utlačovat struktury orbity včetně zrakového nervu, nezřídka je přítomen nepohyblivý bulbus. Pacienti mají pozitivní ANCA protilátky.

Léčba je vedena ve spolupráci s ošetřujícím lékařem (nefrolog, pneumolog, imunolog, otolaryngolog). Lokální léčba je málo účinná, při aktivitě onemocnění je vyžadována agresivní imunosupresivní léčba. Kortikoidy spolu s cyklofosfamidem podávané v pulzním režimu jsou lékem volby v indukční fázi a při velkém relapsu onemocnění. Útočné dávky se snižují podle klinických projevů zánětu, udržovací dávka je ponechána dlouhodobě. V udržovací fázi je účinná kombinace kortikoidů s rituximabem, azathioprinem nebo methotrexátem. Bez léčby nemocní umírají do 2 let na renální selhání (10). Relapsy se objevují až u 50 % nemocných (6).

Systémový lupus erythematoses

Systémové onemocnění charakterizované hyperaktivitou B lymfocytů s nadprodukcí orgánově nespecifických protilátek. Onemocnění má širokou škálu klinických projevů: poškození ledvin, kloubů, kůže (motýlovitý exantém v oblasti čela), centrálního nervového systému (CNS), plic, kardiovaskulárního systému či gastrointestinálního traktu. Oko je poškozeno asi v 1/3 případů, nejčastějším projevem je **sekundární Sjögrenův syndrom** a **retinopatie** (vratovitá ložiska, hemoragie, nepravidelný kalibr cév, obr. 7), poškození může být zrakový nerv (neuritida i ischemická neuropatie), rohovka (periferní ztenčení – periferní ulcerující keratitida) nebo skléra (skleritida). Základem diagnostiky je detekce protilátek: ANA, dsDNA, ENA, ANCA, vyšetření komplementu.

Pacienti jsou v péči revmatologa nebo nefrologa. Mírné formy nebo remitující onemocnění může být ponecháno bez léčby. V léčbě se uplatňují NSA a DMARDs (antimalarika – hydroxychloro-

Obr. 7. Retinopatie u pacienta se SLE



rochin, imunosupresiva: methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, u těžké glomerulonefritidy a závažných orgánových komplikací cyklofosfamid), dále kortikoidy a intravenózní imunoglobuliny. Léčba intravenózními imunoglobuliny (IVIg) se používá u orgánových komplikací a u vaskulitidy, předpokládá se, že snižují tvorbu imunoglobulinů a počet imunokomplexů, přesto není mechanismus účinku přesně znám. Výhodou IVIg je, že na rozdíl od kortikoidů a imunosupresiv nesnižují imunitu a mají významně nižší riziko infekčních komplikací (10, 17). Z biologických DMARDs jsou využívány monoklonální protilátky proti B lymfocytům – belimumab a rituximab (6).

Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom (VKH syndrom)

Závažná oboustranná granulomatózní panuveitida projevující se multifokálním serózním odchlípením sítnice, edémem papily zrakového nervu a zkalením sklivce (vitritidou). Extraokulární příznaky jsou bolesti hlavy, závratě, meningeální dráždění, porucha sluchu, polióza (bílé okrsky vlasů nebo řas), vilitigo. V prodromální fázi mají pacienti chřipkové příznaky. Kombinované postižení oka, ucha, kůže a CNS představuje kompletní VKH syndrom. Nejčastěji jsou postiženi Asiaté, Hispánci a Indiáni. V našem geografickém pásmu se častěji setkáváme s neurologickým postižením a zadní uveitidou – nekompletní (Haradův) syndrom (obr. 8). Předpokládá se autoimunitní reakce proti tkáním obsahujícím melanocyty – oči, vnitřní ucho, kůže, vlasy, meningy. Diagnóza je klinická, pokud jsou splněny 3 ze 4 příznaků: 1. bilaterální přední uveitida, 2. zadní uveitida, 3. neurologické příznaky, 4. kožní příznaky.

Prognóza vidění je dobrá, pokud je agresivní léčba v akutní fázi zahájena včas. Zpočátku jsou aplikovány pulzy metylprednizolonu, následná imunosupresivní, ev. biologická terapie je dlouhodobá (18).

Relabující polychondritida

Vzácné multiorgánové onemocnění, postižující tkáň s vysokým obsahem proteoglykanů a chrupavku, zejména v ušním boltci, nosní chrupavku, tracheobronchiální strom a pojivovou tkáň srdce. V klinickém obraze je bolestivé zduření a deformity ušního boltce, život ohrožující je postižení dýchacího systému a srdce. Je často asociována s jinými revmatologickými

chorobami. Diagnóza je stanovena na základě klinického nálezu.

Oční manifestace je u 60 % pacientů, nicméně často jen mírného stupně. Nejčastěji se vyskytuje vaskulitida sítnicových cév, postižení rohovky, uveitida, postižení sklery či episklery (skleritida/episkleritida).

Léčba závisí na klinickém obraze, tíži zánětu a orgánové manifestaci. U mírných forem využíváme NSA, u ostatních postupně kortikoidy a DMARDs umožňující snížit dávky kortikoidů (methotrexát, azathioprin, cyklosporin A, leflunomid, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid). Biologická terapie v čele s inhibitory TNF α (zejména adalimumab), dále tocilizumab, anakinra, rituximab a abatacept (19).

Tubulointersticiální nefritida a uveitida (TINU syndrom)

Vzácné okulorenální onemocnění, v etiologii se předpokládají imunitní mechanismy, které mohou být vyvolány léky nebo infekcí, zároveň byly identifikovány haplotypy asociované s onemocněním. Většinou postihuje mladistvé kolem 15 let věku. V klinickém nálezu je přítomna většinou **oboustranná mírná chronická negranulomatózní přední uveitida** projevující se spojivkovou injekcí, bolestí a zhoršením vize. Z celkových příznaků se vyskytuje horečka, hubnutí, myalgie, artralgie, vyrážka. Laboratorní vyšetření prokáže zvýšené hodnoty sérového kreatininu a zvýšenou hodnotu β -2 mikroglobulinu v moči, může být přítomna proteinurie, hematurie, pyurie, glykosurie. Akutní renální selhání může být přítomno u 10 až 15 % pacientů. Lokální oční terapie zahrnuje kortikoidy a mydriatika, celková léčba kortikoidy je vedena pediatrem a má vysokou úspěšnost (20).

Morbus Behçet

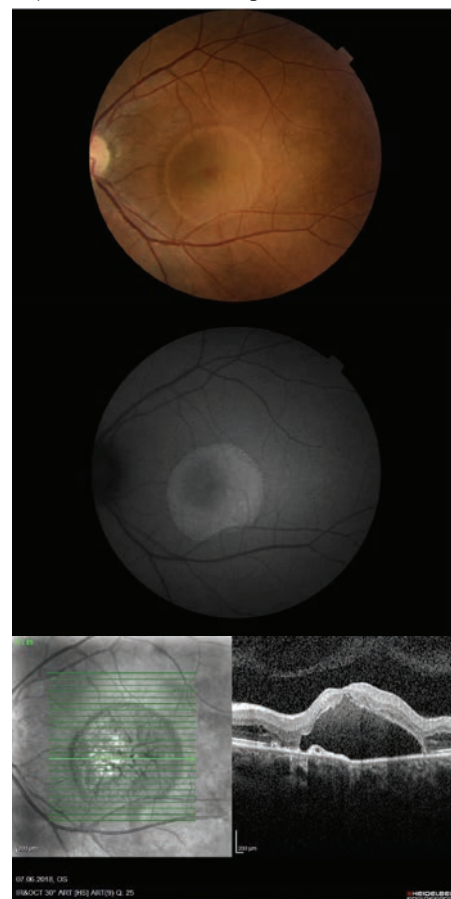
Je systémová okluzivní vaskulitida postižující typicky muže z oblasti Středozezemního moře či ze Středního a Dálného východu. Etiologie je nejasná, je známá asociace s antigenem HLA B5 či HLA B51. Diagnóza je klinická, pacienti mají afy v dutině ústní, ulcerace na genitálu, nitrooční zánět, kožní léze nebo pozitivní test patergie. Oční projevy jsou přední uveitida, buněčné zkalení sklivce (vitritida) nebo okluzivní vaskulitida.

V léčbě přední uveitidy se uplatňují lokální kortikoidy, v léčbě zadního segmentu je indikována kombinovaná imunosuprese (8).

Komplikace nitroočních zánětů

Katarakta a glaukom jsou nejčastějšími komplikacemi nitroočních zánětů. U zánětů s vysokou aktivitou a chronických zánětů se vyskytují téměř u všech pacientů. Katarakta vyžaduje operační řešení a provádí se 2–3 měsíce po zklidnění zánětu. Glaukom je zpočátku léčen farmakologicky, z **anti-glaukomatik** jsou lékem volby lokální betablokátory nebo analoga prostaglandinů, případně inhibitory karboanhydrázy. Pokud není nitrooční tlak kompenzován lokální terapií, je doporučena antiglaukomová filtrační operace. Závažnou komplikací je **cystoidní makulární edém**, což je edém v centrální oblasti sítnice v důsledku protražovaného průběhu nitroočního zánětu zhoršující centrální zrakovou ostrost. Chronický edém v makule (trvající déle než 6 měsíců) způsobuje ireverzibilní změny na sítnici s trvalým zhoršením vize. V časných fázích v léčbě používáme lokálně NSA (diklofenak, bromfenak nebo nepafenak). Pokud je oční nález bez aktivity zánětu, jsou dobré zkušenosti s kombinací lokálních NSA se systémově podávaným lékem obsahujícím **escin**.

Obr. 8. Barevná fotografie a autofluorescence sítnice na levém oku zobrazují ohraničení serózního odchlípení sítnice, které se lépe zobrazuje na řezu z optické koherenční tomografie



U rezistentních edémů je indikována **kortikoterapie**, metodou volby jsou intravenózní pulzy metylprednizolonu, periokulární injekce nebo nitrooční aplikace. Pro periokulární podání (parabulární či subtenonská injekce) volíme betametazon (rychlý nástup), metylprednizolon nebo triamcinolon (pozdější nástup účinku), k nitrooční aplikaci pak implantát s dexametazonem.

Pokud volíme systémovou kortikoterapii, většinou zahájíme léčbu třemi pulzy metylpred-

nisolonu v dávce až 1 g/den, pokud je pacient toleruje z hlediska celkového zdravotního stavu. Poté je možné pacienta převést na perorální léčbu, nejčastěji je používán prednison v úvodní dávce 0,5–1,0 mg/kg/den s postupnou detakcí dle klinického nálezu a celkového zdravotního stavu, udržovací denní dávka bývá 5–10 mg prednisonu. Perorální kortikoidy je možné vysadit, pokud je oční nález stabilizován po dobu 2–3 měsíců.

Závěr

Léčba očních projevů imunitně podmíněných zánětlivých onemocnění je pestrá a někdy svízelná. Systémová terapie, kterou indikuje oftalmolog, ovlivňuje také další projevy celkového onemocnění, proto je důležitá dobrá mezioborová spolupráce se specialisty z ostatních oborů. Stále se vyvíjející možnosti biologické terapie jsou pro pacienty nadějí na zlepšení zrakové ostrosti a kvality života.

LITERATURA

1. Lee RW, Nicholson LB, Sen HN, Chan CC, Wei L, Nussenblatt RB, Dick AD. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(5): 581–594.
2. Generali E, Bose T, Selmi C, Voncken JW, Damoiseaux JGMC. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 935–941.
3. Westhoff G, Zink A. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol* 2010; 69(1): 41–49.
4. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(20): 354–361.
5. Citirik M, Berker N, Kacar S, Kekilli M. Ocular findings in patients with autoimmune liver disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2012; 20(6): 438–442.
6. Pavelka K, Vencovský J, Horák P. *Revmatologie*, 2. aktualizované a rozšířené vydání, Maxdorf 2018.
7. Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Ophthalmol* 2018 [v tisku].
8. Svozílková P, et al. Diagnostika a léčba očních zánětů, 2. vydání, Praha: Maxdorf Jessenius 2016.
9. Klímová A, Heissigerová J, Říhová E, Brichová M, Svozílková P. Léčba uveitid. *Remedia* 2018; 28: 78–82.
10. Heissigerová J, a kol. *Oftalmologie*. Maxdorf 2018.
11. Sen ES, Dick AD, Ramanan AV. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(6): 338–348.
12. Diblík P. Oční problémy u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Zdravotnictví a medicína* 2012.
13. Buttgerit F, DeJaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. *JAMA*. 2016; 315(22): 2442–2458.
14. Kuthan P, Diblík P, Sklenka P, Klímová A. Temporální arteriitida – akutní onemocnění vyžadující neodkladnou péči. *Neurol praxi* 2011; 12(3): 160–163.
15. Kuchynka P, a kol. *Oční lékařství* (2. vydání), Grada 2016; 936 s.
16. Faez S, Lobo AM, Unizony SH, Stone JH, Papaliodis GN, Sobrin L. Ocular inflammatory disease in patients with polymyalgia rheumatica: A case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2016; 35(1): 251–258.
17. Ali M, Firoz CK, Jabir NR, Rehan M, Khan MS, Tabrez S. An insight on the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018; 18(2): 110–123.
18. O'Keefe GA, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Surv Ophthalmol* 2017; 62(1): 1–25.
19. Rednic S, Damian L, Talarico R, et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018; 4(Suppl1).
20. Okafor LO, Hewins P, Murray PI, Denniston AK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a systematic review of its epidemiology, demographics and risk factors. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 128.

Použití anti-VEGF léků v oftalmologii

Alexandr Stepanov, Jan Studnička

Katedra očního lékařství, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Oční klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Intravitreální aplikace protilátek blokujících VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) je účinnou léčbou vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace, makulárního otoku při okluzi sítnicových žil, diabetického makulárního edému a také choroidálních neovaskulárních membrán při méně častých chorobách makuly. Blokáda VEGF vede k ovlivnění propustnosti sítnicových a choroidálních cév, angiogenezi, produkci cytokinů a k ovlivnění zánětlivé odpovědi. V současné době existují 2 schválené anti-VEGF přípravky (ranibizumab a aflibercept), u nichž byl několika multicentrickými, randomizovanými klinickými studiemi prokázán kladný účinek i dobrý bezpečnostní profil.

Klíčová slova: ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, diabetický makulární edém, okluze sítnicových žil, věkem podmíněná makulární degenerace, anti-VEGF.

Use of anti-VEGF drugs in ophthalmology

Intravitreal injections of antibodies blocking VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) are an effective treatment for the wet form of age-related macular degeneration, macular edema in retinal vein occlusion, diabetic macular edema, and choroidal neovascular membranes in less frequent macular diseases. A blockade of VEGF leads to interference of the permeability of retinal and choroidal blood vessels, angiogenesis, cytokine production and influences the inflammatory response. There are currently 2 approved anti-VEGF drugs (ranibizumab and aflibercept), with a multicentre, randomized, clinical trial showing a positive clinical effect as well as a good safety profile.

Key words: ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, diabetic macular edema, retinal vein occlusion, age-related macular degeneration, anti-VEGF.

Úvod

Hlavní příčinou rozvoje vaskulárních onemocnění sítnice (věkem podmíněná makulární degenerace (VPM), diabetický makulární edém (DME), makulární edém na podkladě okluze sítnicové žíly (OSŽ), pokročilé stadium retinopatie nedonošených, choroidální neovaskulární membrány (CNV) při méně častých chorobách makuly) jsou stresové procesy indukované nedostatkem kyslíku, kdy velkou úlohu hraje vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor (VEGF)) (obrázek 1).

VEGF je homodimerický glykoprotein s monomery postavenými proti sobě. Dosud je známo šest podtypů VEGF, a to VEGF-A, B, C, D, E a placentární růstový faktor – PlGF (pla-

centa growth factor) (tabulka 1). VEGF-A se váže na povrch endoteliálních buněk přes receptory VEGFR1 a VEGFR2. Zvýšená vazba VEGF na endoteliální buňky vede k angiogenezi, lymfangiogenezi a produkci cytokinů a proteáz (IL-2, granulocyte macrophage colony stimulating factor) (obrázek 2) (1). VEGF-A hraje roli ve vývoji i udržení funkce cévního řečiště. Zvyšuje cévní propustnost (2–4), účastní se inhibice trombogeneze (5), zvyšuje produkci cytokinů, inhibuje apoptózu a má prozánětlivý efekt (2). PlGF je nedetekovatelný ve většině orgánů za fyziologických podmínek, ale jeho hladina je zvýšena za patologických podmínek a může působit synergicky s VEGF-A na aktivaci VEGFR1 (obrázek 3) (6).

U člověka se VEGF-A vyskytuje v několika isoformách: VEGFA121, VEGFA145, VEGFA165, VEGFA189 a VEGFA206. Isoformami nejčastěji se vyskytujícími v lidském oku jsou VEGFA121 a VEGFA165 (7–9). V oku je VEGF produkován pericyty, neurony, astrocyty, Müllerovými buňkami, retinálním pigmentovým epitelem (RPE) a nepigmentovaným ciliárním epitelem (1). Ischemie způsobuje zvýšenou produkci VEGF prostřednictvím indukce faktoru indukované hypoxie 1 (*hypoxia-inducible factor – HIF-1*) a transkripční aktivace cílových genů s následným zvýšením oxygenace (2, 3). VEGF může také přispět k zánětlivému procesu tím, že indukuje expresi cévních buněčných adhezních molekul 1 (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1), zvyšuje počet

leukocytů, stimuluje adhezi pericytů s následnou tvorbou defektů v hematoretinální bariéře (2).

Anti-VEGF preparáty svou vazbou na molekulu VEGF-A brání účinku cévního endoteliálního růstového faktoru na své receptory na endoteliálních buňkách choroidálních neovaskulárních membrán a sítnicových cév. Malá velikost jejich molekul umožňuje po intravitreální aplikaci snadnou prostupnost přes sítnici k cílové endotelové buňce. Jejich další výhodou je krátký biologický poločas, což vede k rychlému odbourávání látky z organismu (tabulka 2). Účinnost a bezpečnost anti-VEGF léků jsou ověřeny několikaletým výzkumem.

Objev intravitreální léčby blokátory VEGF byl uskutečněn na základě inovativního biotechnologického výzkumu, zaměřeného na výrobu léků s vysokou afinitou k cílové tkáni. Struktura molekul anti-VEGF léků představuje základ pro pochopení jejich klinické farmakologie (obrázek 4). V současné době je pro intravitreální léčbu očních onemocnění schválen ranibizumab a aflibercept. Ranibizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka o velikosti 48 kDa postrádající Fc fragment (5). Aflibercept je rekombinantní fúzní protein o velikosti 115 kDa, který kombinuje Fc část plné monoklonální protilátky a dvě nejvyšší afinitní domény VEGF receptoru typu 1 (R) a VEGFR2 (7). Po intravitreálním podání působí svými receptory jako návnada pro VEGF A, B a placentární růstový faktor (PlGF), a tím zamezuje jejich působení na receptory endotelových buněk sítnicových a choroidálních cév.

Bevacizumab je plně humanizovaná rekombinantní monoklonální protilátka IgG1 proti VEGF -A o velikosti 148 kDa schválená k intravenózní léčbě dospělých pacientů s nádorovým onemocněním (metastazující karcinom tlustého střeva nebo rekta, karcinom prsu, plicní karcinom, karcinom ledvin, nádory vaječníků a vejcovodů). Tento lék je také široce používán v intravitreální léčbě očních onemocnění v režimu „off-label“, jelikož neexistuje schválení Federálního úřadu pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration – FDA) pro jeho použití v oftalmologii.

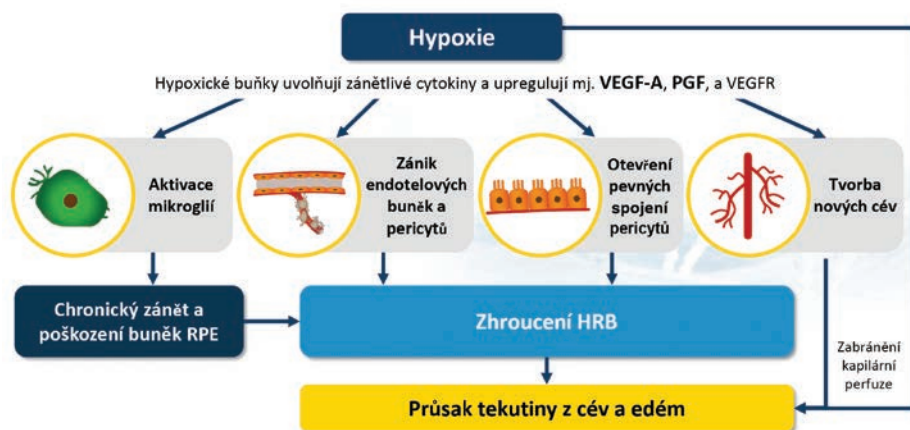
Farmakodynamika

Intravitreální anti-VEGF léky inhibují aktivitu proangiogenních faktorů s různou cílovou selektivitou, afinitou a potencí. Ranibizumab a bevacizumab se vážou na všechny isoformy

Tab. 1. Klasifikace a funkce VEGF

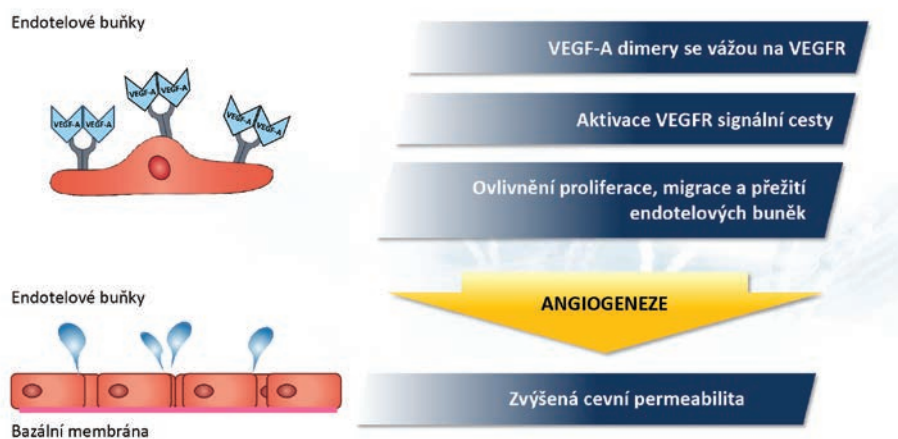
VEGF	Receptor	Funkce
VEGF-A	VEGFR-1 VEGFR-2 Neuropilin-1	Angiogeneze, vazodilatace, chemotaxe (makrofágy a granulocyty)
VEGF-B	VEGFR-1	Embryonální angiogeneze
VEGF-C	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymfangiogeneze
VEGF-D	VEGFR-2 VEGFR-3	Lymfangiogeneze
VEGF-E (virový faktor)	VEGFR-2	Angiogeneze
PlGF	VEGFR-1 Neuropilin-1	Angiogeneze, zánět

Obr. 1. Patogeneze vlivu ischemie na sítnici



HRB – hemato-retinální bariéra; PlGF – placentární růstový faktor; RPE – retinální pigmentový epitel; VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, Hollander DA. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflamm.* 2013; 2013: 724648).

Obr. 2. Úloha VEGF-A v angiogenezi



VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer.* 2008 Dec; 8(12): 942–956).

VEGF-A, zatímco aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A, VEGF-B a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory, a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF (tabulka 1).

Dva hlavní parametry, které se používají jako farmakodynamické biomarkery, jsou následující:

afinita léku a jeho účinnost. Afinita léku odpovídá tomu, jak silně se lék může navázat na receptor, zatímco účinnost znamená množství přípravku potřebné k dosažení požadovaného farmakologického účinku. Všechny tyto léky mají afinitu a účinnost v nanomolárním až pikomolárním rozmezí s pozoruhodnými rozdíly mezi studiemi

(9–13). Například v některých studiích byla hodnota disociační konstanty (K_d) desetinásobně nižší u ranibizumabu než u bevacizumabu (< 179 a 1800 pM, respektive) (9, 11), zatímco jiní autoři zjistili, že oba léky mají podobné afinity (hodnoty K_d 46 a 58 pM) (10). Tato nesrovnalost může být způsobena různými metodami použitými pro vyhodnocení stanovených parametrů (např. ELISA versus Biacore) (12). Při zhodnocení afinity pomocí třech různých metod byly hodnoty K_d pro ranibizumab v rozmezí $< 9,2$ až 67 μ M, pro bevacizumab byly $75,4$ až 4456 μ M a pro aflibercept byly od $1,8$ do 9263 μ M (12). Je zajímavé, že analýza pomocí systému Biacore od Papadopoulou a kol. ukázala afinitu vazby afliberceptu asi $100\times$ vyšší než ranibizumabu a bevacizumabu s hodnotou K_d $0,49$ μ M (10). Na druhé straně v případě použití analytické ultracentrifugy pro měření rychlosti sedimentace k podpoře vazebných afinit stanovených systémem Biacore nebyl prokázán rozdíl v afinitě mezi afliberceptem a ranibizumabem (12).

Účinnost anti-VEGF léčiv byla testována na lidských buňkách HEK293 za použití specifického luciferázového testu, kdy VEGFR1 byl indukován pomocí VEGF-A nebo PlGF-2 (10). V těchto experimentálních modelech aflibercept prokázal 45 – $92\times$ větší účinnost ve srovnání s ranibizumabem nebo bevacizumabem s průměrnou hodnotou IC_{50} (50% inhibitory concentration of a substance) 16 pM. Aflibercept současně blokuje luciferázovou aktivitu lidského PlGF-2 s hodnotou účinnosti IC_{50} $2,9$ nM (10). Tato zjištění jsou v rozporu s výsledky získanými pomocí biologických testů VEGF stimulované proliferace bovinních pericytů cév sítnice, což je běžně používaný relevantní typ buněk pro vyšetření angiogeneze (12, 13). V tomto modelu in vitro bylo prokázáno, že ranibizumab a aflibercept vykazují velmi podobné účinky (hodnoty IC_{50} 88 a 90 pM), zatímco bevacizumab byl pětinašobně méně účinný (hodnota IC_{50} 500 pM) (13).

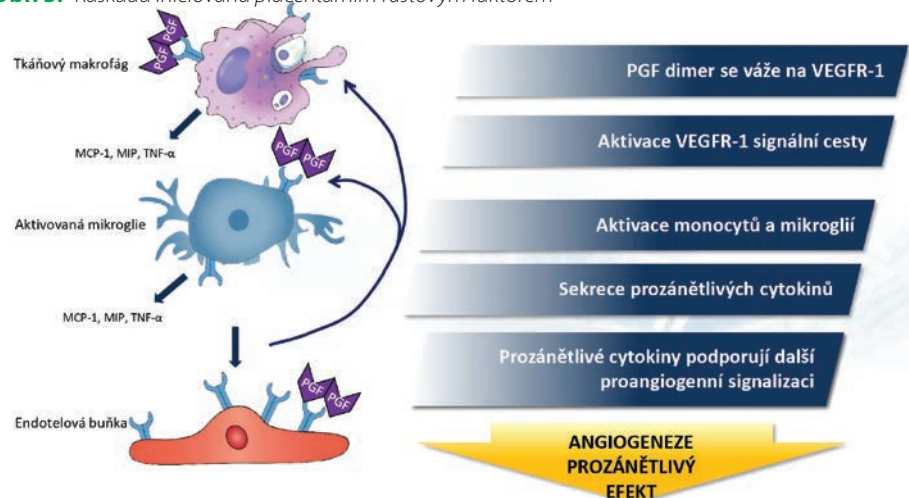
Farmakokinetika

Farmakokinetika anti-VEGF léků určených k intravitreálnímu podání byla sledována na experimentálních modelech zvířat i u lidí s pozoruhodnou variací mezi jednotlivými druhy. Při testu na králících byl biologický poločas ve sklivci u ranibizumabu kratší ($2,51$ dní) (14) než u bevacizumabu ($6,99$ dní). Niwa a kol. ve své práci uvádí porovnatelné hodnoty biologické-

Tab. 2. Strukturní, farmakodynamické a farmakokinetické parametry anti-VEGF léků

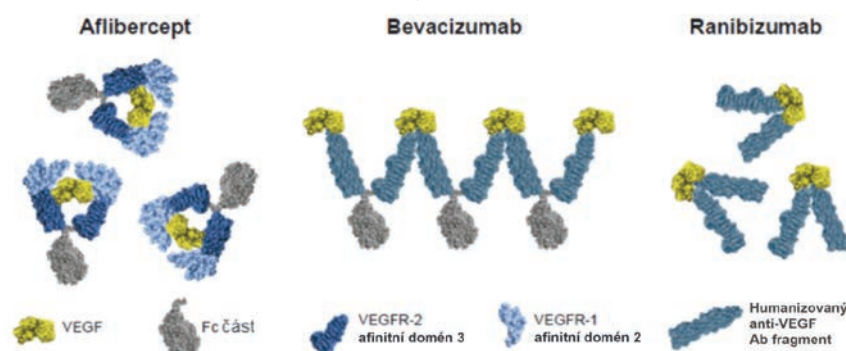
	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept
Struktura	Humanizovaný Fab fragment	Humanizovaný IgG1	r-fúzní protein
Cíl	všechny VEGF-A	všechny VEGF-A	VEGF-A/B, PlGF
Molekulová hmotnost (kDa)	48	148	115
Fc část	Ne	Ano	Ano
Afinita (K_d, pM)	9,2–179	58–4456	0,49–9263
Účinnost (IC_{50}, pM)	88–1140	500–1476	16–90
Biologický poločas ve sklivci (dny)	7,2–9	6,7	11
Biologický poločas v plazmě (dny)	0,083	19	5–6
Systémová léčba nádorů	Ne	Ano	Ano

Obr. 3. Kaskáda iniciovaná placentárním růstovým faktorem



MCP – monocytní chemoatraktující protein; MIP – makrofágový zánětlivý protein; PlGF – placentární růstový faktor; TNF- α – tumor nekrotizující faktor α ; VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor. (Se svolením Bayer HealthCare převzato z Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PlGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? Nat Rev Cancer. 2008 Dec; 8(12): 942–956.).

Obr. 4. Struktura anti-VEGF léků (se svolením Bayer HealthCare)



ho poločasu ve sklivci opice makak u ranibizumabu i afliberceptu ($2,3$ a $2,2$ dne) (15). V lidské populaci byl biologický poločas ranibizumabu ve sklivci $9,82$ dní u pacientů s makulárním edémem při neovaskulární VPMD, diabetické retinopatii nebo OSŽ (16). U bevacizumabu byla tato hodnota $7,19$ dní (17) a v případě afliberceptu 11 dní (18).

Terminální plazmatický poločas eliminace u člověka byl 5 až 7 dní po systémovém podání afliberceptu, v případě bevacizumabu tato hodnota činí 21 dní (19, 20). Právě z toho důvodu jsou tyto přípravky současně používány i v léčbě nádorů, zatímco ranibizumab je registrován pouze pro intravitreální podání (systémový poločas eliminace $0,25$ dní).

U pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří byli léčeni intravitreálně podávaným ranibizumabem (0,5 mg), bevacizumabem (1,25 mg) nebo afliberceptem (2,0 mg), byly hladiny systémové expozice nejvyšší u bevacizumabu, nižší u afliberceptu a nejnižší u ranibizumabu. Systémová akumulace po opakovaných intravitreálních aplikacích nebyla zaznamenána pouze u ranibizumabu (21).

Při aplikaci ranibizumabu v dávce 0,5 mg/oko jednou měsíčně pacientům s VPMD byla dosažena maximální koncentrace (C_{max}) v plazmě v rozmezí mezi 0,79 až 2,90 ng/ml přibližně za 1 den po aplikaci, což je přibližně 90 000násobně nižší než koncentrace přípravku ve sklivci. Minimální koncentrace (C_{min}) byla v rozmezí 0,07 až 0,49 ng/l. V případě intravitreálního podání 2 mg afliberceptu měla plazmatická C_{max} průměrnou hodnotu 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0–0,054), což je více než 100x méně než hodnota, při které vzniká vazba na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) (21).

Klinická účinnost

Účinnost léčby blokátory VEGF v případě očních onemocnění spojených s poruchou angiogeneze byla prokázána v několika nezávislých klinických studiích. VPMD je degenerativní onemocnění s maximem změn v makule. Je nejčastější příčinou praktické slepoty populace starší 65 let ve vyspělých zemích (22, 23). U většiny pacientů nacházíme pomalu se rozvíjející „suchou“ atrofickou formu VPMD, ale asi v 10 % se vyvine rychle postupující „vlhká“ forma s CNV (24–26), která je v 80–90 % případů příčinou praktické slepoty (27).

V klinické studii The Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF-Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (MARINA) byla zjištěna u pacientů s minimálně klasickou CNV nebo okultní CNV u VPMD při měsíční aplikaci 0,5 mg ranibizumabu intravitreálně během dvou let ztráta nejlépe korigované zrakové ostrosti (NKZO) o méně než 15 písmen ETDRS optotypů u 90 % pacientů ve srovnání s 52,9 % neléčených pacientů. Statisticky významné zlepšení NKZO o 15 a více písmen bylo zjištěno u 33,3 % očí ve srovnání s 3,8 % u skupiny s placebem (28). V klinické studii The Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular

Degeneration (ANCHOR), která trvala dva roky, byla porovnávána účinnost ranibizumabu v léčbě klasické CNV při VPMD ve srovnání s účinností fotodynamické terapie (PDT) s verteporfinem. Ve skupině léčených měsíční intravitreální injekcí 0,5 mg ranibizumabu bylo 96,4 % pacientů se zhoršením NKZO o méně než 15 písmen ETDRS optotypů za jeden rok ve srovnání s 64,3 % pacientů léčených PDT. NKZO se statisticky významně zlepšila o 15 a více písmen u 40,3 % pacientů léčených 0,5 mg ranibizumabu ve srovnání s 5,6 % léčených PDT (29).

V roce 2011 aflibercept obdržel schválení FDA pro léčbu neovaskulární VPMD v doporučené dávce 2,0 mg každých 8 týdnů po vstupní nasycovací dávce třech měsíčních aplikací. Klinická účinnost intravitreálního afliberceptu byla podpořena dvěma studiemi VIEW 1 a VIEW 2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD), které prokázaly rovnocennost účinku afliberceptu ve srovnání s ranibizumabem (30, 31) při menším počtu aplikací afliberceptu během prvního roku léčby.

Žilní sítnicové okluze jsou druhým nejčastějším cévním sítnicovým onemocněním po diabetické retinopatii. Podle místa cévního uzávěru se rozlišují dvě základní formy: kmenová okluze sítnicové žíly (KOSŽ) a větвовá okluze sítnicové žíly (VOSŽ), která se vyskytuje častěji a tvoří asi 80 % všech sítnicových žilních okluzí (32). Účinek ranibizumabu v léčbě makulárního otoku u žilních sítnicových okluzí byl prokázán několika randomizovanými, multicentrickými, kontrolovanými klinickými studiemi. V klinické studii HORIZON byl zjišťován efekt a bezpečnost 0,3 mg ranibizumabu a 0,5 mg ranibizumabu podávaného měsíčně intravitreálně pacientům s otokem makuly při VOSŽ ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby. Po roce léčby byl průměrný zisk 16,8 písmene ve skupině očí léčených 0,3 mg ranibizumabu a 19,2 písmene u léčených 0,5 mg ranibizumabu. Zlepšení zraku a pokles CRT byly maximální po prvních třech injekcích na začátku léčby. Ve studii nebyl zjištěn žádný nežádoucí účinek ranibizumabu, který by nebyl zjištěn v předchozích studiích s ranibizumabem u VPMD (33). V klinické studii CRUISE (Ranibizumab for the treatment of macular edema after central retinal vein occlusion) byl zjišťován efekt a bezpečnost 0,3 mg ranibizumabu a 0,5 mg ranibizumabu podávaného měsíčně intravitreálně pacientům s makulárním edémem

při KOSŽ ve srovnání s kontrolní skupinou bez léčby. Po dvanácti měsících léčby byl průměrný zisk 13,9 písmen v obou skupinách (0,3 mg a 0,5 mg ranibizumabu). Zlepšení zraku a pokles CRT byl také maximální po první injekci v prvním týdnu léčby (34). Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve studiích COPENICUS a GALILEO u pacientů s makulárním edémem v důsledku KOSŽ (35). V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3 : 2 buď k léčbě afliberceptem 2 mg, který byl podáván každé 4 týdny nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl ve prospěch afliberceptu v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v třetím měsíci sledování s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6. měsíce. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do 52. týdne. U pacientů s makulárním edémem v důsledku VOSŽ hodnotila účinnost afliberceptu studie VIBRANT (36). V této studii byla porovnávána léčba afliberceptem 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po šesti úvodních měsíčních injekcích s laserovou léčbou makuly (kontrolní skupina). Na konci sledování 52,7 % pacientů léčených afliberceptem prokázalo zisk ≥ 15 písmen ETDRS optotypů oproti výchozímu stavu. V kontrolní skupině prokázalo stejné zlepšení NKZO pouze 26,7 % pacientů.

Diabetická retinopatie a DME jsou nejčastějšími komplikacemi cukrovky. Klinicky signifikantní DME postihuje 6 % až 10 % pacientů s cukrovkou a je spolu s diabetickou retinopatií nejčastější příčinou slepoty osob ve věku 20–74 let ve vyspělých průmyslových zemích (37, 38). V případě lehké neproliferativní diabetické retinopatie se vyskytuje až v 6 % a jeho výskyt se zvyšuje s progresí retinopatie. V případě proliferativní diabetické retinopatie se popisuje u 74 % nemocných. Prevalence edému narůstá s délkou onemocnění, s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu a s proteinurií (39). Základními klinickými studiemi, které prokázaly účinnost ranibizumabu u DME, byla studie RESOLVE a RESTORE. Hlavním cílem studie RESOLVE bylo zjistit, zda je ranibizumab účinný u pacientů s DME. Ranibizumab byl podáván v režimu PRN, průměrně bylo nutno podat 10 injekcí za rok. V hodnocených skupinách s 0,5 mg a 0,3 mg ranibizumabu bylo zjištěno významné zlepšení NKZO ve srovnání s placebem, průměrný zisk byl 7,8 písmene. Také pokles CRT byl statisticky významný. Počet ani charakteristika

závažných nežádoucích účinků nebyly odlišné mezi skupinou léčených ranibizumabem a skupinou s placebem (40). Ve studii RESTORE bylo zjišťováno, zda je ranibizumab účinný v monoterapii, nebo v kombinaci s laserem ve srovnání s monoterapií laserem. Design studie byl podobný jako u studie RESOLVE, indikace laserového ošetření závisela na rozhodnutí jednotlivých zkoušejících. Při léčbě ranibizumabem, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci s laserem, bylo dosaženo zlepšení NKZO o 3 a více řádků ETDRS optotypů ve 23 %. Průměrný zisk byl při monoterapii 6,8 písmene a při kombinované léčbě 6,4 písmene. Pokles CRT byl podobný v obou skupinách s ranibizumabem a byl významně vyšší než u pacientů léčených monoterapií laserem. Průměrný počet aplikací ranibizumabu, ať už v monoterapii nebo při kombinaci s laserem, byl 7 injekcí za rok. V celé studii nebyla hlášena žádná endoftalmitida (41). V roce 2014 se začal aflibercept používat v léčbě DME na základě výsledků dvou studií VISTA DME a VIVID DME, zaměřených na porovnání účinnosti anti-VEGF přípravku s laserovou fotokoagulací makuly. Pacienti léčení afliberceptem získali během dvouletého sledování v průměru dva řádky ETDRS optotypů, zatímco kontrolní skupina pacientů neměla žádné zlepšení (42).

V řadě klinických studií byl prokázán benefit léčby blokátory VEGF u pacientů s jinou příčinou CNV než VPMD. Studie RADIANCE, která jako první na světě hodnotila účinnost léčby Lucentisem v případě myopických CNV u 116 očí v režimu PRN prokázala signifikantní zlepšení NKZO a CRT na konci ročního sledování s průměrným počtem 3,5 injekcí Lucentisu (43). Studie MINERVA hodnotila účinnost léčby Lucentisem u 119 pacientů s CNV z jiných příčin než VPMD a patologická myopie v režimu léčby PRN. Výsledky hodnocení NKZO ukazují, že v průběhu ročního sledování došlo ke zlepšení o 9,5 písmen ETDRS optotypů při průměrném počtu 5,8 injekcí Lucentisu (44).

Doporučená dávka ranibizumabu je 0,5 mg podávaných jako jednorázová intravitreální injekce. To odpovídá injekci o objemu 0,05 ml. Interval mezi dvěma dávkami podávanými do stejného oka má být alespoň čtyři týdny. Léčba se zahajuje jednou injekcí za měsíc do dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení příznaků aktivity onemocnění. U pacientů s vlhkou formou VPMD, DME a RVO mohou být zpočátku potřeba tři nebo více po sobě jdoucích injekcí podávaných jednou za měsíc. Následně mají být lékařem určeny intervaly sledování a léčby, které mají být stanoveny na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Doporučená dávka přípravku aflibercept je 2 mg, což odpovídá 50 mikrolitrům. Na začátku léčby afliberceptem se podává jedna injekce měsíčně v pěti po sobě jdoucích dávkách v případě DME, v ostatních případech ve třech po sobě jdoucích dávkách (stejně jako při terapii ranibizumabem). Léčebný interval se pak prodlouží na dva měsíce. Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „treat and extend“, kdy dochází k prodloužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen na minimálně dva měsíce během prvních 12 měsíců léčby. Je třeba poznamenat, že méně častý léčebný režim terapie snižuje zátěž pacientů a náklady na zdravotní péči. Je také důležité zdůraznit, že dostupnost několika anti-VEGF léků na trhu je velkou výhodou pro ty pacienty, kteří

buď nereagují na již nastavenou léčbu nebo u kterých vznikne tachyfyaxe.

Další možností pro využití anti-VEGF léčby jsou proliferativní diabetická retinopatie, retinopatie nedonošených dětí a sekundární pozánětlivé CNV (45). Kromě toho mohou být anti-VEGF léky použity jako účinná adjuvantní léčba předního segmentu oka, například ve filtrační chirurgii glaukomu, při léčbě neovaskulárního glaukomu a neovaskularizace rohovky (46, 47). Na základě současných poznatků léčba blokátory VEGF nevyvolává strukturální destruktivní změny v sítnici (jako lasery), ani nezpůsobuje vznik komplikované katarakty (jako steroidy) (48).

Závěr

Intravitreálně podávané anti-VEGF léky jsou léčbou první volby několika zrak ohrožujících očních onemocnění spojených s angiogenezí. Mají afinitu a účinnost v rozmezí nanomolárních až pikomolárních koncentrací. Údaje o klinické účinnosti této léčby získané v řadě randomizovaných klinických studií podporují význam VEGF-A jako hlavního cílového determinantu u DME, OSŽ a vlhké formy VPMD. Tvorba jiných angiogenních faktorů, než je VEGF-A (např. PlGF), se může vyskytnout v případě těžkého průběhu onemocnění anebo při vývoji tolerance na protilátky proti VEGF. Intravitreálně podávané anti-VEGF léky mají schopnost proniknout do systémové cirkulace a změnit hladinu VEGF v krvi. Bezpečný profil léku a nízká incidence nežádoucích účinků byly prokázány v randomizovaných klinických studiích, čímž bylo podpořeno použití anti-VEGF v běžné klinické praxi.

Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.

LITERATURA

- Chalam KV, Brar VS, Murthy RK. Human ciliary epithelium as a source of synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in neovascular glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(11): 1350–1354.
- Kaur C, Foulds WS, Ling E-A. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 879–889.
- Kim M, Lee C, Payne R, Yue BYJT, Chang J-H, Ying H. Angiogenesis in glaucoma filtration surgery and neovascular glaucoma: a review. *Surv Ophthalmol* 2015; 60(6): 524–535.
- Ng EWM, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(2): 123–132.
- Narayanan R, Kuppermann BD, Jones C, Kirkpatrick P. Ranibizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(10): 815–816.
- De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012; 44(1): 1–9.
- Stewart MW, Gripton S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(4): 269–270.
- Ellis LM. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005; Suppl: S8–S9.
- Lowe J, Araujo J, Yang J, Reich M, Oldendorp A, Shiu V, et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2007; 85(4): 425–430.
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, Shi E, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15(2): 171–185.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20): 4593–4599.
- Yang J, Wang X, Fuh G, Yu L, Wakshull E, Khosraviani M, et al. Comparison of binding characteristics and in vitro activities of three inhibitors of vascular endothelial growth factor A. *Mol Pharm* 2014; 11(10): 3421–3430.

13. Yu L, Liang XH, Ferrara N. Comparing protein VEGF inhibitors: In vitro biological studies. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408(2): 276–281.
14. Ahn SJ, Ahn J, Park S, Kim H, Hwang DJ, Park JH, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 567–573.
15. Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and aflibercept: intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6501–6505.
16. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4): 508–512.
17. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(4): 682–686.e2.
18. Do D. Oral presentation at 11th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS); Kuala Lumpur, Malaysia, December 2017: 8–10.
19. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(2): 167–180.
20. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158(3): 532–536.
21. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(12): 1636–1641.
22. Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44: 17–39.
23. Studnička J. Ranibizumab (Lucentis) v léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. *Čes. a slov. Oftal.* 2009; 65(3): 107–111.
24. Berger JW, Fine SL, Maguire MG. Age-related Macular Degeneration. Mosby, Inc., New York, 1999: 463 s.
25. Boguszaková J. Věkem podmíněná makulární degenerace. *Prakt Lék* 2001; 81: 310–314.
26. Landy J, Brown GC. Update on Photodynamic Therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 163–168.
27. Visudyne®, product monograph, third edition, Chameleon Medical Communications Ltd, London, 2003: 92 s.
28. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1432–1444.
29. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419–1431.
30. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4): 679–680.
31. Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(4): 627–637.
32. Řehák J, Studnička J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu pacientů s venózní okluzí sítnice. *Čes. a slov. Oftal.* 2012; 68(6): 244–256.
33. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 802–809.
34. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2041–2049.
35. Pielon A, Clark WL, Boyer DS, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1533–1540.
36. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 538–544.
37. Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literatura review. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1587–1597.
38. Studnička J. Aflibercept v léčbě diabetického makulárního edému. *Čes. a slov. Oftal.* 2015; 71(5): 243–246.
39. Sosna T, Švancarová R, Netuková M, et al. Současný pohled na diabetický makulární edém. *Čes a slov Oftal* 2012; 3: 91–96.
40. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2399–2405.
41. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116(11): 2175–2181.e1.
42. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.
43. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014; 121(3): 682–692.e2.
44. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. MINERVA study group. Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina* 2018; 38(8): 1464–1477.
45. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(6): a006411–a006411.
46. Bahar I, Yeung SN, Sella R, Slomovic A. Anterior segment uses of bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23(4): 303–316.
47. Xiong Q, Li Z, Li Z, Zhu Y, Abdulhalim S, Wang P, et al. Anti-VEGF agents with or without antimetabolites in trabeculectomy for glaucoma: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e88403.
48. Al-Latayfeh M, Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(6): a006411–a006411.

Přehled očních lékových forem

Lukáš Lázníčka¹, Zdeňka Šklubalová²

¹Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie

Při léčbě a prevenci očních onemocnění jsou většině pacientů podávány konvenční lékové formy, zejména oční kapky a masti. Jejich nevýhodou je nízká biodostupnost léčiva a nutnost časté aplikace. Novým trendem ve vývoji očních přípravků je použití moderních pomocných látek a lékových forem, které zajistí vyšší biologickou dostupnost léčiva. Pouze několik moderních přípravků se však dostalo do běžné klinické praxe, další jsou předmětem klinických hodnocení.

Klíčová slova: oční přípravky, biodostupnost, lékové formy.

Overview of ophthalmic dosage forms

For the treatment and prevention of ocular diseases, most patients are treated with conventional drug delivery formulations such as eye drops or ointments. Their disadvantage is the low bioavailability of the drug and frequent application. The new trends in the development of ophthalmic preparations include the use of modern excipients and dosage forms to achieve higher bioavailability of the drug. However, only a few modern devices have come into common clinical practice while others are being investigated in clinical trials.

Key words: ophthalmic preparations, bioavailability, dosage forms.

Úspěšná terapie očních onemocnění závisí nejen na účinnosti samotné léčivé látky, ale i na její schopnosti procházet fyziologickými bariérami oka a udržet se zde po dobu dostatečnou k terapeutickému účinku. Tuto skutečnost výrazně ovlivňuje aplikační forma léčiva a frekvence jeho dávkování. V terapii očních chorob se uplatňuje lokální (topická), systémová i injekční aplikace.

Konvenční léčivé přípravky určené k topické aplikaci v oblasti předních partií oka zahrnují oční kapky, oční vody a polotuhé přípravky (masti a gely). Určitou „předlékovou“ formu představují prášky pro oční kapky a vody, které po rozpuštění nebo dispergaci složek ve vhodném vehikulu (obvykle voda na injekci) poskytují vlastní přípravek. Poslední skupinu reprezentují oční inserty, které představují oční terapeutické systémy s prodlouženým nebo modifikovaným uvolňováním. Ke klasickým očním přípravkům jsou v tomto článku přiřazeny také oční injekce a implantáty; obě tyto skupiny jsou lékopisně začleněny mezi parenterální přípravky (1).

Oční kapky

Oční kapky jsou sterilní vodné, případně olejové roztoky, emulze nebo suspenze. Baleny jsou do vzduchotěsných zabezpečených obalů, které jsou upraveny pro jednorázovou nebo opakovanou aplikaci. Kromě léčivé látky obsahují řadu pomocných látek k úpravě osmotických vlastností, viskozity, hodnoty pH, chránících před účinkem kyslíku (antioxidanty) a mikrobiální kontaminací (protimikrobní látky). U disperzních soustav je navíc nutné přidat látky stabilizující disperzní stav (viskozitní přísady, tenzidy).

Pokud jsou léčivé látky omezeně rozpustné ve vodě, používají se ve formě suspenze. Po aplikaci se suspendované částice kumulují v slzném vaku, odkud se postupným rozpouštěním uvolňují. Dochází tak nejen k prodloužení účinku, ale také ke snížení nežádoucích účinků, protože léčivo se dostává do slzné tekutiny a tkáně postupně a v nižší dávce. Celková doba účinku se ale obtížně predikuje a kontroluje. Protože rohovka je silně inervovaná tkáň, musí

být velikost částic v suspenzích pečlivě sledována. Je známo, že částice o velikosti 30–40 µm způsobí mechanické podráždění oka a jsou rychle odplaveny reflexně vyvolaným slzením, což snižuje biodostupnost léčiva. Velikost částic navíc také ovlivňuje fyzikální stabilitu přípravku. Lékopisem stanoveným postupem se mikroskopicky hodnotí přítomnost částic větších než 25 µm, jejichž počet je limitován. Pokud jsou však částice velmi malé, jsou odplaveny stejně rychle jako roztoky. Jako optimální se jeví velikost částic 10 µm (1, 2, 3). Příkladem úspěšně formulované komerčně dostupné suspenze s vysokou stabilitou, sníženými vedlejšími účinky a prodlouženým účinkem léčiva je Betoptic® S s obsahem betaxolol hydrochloridu, který je navázán na iontovýměnnou pryskyřici. Léčivo se po aplikaci postupně uvolňuje výměnou za sodné ionty slzní tekutiny. Viskozita je zvýšena přídavkem carbomeru, který svými mukoadhezivními vlastnostmi prodlužuje kontakt léčiva s povrchem oka a fyzikálně stabilizuje suspenzi (4).

Zástupcem emulzních očních kapek je přípravek Ikervis®, olejové emulzní kapky s obsahem ciclosporinu k terapii závažné keratitidy u pacientů se syndromem suchého oka, kde terapie umělými slzami nebyla úspěšná (5). Obecně lze však říci, že emulzní přípravky jsou využívány zřídka. Výjimkou jsou emulzní přípravky, které se objevily v poslední době a ve kterých jsou kapénky vnitřní fáze velmi malé (nanometry). Tyto nanoemulze obsahují kladně nabitá tenzidy a díky tomu vzniká iontová interakce se záporným nábojem mucinové vrstvy. Příkladem jsou kapky Cationorm® nebo Retaine MGD™ k terapii syndromu suchého oka (6).

I přes nevýhody nízké biodostupnosti léčiv (absorbováno je průměrně méně než 5 % léčiva) a nutnosti časté aplikace (pulzní profil účinku léčiva), patří oční kapky (především vodné roztoky) mezi nejoblíbenější topické oční přípravky. Jejich formulace je relativně jednoduchá, stejně jako výroba a většina pacientů nemá problémy s jejich aplikací. I tak je ale pacienty nutné o správné aplikaci při výdeji náležitě poučit. Zvýšení biodostupnosti může podpořit i pacient, pokud po aplikaci kapky zavře oko a provede na několik málo minut nasolakrimální okluzi (stažení slzných kanálků prsty). Výrazně se tak sníží odplavení přípravku z oka reflexním mrkáním a slzní drenáží. Nasolakrimální okluze se ale nedoporučuje pacientům trpícím syndromem suchého oka (2).

Polotuhé oční přípravky

Masti i gely prodlužují mnohonásobně kontaktní čas léčiva s rohovkou a zvyšují tak významně biologickou dostupnost. Technologicky se jedná o jednofázové přípravky, pokud je léčivo v základu rozpuštěné, nebo vícefázové přípravky, pokud je léčivo suspendováno nebo emulgováno. Mastí jsou základy bývají kombinace bílé vazelíny, tekutého a tvrdého parafínu, tuku z ovčích vln, cetylalkoholu, cholesterolu nebo dalších emulgátorů. Vzhledem k citlivosti rohovky musí být základ pro aplikaci, tj. při 32 °C, měkký a dobře rozstíratelný po povrchu oční bulvy (2).

Nevýhodou očních mastí je změna ostrosti vidění po aplikaci, variabilita aplikované dávky, která souvisí s obtížemi při aplikaci dávky, a riziko blokády slzných kanálků. Odstranění některých výše zmíněných nedostatků poskytuje aplikace gelových přípravků, jejichž základy tvoří hydrofilní polymery; výhodné jsou zejména polymery

s mukoadhezivními vlastnostmi. Mukoadhezivní polymery vykazují adhezi na mucinovou vrstvu oka díky různým fyzikálním a chemickým mechanismům, jako je například tvorba iontové vazby, tvorba vodíkových můstků nebo van der Waalových vazeb, prolínání řetězců polymeru a mucinu atd., a tím zajistí prodloužení kontaktu s rohovkou a spojivkou. Vodné roztoky mukoadhezivních látek se pomalu rozpouštějí a jsou odplavovány slzami. Léčivé látky zůstávají v oku, dokud se mucinová vrstva neobnoví nebo přípravek není odstraněn mrkáním. Tím se zlepšuje biodostupnost a snižují se vedlejší účinky. Nejčastěji používanými polymery jsou deriváty celulózy (hypromelóza, methylcelulóza), polyvinylalkohol, karbomery a kyselina hyaluronová, která má navíc kromě lubrikačních vlastností i hojivý efekt (7,8,9). I gelové systémy vykazují určité nevýhody, z nichž jmenujme například zvýšení odporu při pohybu očních víček, tvorbu krust a depozit, slzení a ovlivnění zrakového vnímání. Podobně jako u mastí bývá i dávkování variabilní. Jsou však obvykle měkčí, a navíc rohovku hydratují.

Novější přístup k úpravě viskozity očních přípravků je in situ gelace, kdy ke zvýšení viskozity dojde až po aplikaci na rohovku. V přípravku, který má povahu vodného roztoku s normální, případně jen velmi mírně zvýšenou viskozitou, se použijí takové polymerní látky, které vykazují fázovou změnu sol-gel. Během krátké doby po aplikaci přecházejí z kapalného stavu (sol) na vysoce viskózní gel, který vytváří na povrchu rohovky depo léčiva. K tomuto přechodu dochází vlivem teploty (methylcelulóza, poloxamer, xyloglukan), změnou pH (karbomery, polykarbofil) nebo reakcí s fyziologickými mono- a divalentními ionty (gelanová klovatina, alginát sodný). Výhodou je snazší zpracování, aplikace a dávkování přípravku (10). Komerční příklady zahrnují přípravek k terapii glaukomu Rysmon TG® nebo Timoptic-XE®, oba obsahují timolol, Visine unavené oči® pro zvlhčení oka, Tobradex ST® s tobramycinem a dexamethasonem, či Carteol LP® s karteololem (2).

Oční inserty

Oční inserty jsou pevné sterilní jednodávkové přípravky určené k aplikaci do spojivkového vaku. Svým tvarem a velikostí musí být přizpůsobeny oku; vkládají se do dolního nebo horního spojivkového vaku. Základní struktura je tvořena maticí nejčastěji hydrofilního polymeru, nebo

zásobníkem s léčivou látkou, který je potažen membránou řídicí uvolňování léčiva. Rozpustná matrice je tvořena například deriváty celulózy nebo odbouratelnými polymery, například kolagenem. Příkladem nerozpustných maticových systémů jsou terapeutické měkké kontaktní čočky. Oční inserty využívající zásobníku s léčivem jsou například osmotické systémy, které se po vyčerpání zásobníku musí z oka vyjmout. Dalším typem biodegradovatelných očních insertů jsou tzv. minitablety, formulované především z hydrofilních polymerů (deriváty celulózy), dále z chitosanu, karbomery nebo škrobu. Vyrábí se přímým lisováním podobně jako klasické tablety, jsou ovšem miniaturních rozměrů, v průměru 1–2 mm. Po aplikaci do spojivkového vaku rychle nabobtnají, vytvoří strukturu gelu, z které se léčivo postupně uvolňuje.

Jako oční insert je možné využít i měkké kontaktní čočky, které se sytí léčivem. Jejich širšímu použití brání zejména cena, problémy s uchováváním (vymývání léčiva při čištění) a riziko toxicity použitých protimikrobiálních látek. Rychlost uvolňování léčiva není možné kontrolovat, obvykle se uvolní rychle počáteční dávka a poté rychlost klesá, jak se zásoba léčiva postupně vyčerpává.

Výhody očních insertů jsou zejména v prodloužení doby působení léčiva, u řady z nich jeho uvolňování konstantní rychlostí, zvýšení biologické dostupnosti, snížení systémové absorpce i počet aplikací. Mezi nevýhody patří zejména pocit cizího tělesa v oku, obtíže s aplikací a odstraněním, rizika ztráty z oka a vysoká cena (11, 12).

Oční injekce a implantáty

K léčení předního segmentu oka stačí i přes nízkou biologickou dostupnost topicky podávané lékové formy. Tento způsob aplikace však nedovoluje dosáhnout potřebných terapeutických hladin ve sklivci a zadním očním segmentu. Při topické aplikaci brání dostatečné absorpci omezená prostupnost hydrofobního epitelu rohovky a dynamická bariéra slz. Při systémové aplikaci omezuje průchod léčiva hematookulární bariéra. Nejčastější aplikační cestou tak představují nitrooční injekce, případně implantáty (2).

Nitrooční injekce můžeme rozdělit podle místa aplikace na periokulární a intraokulární. Periokulární dále dělíme na subkonjunktivální (podspojivkovou), subtenonovou (pod tenonskou kapsulu), retrobulbární (za oko) a peribulbární

(vedle oka). Intraokulární aplikace reprezentuje zejména intravitreální (do sklivce) a suprachoroidální (do prostoru mezi cévnatkou a sklérou). Výjimkou možné systémové léčby je tzv. fotodynamická terapie, kdy cestou cílení (targetingu) do oční tkáně aktivujeme injekčně podanou léčivou látku světlem určité vlnové délky (13).

Z pohledu aplikace a terapeutického účinku jsou tyto přípravky určeny k aplikaci do oka, ale vzhledem k injekční aplikaci nespádají pod lékopisnou kategorii Ocularia, ale musí splňovat požadavky lékopisného článku pro Parenterální přípravky (1).

Oční implantáty, podobně jako inserty, dělíme na odbouratelné nebo neodbouratelné, které musí být po vyčerpání léčiva z oka vyjmuty. Obsahují léčivé látky určené k dlouhodobé terapii diabetického makulárního edému nebo chronické neinfekční uveitidy (fluocinolon acetonid, triamcinolon acetonid, dexamethason) a k terapii cytomegalovirové retinitidy s obsahem gancikloviru. Příkladem odbouratelného intravitreálního implantátu je přípravek Ozurdex®, který je registrován v ČR. Obsahuje 700 mikrogramů dexamethasonu v matrici z polyglaktinu složeného ze stejného poměru kyseliny polymléčné (PLA) a polyglykolové (PGA). Matrice přípravku Ozurdex® se hydrolyzou pomalu rozkládá na kyselinu mléčnou a kyselinu glykolovou a poté dále degraduje na oxid uhličitý a vodu. Aplikuje se speciálním injektorem pacientům s makulárním edémem a zánětem zadního segmentu oka (neinfekční uveitida). V první fázi uvolňování se během dvou měsíců nastaví terapeutická hladina, která je během druhé fáze zhruba po

6 měsíců udržovaná konstantní rychlostí uvolňování léčiva kinetikou 0. řádu (14).

Klasické oční injekce k terapii zadních očních segmentů vyžadují relativně častou aplikaci, která s sebou nese riziko vzniku zánětu a dalších komplikací, zejména odchlípení sítnice, zvýšení nitroočního tlaku, katarakty aj. Navíc je injekční aplikace spojena se značným stresem pro pacienta. Snahou vědců a firem je tedy vyvinout depotní preparáty nebo navrhnout přípravky založené na využití lékových mikroforem (např. lipozomy). V současné době jsou nejčastěji používané injekce monoklonálních protilátek s delším biologickým poločasem v terapii zejména neovaskulární formy věkem podmíněné makulární degenerace a diabetického makulárního edému, tzv. anti-VEGF terapie. Jedná se o přípravky Lucentis® (ranibizumab) a Eylea® (aflibercept) aplikované formou intravitreální injekce jednou za 4–8 týdnů (2, 15).

Zajímavým injekčním přípravkem je Mydrane®, který obsahuje kombinaci tří léčiv: tropikamidu, který zajišťuje dilataci zorničky, fenylefrinu, který jeho efekt svým vazokonstrikčním účinkem podporuje, a lidokainu, který působí anesteticky. Přípravek je stabilizován přísadou fosfátového pufru a aplikuje se do přední oční komory před operací katarakty (16). Dalším injekčním přípravkem je Aprokam® s obsahem antibiotika cefuroximu, který se aplikuje intraokulární injekcí do přední komory oka jako profylaxe pooperační endoftalmitidy po operaci šedého zákalu (17).

Při fotodynamické terapii je do cílových tkání pomocí vhodných nosičů (např. lipozomy, micely) dopravena fotosenzitivující látka,

kteřá po aktivaci světlem určité vlnové délky produkuje kyslíkové radikály. Ty následně selektivně poškodí proliferující buňky neovaskularizace bez poškození okolní tkáně. V ČR je registrovaný liposomální přípravek Visudyne™, který je určen k léčbě věkem podmíněné makulární degenerace. Obsahuje účinnou látku verteporfin ze skupiny porfyrinů, které jsou strukturálně odvozené od molekuly chlorofylu. Jedná se o lyofilizovaný přípravek, který se po rekonstituci ve 30 ml roztoku podává 10minutovou intravenózní infuzí. Následuje světelná aktivace krátkým osvětlením oční tkáně studeným červeným světlem o vlnové délce 689 nm za 15 minut od začátku aplikace infuze. Pacienti kromě očních nežádoucích účinků (rozmazané, neostře vidění, fotopsie, snížení zrakové ostrosti) se minimálně na 48 hodin nesmí vystavovat přímému slunečnímu záření a intenzivnímu osvětlení v místnostech pro zvýšenou fotosenzitivitu (18, 19, 20).

Závěr

Přes všechny výhody moderních terapeutických systémů jsou klasické oční přípravky, přestože nemají ideální biodostupnost a profil uvolňování, výrobci preferovány. Přes 90 % všech očních přípravků tvoří vodné roztoky, suspenze a masti. Jejich výhodou je dobře prostudovaná cesta aplikace, jednoduchá výroba, snadná aplikace a nízká cena. Budoucí vývoj v oblasti očních přípravků však velmi pravděpodobně povede ke zvyšování biodostupnosti léčiv a jejich kontrolovanému uvolňování (2, 21).

LITERATURA

1. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Český lékopis 2017. Praha: Grada Publishing; 2017.
2. Šklubalová Z, Vraníková B. Oční přípravky: (ocularia, ophthalmica). Praha: Maxdorf, 2018. Jessenius.
3. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. ScientificWorldJournal. 2014; 2014: 861904.
4. Yarungümel A, Kural G. Are there any benefits of Betoptic S (betaxolol HCl ophthalmic suspension) over other beta-blockers in the treatment of glaucoma? Expert Opin Pharmacother. 2004; 5(5): 1071–1081.
5. Mikro–verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 3. 1. 2019. Souhrn SPC Ikervis.
6. Lallemand F, Daull P, Benita S, Buggage R, Garrigue JS. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. Journal of Drug Delivery. 2012.
7. Ludwig A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. Adv. Drug Del. Rev. 2005; 57(11): 1595–1639.
8. Gajdzioł J, Vetchý D. Mukoadhezivní polymery v lékových formách. Chem Listy. 2012; 106: 632–638.
9. Rah, MJ. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. Optometry – Journal of the American Optometric Association. 2011, 82(1): 38–43.
10. Šklubalová Z. In situ gelující polymery pro oční kapky. Čes Slov Farm. 2005; 54(1): 4–10.
11. Christian JF, Marlies G, van den Biggelaar JH, Nuijts RM. Topical drug delivery devices: A review. 2018; 168: 149–160.
12. Nisha S, Deepak K. An insight to ophthalmic drug delivery system. International Journal of Pharmaceutical Studies Research. 2012; 3(2): 9–13.
13. Rajasekaran A, Kumaran KSGA, Preetha JP, Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations. International Journal of PharmTech Research. 2010; 2(1): 668–674.
14. Ozurdex. Dostupné ke dni 3. 1. 2019 z: www.ozurdex.com
15. Masteiková R. Aplikční systémy pro léčení onemocnění vnitřního oka. Prakt Lékáren. 2005; 1(2): 100–102.
16. Mikro–verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Mydrane inj sol.
17. Mikro–verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Aprokam 50 mg inj plv sol.
18. Suchopár J, Valentová Š, ed. Compendium – léčiva používaná v podmínkách ČR. 5. vyd. Praha: Panax, 2018.
19. Zimčík P, Miletín M. Fotodynamická terapie jako nová perspektivní metoda léčby nádorových onemocnění II. Přehled fotosenzitizérů. Čes Slov Farm. 2004; 53(6): 271–279.
20. Mikro–verze AISLP–2019. Dostupné ke dni 5. 1. 2019. Souhrn SPC Visudyne.
21. Tangri P, Khurana S. Basics of ocular drug delivery systems. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 2011; 2(4): 1541–1552.

Nežádoucí účinky antiglaukomatik na oko

Petr Výborný

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice –
Vojenské fakultní nemocnice Praha

Nežádoucí účinky lokální antiglaukomové léčby mohou být příčinou špatné spolupráce pacienta v léčebném režimu. To může být důvodem progresu choroby. Pro lepší orientaci lékárníka a praktického lékaře v této oblasti jsou aktuální data z této oblasti sumarizována. Vybrané zvláště významné vztahy a klinické nálezy jsou komentovány.

Klíčová slova: glaukom, medikamentózní léčba, lokální nežádoucí účinky.

Ocular side effects of antiglaucoma drugs

Subjective symptoms of local side effects of antiglaucomatics may decrease the patients compliance. For better orientation in this issue, the actual data and important clinical findings in this field have been summarized and discussed.

Key words: glaucoma, medical therapy, ocular side effects.

Konzervativní léčba glaukomu je v současné době stále základním terapeutickým postupem v boji s touto chorobou. Nejčastější formou je aplikace účinné látky ve formě očních kapek. Je však třeba mít na paměti, že ovlivnění tvorby a odtoku nitrooční tekutiny s cílem následného snížení nitroočního tlaku na bezpečnou hranici, kdy nevzniká nebo nepokračuje poškození zrakových funkcí, není to jediné, co mohou nitrooční kapky způsobit. Nejenom sama účinná látka, ale také další složky jako konzervační činidla, stabilizátory a další komponenty obsažené v kapce aplikované do spojivkového vaku oka, mohou mít nežádoucí účinky lokální, ale i celkové. V některých případech dokonce tyto nežádoucí účinky mohou být i příčinou nemožnosti pokračování v konzervativní léčbě. Jedním z hlavních limitujících faktorů v medikamentózní léčbě glaukomu bývají subjektivní nepříjemné pocity pacienta v souvislosti s léčbou až takového rozsahu, že mohou být i příčinou non-compliance s následným zhoršením zrakových funkcí. Dobrou spolupráci pacienta v léčebném režimu lze dosáhnout například správnou edukací aplikace, motivací, optimalizací časového schématu léčby, zlepšením dostupnosti odborné péče a konzultací,

dobrým vztahem lékaře a nemocného, zvláště stanovením terapie s ohledem na kvalitu pacientova života. Indikace takové léčby, kterou bude pacient dobře tolerovat, je samozřejmým předpokladem úspěchu. Léčba očními kapkami bez konzervačních činidel je významným přínosem v tomto úsilí. Kvůli krátkodobému kontaktu s povrchem oka, který tvoří silnou ochrannou bariéru, jsou lokálně podávané přípravky koncentrované a rychle prostupují nasolakrimálním kanálkem do nosu, kde jsou absorbovány vysoce prokrvenou mukózou do systémové cirkulace. Pro snížení systémové absorpce a prodloužení kontaktu účinné látky s povrchem oka se doporučuje stlačit nasolakrimální kanálek prstem. Nežádoucí systémové účinky mohou být závažné a často donutí pacienta navštívit praktického lékaře dříve než očního specialistu. Pokud se na tuto problematiku nepomýšlí, může se stát, že zhoršení celkového klinického stavu může být řešeno namísto konzultace s oftalmologem zintenzivněním celkové terapie. V některých případech po vysazení antiglaukomové léčby může dojít ke zlepšení celkového zdravotního stavu. Proto je nutné, aby praktický lékař i lékárník byli s těmito možnými souvislostmi obeznámeni.

Nežádoucí lokální účinky antiglaukomatik na oko i celkové na organismus jsou sledovány již řadu let s dobrým literárním zpracováním (1, 2). Zaměříme se tedy spíše na některé vztahy a souvislosti, trendy, doporučení, komentáře nad stavem dostupných materiálů, na nově objevená pozorování v klinické praxi a úlohu konzervačních činidel.

K nejvýznamnějším nežádoucím celkovým účinkům antiglaukomatik patří ovlivnění kardiopulmonálního systému a gastrointestinálního traktu. Z konkrétních klinických poznatků je třeba uvést, že pacienti kromě potíží s dýcháním a srdečními obtížemi si stěžují poměrně často na obtěžující dysgeuzii. Významné jsou také sexuální potíže, o nichž však většina pacientů nepříliš ráda hovoří a uvádí je spíše až na konkrétní dotaz lékaře.

Jako základní a také oficiální zdroj informací pro pacienta i lékaře v lékové oblasti slouží příbalové informace o léku (SPC – Summary of Product Characteristic). Materiály lze komfortně vyhledat i stáhnout na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz) v sekci Databáze léků. Pro lepší a rychlejší orientaci praktického lékaře přikládáme ve stručné formě a heslovitě přehled nežádoucích lokálních účinků základních

antiglaukomatik uvedených v těchto materiálech. Je třeba konstatovat, že aktuální forma zpracování materiálů o léku ve snaze o maximální a kompletní informaci je zřejmě poznamenána snahou participujících institucí a výrobců minimalizovat dopady případných soudních sporů. Texty bývají pro minimální velikost písma nutnou k uvedení všech dle autorů nezbytných údajů jen těžko čitelné a obsahují řadu pro pacienta zcela zbytečných nebo nesrozumitelných údajů. Ve snaze, aby nic nechybělo, se pak objevují například taková konstatování, kdy u brinzolamidu v tabulkovém přehledu nežádoucích účinků se v sekci Poruchy oka objevuje „zvýšení poměru pohárku/terče zrakového nervu“. Tato morfologická změna je projevem progresu glaukomu, možná i nedostatečnou léčbou, nikoliv však jejím nežádoucím účinkem. Také zde široce užívaný spíše technický termín „poruchy oka“ příliš neladí uchu patofyziologa. Využití konzultace odborníků z klinické praxe ke spolupráci při revizi textů by zvláště v zájmu našich pacientů bylo jistě dobrým řešením.

Po dlouhodobé aplikaci antiglaukomových očních kapek byly pozorovány známky subklinického zánětu – nestabilita slzného filmu, ztráta pohárkových buněk, skvamózní metaplasie spojivky a apoptóza, porušení bariér v epitelu rohovky i poškození hlubších očních struktur.

Denní dávka benzalkonium chloridu (BAC) je jedním z faktorů, které mohou hrát důležitou roli ve snášenlivosti dlouhodobé léčby glaukomu. Údaje nejsou běžně dostupné. Koncentrace BAC v 1 ml přípravku uváděná v materiálech o léku totiž sama o sobě nevypovídá dostatečně o množství BAC, které si glaukomatik skutečně aplikuje do spojivkového vaku v denním terapeutickém režimu. Pacient si totiž nekape 1 ml, ale kapku, a její objem je u jednotlivých přípravků odlišný, stejně jako frekvence aplikace. Denní dávka BAC se tak podle způsobu terapie pohybuje v jednotlivých případech mezi 0–10 µl (3, 4). Je třeba si uvědomit, že ani volba očních kapek bez konzervačních činidel nemusí v každém případě zbavit pacienta subjektivních potíží v souvislosti s lokální intolerancí léčby, a to kvůli obsahu jiných komponent nezbytných k udržení stability roztoku.

Významným lokálním nežádoucím účinkem může být vznik iridocyklitidy po brimonidinu. Podráždění předního segmentu oka může vzniknout až po různě dlouhé době léčby. Stav bývá mylně diagnostikován jako konjunktivitida a nasazena léčba lokálními antibiotiky, která je

samozřejmě bez efektu. Následně bývají indikovány kortikosteroidy lokálně, které vedou pouze k mírnému ústupu potíží. Řešením je vysazení přípravku, po němž nastává zklidnění nálezu do několika dnů.

Po léčbě prostaglandiny se často objevují kosmetické změny okolí oka – prodloužení, zmnoužení a změna postavení řas. Informace o těchto změnách je vítána některými ženami, které se však neléčí pro glaukom a přicházejí s nápadem využít tento nežádoucí účinek pro zamýšlené vylepšení svého vzhledu. Stanovisko lékař-glaukomatologa v této věci je jasně odmítavé. Ženám, přicházejícím si pro předpis přípravku z těchto důvodů je doporučována návštěva kosmetických salónů. Změna barvy kůže okolí oka po léčbě prostaglandiny se objevuje relativně často, a pokud je oboustranně symetrická, bývá většinou časem akceptována. V současné klinické praxi nabývá na významu lokální nežádoucí účinek, periorbitopatie spojená s léčbou prostaglandiny (PAP, prostaglandin-associated periorbitopathy). Je charakterizována fenoménem, který je v SPC popisován jako „vzhled vpadlého oka“, „oko vypadá zapadle“, „prohloubený záhyb očního víčka“ a „změny okolí oka a změny víčka včetně prohloubení záhybu očního víčka“. Klinicky popisujeme čtyři znaky: prohloubení sulku horního víčka, pokles horního víčka, oploštění v oblasti dolního víčka a objevení se sklery v dolní oblasti. Přesná podstata vzniku PAP jako nežádoucího účinku očních kapek obsahujících analogy prostaglandinu F2alfa nebyla dosud zcela komplexně vyřešena. Mechanismus snížení nitroočního tlaku těmito přípravky spočívá ve zvýšení odtoku nitrooční tekutiny uveosklerální (nekonvenční) cestou, redukcí kolagenu typu I, III, IV v hladké svalovině ciliárního svalu a přilehlé sklery. Kolageny tvoří extracelulární matrix vyplňující prostory mezi svazky vláken tohoto svalu. Degenerace těchto vláken způsobená redukcí kolagenů je hypotetická příčina mechanismu vzniku poklesu horního víčka a zvýraznění sklery v dolní oblasti. Nověji přistupuje hypotéza, že analogy prostaglandinů stimulací FP receptorů inhibují adipogenezu, a tím způsobují involuční dermatochalázu, atrofii orbitálního tuku, mírný enoftalmus, prohloubení sulku horního víčka a oploštění oblasti dolního víčka.

V současné době generik je paleta k výběru očních kapek, které budou pacientovi nejlépe vyhovovat, velmi široká. Je třeba mít stále na

paměti, že i když generika obsahují stejnou účinnou látku, je generická záměna legislativně při výdeji léku sice možná, avšak vzhledem k povolené toleranci rozdílu v koncentraci účinné látky a zvláště k lišícímu se obsahu přidaných látek se může stát, že změnou způsobíme nežádoucí účinky nebo horší kompenzaci glaukomu.

Přehled antiglaukomatik a jejich lokální nežádoucí účinky

Miotika – pilokarpin, pilokarpin/timolol

Miotika jsou stále základem konzervativní léčby u skupiny glaukomů s anatomicky velmi úzkým a uzavřeným úhlem přední komory oka. V současné době je vzhledem k obchodní politice farmaceutických firem k dispozici pouze k preskripci ve formě magistraliter. V případech, kdy není tato forma k dispozici, jsme nuceni volit přípravek originální, který je ovšem distribuován jako fixní kombinace s timololem. Takto ovšem pro pacienta přistupují případné nežádoucí účinky betablokátorů. Myopizace nastupuje po 1 kapce 2% pilokarpinu během 15 minut, s maximem 45–60 minut, přetrvává 1,5–2 hodiny. Zúžená zornice může být příčinou zúžení zorného pole. Při kortikálních zákalech oční čočky v periférii může být kombinace se zúžením zorničky vnímána některými pacienty i pozitivně – vzniká stenopeický efekt. Spasmus akomodace zvláště při častější frekvenci aplikace může být nepopulární, zvláště u mladších jedinců. Po několikátý denní léčbě může být pocítováno mírné subjektivní zlepšení.

Latanoprost

Může způsobit pozvolnou změnu barvy oka – zvýšení množství hnědého pigmentu v duhovce. U duhovky se smíšenou barvou (tj. modrohnědou, šedohnědou, zelenohnědou nebo žlutohnědou), lze spíše zaznamenat tuto změnu, než u duhovky jednobarevné (modré, šedé, zelené nebo hnědé). Ke změně barvy oka může docházet po dobu několika let, obvykle ji lze zaznamenat po 8 měsících léčby. Tato změna může být trvalá a může být výraznější při léčbě pouze jednoho oka. Změna barvy oka nezpůsobuje žádné další komplikace. Dalšími komplikacemi jsou zčervenání a podráždění oka (pocit bodání, svědění nebo pálení oka, pocit písku nebo jiného cizího tělesa v oku), pozvolná změna řas a chloupků na očních víčkách léčeného oka –

ztmavnutí řas, zvětšení jejich počtu, jejich zesílení a prodloužení, podráždění nebo narušení povrchu oka, blefaritida, bolest oka, fotofobie, konjunktivitida, otok očního víčka, suché oči, rozmazané vidění, zánět duhovky, makulární edém, nepravidelný růst řas nebo růst řas v další řadě, cysta na duhovce, vzhled vpadlého oka.

Travoprost

Nežádoucími účinky jsou poruchy zorného pole, hyperemie, hyperpigmentace duhovky, bolest oka, oční dyskomfort, suché oko, podráždění oka, eroze rohovky, uveitida, iritida, zánět přední komory, keratitida, keratitis punctata, fotofobie, výtok z oka, blefaritida, erytém očního víčka, periorbitální edém, svědění očního víčka, snížení zrakové ostrosti, rozmazané vidění, zvýšené slzení, konjunktivitida, ektropium, katarakta, tvorba krust na okraji víčka, nárůst očních řas, iridocyklitida, herpes simplex oka, fotopsie, ekzém očních víček, edém spojivky, vnímání aureol okolo světél, spojivkové folikuly, hypestézie oka, trichiáza, meibomitida, mydriáza, astenopie, hyperpigmentace očních řas, zhrounutí očních řas, makulární edém, prohloubený záhyb očního víčka, hyperpigmentace kůže periokulárně.

Bimatoprost

Nejčastějším nežádoucím účinkem je hyperemie spojivek, většinou mírná a nezážlivá povaha. Dále je to tečkovitá keratitida, podráždění očí, svědění očí, nadměrný růst řas, bolest oka, erytém očních víček, svědění očních víček, astenopie, rozmazané vidění, poruchy spojivky, spojivkový edém, hyperpigmentace duhovky, madaróza, otok očních víček. Pigmentace víček, makulární edém, změny okolí očí a změny víčka včetně prohloubení záhybu očního víčka, syndrom suchého oka, pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení a svědění očí, eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, fotofobie, zhoršení zraku, rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém.

Tafluprost

Svědění oka, podráždění v oku, bolest oka, zarudnutí oka, změny v délce, tloušťce a počtu očních řas, suché oko, pocit cizího tělesa v oku, změna barvy očních řas, zarudnutí očních víček, malé bodové zánětlivé plochy na povrchu očí, citlivost na světlo,

slzení očí, rozmazané vidění, snížení schopnosti oka vidět detaily, změna barvy duhovky, změny barvy kůže kolem očí, oteká oční víčka, unavené oči, zánět očních víček, známky zánětu uvnitř oka, nepříjemný pocit v oku, pigmentace a folikuly na povrchových membránách oka, alergický zánět, abnormální pocit v oku, neobvyklý růst chlupů na očních víčkách, zánět duhovky/uvey, cystoidní makulární edém, oči vypadají zapadle.

Brinzolamid

Ovlivnění hydratace rohovky, přechodně rozmazané vidění po nakapání, podráždění oka, bolest oka, pocit cizího tělesa v oku, oční hyperemie, eroze rohovky, keratitida, keratitis punctata, keratopatie, depozita v oku, skvrny na rohovce, defekt epitelu rohovky, onemocnění rohovkového epitelu, blefaritida, svědění oka, konjunktivitida, otok oka, meibomitida, oslnění, fotofobie, suché oči, alergická konjunktivitida, pterygium, pigmentace skléry, astenopie, oční dyskomfort, abnormální pocit v oku, keratoconjunctivitis sicca, subkonjunktivální cysta, hyperemie spojivky, svědění očních víček, výtok z oka, tvorba krust na okrajích víček, nadměrné slzení, edém rohovky, diplopie, snížení zrakové ostrosti, fotopsie, hypestézie oka, periorbitální edém, madaróza, erytém očního víčka.

Dorzolamid/timolol

Pálení a bodání v očích, poruchy chuti, zarudnutí oka a jeho okolí, slzení nebo svědění oka, eroze rohovky, otok nebo podráždění oka a jeho okolí, pocit cizího tělesa v oku, snížení citlivosti rohovky, bolest oka, suché oči, rozmazané vidění, zánět duhovky, poruchy vidění včetně refrakčních změn, v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby, pokles víček, dvojité vidění, šupinatění víček, otok rohovky s projevy poruch vidění.

Brimonidin

Podráždění očí, zarudnutí očí, pálení, bodání, pocit něčeho v oku, svědění, rozmazané vidění, alergické reakce očí, zánět a otok očního víčka, otok spojivek, zalepené oči, bolestivost očí a slzení, přecitlivělost na světlo, eroze na povrchu oka a tvorba skvrn, pocit suchého oka, zblednutí spojivek, abnormální vidění, zánět spojivek. Zánět duhovky, zúžení zornic. Svědění očních víček, iridocyklitida.

Brimonidin/timolol

Zčervenání nebo pálení oka, bodání nebo bolest oka, alergická reakce v oku nebo na kůži

okolo oka, otok, zčervenání nebo zánět víčka, podráždění nebo pocit cizího tělesa v oku, svědění očí a očních víček, uzlíky nebo bílé tečky na spojivce, poruchy zraku, slzení, pocit suchého oka, potíže s nejasným viděním, otok nebo zánět spojivky, pocit unavených očí, citlivost na světlo, bolest očního víčka, sklivcové vločky, rozmazané vidění.

Brinzolamid/brimonidin

Keratitis punctata, rozmazané vidění, bolest oka, podráždění oka, keratitida, suché oko, svědění oka, pocit cizího tělesa, hyperemie spojivek, eroze rohovky, fotofobie, zvýšená tvorba slz, hyperemie skléry, erytém očního víčka, krusty na okraji víčka, keratopatie, defekt epitelu rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, skvrny na rohovce, otok rohovky, snížení citlivosti rohovky, konjunktivitida, meibomitida, diplopie, glare efekt, fotopsie, snížená zraková ostrost, zhoršené vidění, pterygium, oční dyskomfort, keratoconjunctivitis sicca, hypestézie oka, sklerální pigmentace, subkonjunktivální cysta, porucha vidění, madaróza, onemocnění očních víček, otok očních víček, ptóza.

Brinzolamid/timolol

Oční alergie, keratitida, bolest oka, oční dyskomfort, rozmazané vidění, abnormální vidění, oční hyperemie, zblednutí spojivek, eroze rohovky, edém rohovky, blefaritida, rohovková depozita, fotofobie, fotopsie, edém očního víčka, edém spojivky, suché oko, sekrece z oka, snížená zraková ostrost, zvýšené slzení, pterygium, erytém očního víčka, meibomitida, diplopie, hypestézie oka, sklerální pigmentace, subkonjunktivální cysta, abnormální pocit v oku, astenopie, uveitida, mióza, poruchy vidění.

Betaxolol

Nepohodlí v oku, zastřené vidění, zvýšené slzení, neobvyklý pocit v očích, zánět spojivky, zánět očního víčka, svědění oka, zarudnutí nebo otok oka, bolest oka, suché oko, tvorba krust na okrajích víček, otok očního víčka, výtok z oka, zhoršené nebo porušené vidění, citlivost na světlo, unavené oči, podráždění oka, neobvyklé záškuby oka, katarakta, zarudnutí očního víčka, pálení, bodání, svědění, slzení, zánět očního víčka, zánět rohovky, snížená citlivost rohovky, suché oči, eroze rohovky, pokles očního víčka, dvojité vidění.

LITERATURA

1. Lázníčka L. Nežádoucí účinky léků na oko a jeho funkce. *Prakt Lékař* 2014, 10(5): 177–179.
2. Kuchynka P, et al. Oční lékařství. Praha: Grada Publishing 2007: 768 s.
3. Výborný P, Sičáková S. Denní dávka benzalkonium chloridu – významné kritérium v léčbě glaukomu. *Čes Slov Oftal* 2011, 67(2): 63–66.
4. Výborný P, Sejčková L. Antiglaukomatika – obsah konzervačních činidel a spolupráce pacienta v léčebném režimu. *Čes Slov Oftal* 2006, 62(5): 270–274.
5. Nakakura S, Yamamoto, M, Terao E, et al. Prostaglandin-associated periorbitopathy in latanoprost users. *Clin Ophthalmol* 2015, 9: 51–56.

Aktuální farmakoterapie virových hepatitid

Petr Husa

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Léčba akutních virových hepatitid, která probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, se podle typů virových hepatitid většinou neliší a je zpravidla pouze symptomatická. Akutní hepatitida B je ve většině případů onemocnění s tendencí ke spontánnímu vyhojení, které si zpravidla nevyžaduje použití antivirové léčby. Podávání perorálních virostatik je indikováno pouze v případě těžké nebo protrahované akutní hepatitidy B. Léčba akutní hepatitidy E je většinou pouze symptomatická, v případě fulminantního průběhu se empiricky podává ribavirin, který je lékem volby i u chronické hepatitidy E. V současnosti je v Evropě naprostá většina pacientů s chronickou hepatitidou B indikovaných k léčbě, včetně České republiky, léčena tenofoviem nebo entekavirem. Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Současné možnosti léčby představují fixní kombinace sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem, s ledipasvirem, fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem. Hepatitida D je v České republice velmi vzácná, léčí se pegylovaným interferonem alfa.

Klíčová slova: hepatitida A–E, tenofovir, entekavir, ribavirin, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, glekaprevir, pibrentasvir, elbasvir, grazoprevir.

Current pharmacotherapy of viral hepatitis

Acute viral hepatitis therapy is under hospitalization at departments of infectious diseases and does not differ according to different types of viral hepatitis and it is only symptomatic. Acute hepatitis B is in the most cases benign disease and it does not require antiviral therapy. Use of oral antiviral drugs is indicated only in serious or protracted acute hepatitis B. Acute hepatitis E therapy is only symptomatic in most cases, serious clinical forms of this hepatitis are treated empirically with ribavirin, this drug is also used in chronic hepatitis E. At present, the absolute majority of chronic hepatitis B patients in Europe and in the Czech Republic as well in treated with tenofovir or entecavir. Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100 %), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Current possibilities of therapy represent the fixed combinations of sofosbuvir with other DAA (velpatasvir, velpatasvir and voxilaprevir, ledipasvir), fixed combination of glecaprevir and pibrentasvir, or fixed combination of elbasvir and grazoprevir. Hepatitis D is extremely rare in the Czech Republic, pegylated interferon alpha is only one option for therapy.

Key words: hepatitis A–E, tenofovir, entecavir, ribavirin, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir.

Úvod

Virové hepatitidy (VH) jsou difúzní zánětlivě nekrotická onemocnění jater. Představují i v současné době velmi závažný zdravotnický problém. Akutní virové hepatitidy jsou v celosvětovém měřítku nejčastějšími jaterními onemocněními a vedou k 1–2 milionům úmrtí ročně. Virová hepatitida A je pouze akutní onemocnění, ale

VH B–E mohou probíhat i chronicky pod obrazem chronické hepatitidy, jaterní cirhózy či hepatocelulárního karcinomu (HCC). Následkem chronických forem onemocnění umírají ročně další miliony osob (1–3).

Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v posledních 10 letech je uveden v tabulce 1.

Léčba akutních virových hepatitid

Léčba akutních virových hepatitid, která probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a klinikách, se podle typů virových hepatitid neliší. Terapeutické přístupy se nezměnily již několik desítek let a spočívají ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dietě, která

je dobře stravitelná a pestrá, a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškození jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci. V naší republice je v rámci léčby akutních i chronických virových hepatitid časté podávání různých hepatoprotektivních či hepatotonických látek. Nejčastěji podávaná hepatoprotektiva jsou rostlinného původu a jedná se především o esenciální fosfolipidy a silymarin. Rostlinné léky mají v léčbě jaterních onemocnění tradici delší než dva tisíce let, zejména v medicíně východních civilizací. Pro jejich užití u virových hepatitid však chybí dostatek důkazů z klinických studií.

Akutní hepatitida B je ve většině případů benigní onemocnění, které si nevyžaduje použití antivirové léčby. U 95–99 % imunkompetentních dospělých pacientů vymizí do 6 měsíců od vzniku onemocnění ze séra povrchový antigen viru hepatitidy B – HBsAg (tzv. australský antigen). Podávání perorálních virostatik je indikováno pouze v případě těžké protrahované nebo dokonce fulminantně probíhající akutní hepatitidy B, které jsou našťastí poměrně vzácné. Hlavním cílem léčby je prevence rizika akutního nebo subakutního jaterního selhání, a tím snížení nebezpečí nutnosti provedení transplantace jater. Dalšími benefity jsou i zlepšení kvality života zkrácením manifestního jaterního onemocnění a snížení rizika přechodu infekce do chronicity. V této indikaci jsou k dispozici příznivá data o léčbě tenofovir disoproxil fumarátem (TDF), entekavirem (ETV) a historicky i lamivudinem (LAM), ale podání léků s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (TDF, ETV) je vhodnější. Lze předpokládat možnost použití tenofovir alafenamidu (TAF) v této indikaci, zatím však ještě není k dispozici dostatek dat pro takové doporučení. Délka léčby nebyla přesně stanovena, ale doporučuje se pokračovat nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs nebo 12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe (4).

Virová hepatitida C je rozpoznána v akutním stadiu jen zřídka. Průběh akutní infekce HCV je ve většině případů asymptomatický. Symptomatická léčba akutní hepatitidy C se nijak neliší od léčby jiných akutních virových hepatitid. Pacienti s diagnostikovanou akutní hepatitidou C by měli být považováni za kandidáty protivirové léčby přímo působícími virostatiky (DAA, Directly Acting

Tab. 1. Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2009–2018 (dle Epidatru)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
VH A	1104	862	264	284	348	673	724	930	772	211
VH B	247	244	192	154	133	105	89	73	85	54
VH C	836	709	812	794	873	867	956	1104	992	1050
VH E	99	72	163	258	218	299	412	339	344	272

Legenda: VH = virová hepatitida

Tab. 2. Léky pro léčbu chronické hepatitidy B (dle Doporučeného postupu ČHS a SIL ČLS JEP z roku 2017) (4)

Účinná látka	Obchodní název	Výrobce	Dávkování
pegylovaný interferon alfa-2a	PEGASYS	Roche Pharma	180 µg 1x týdně
lamivudin	ZEFFIX	Glaxo Smith Kline	100 g 1x denně
entekavir	BARACLUDE	Bristol-Myers Squibb	0,5 nebo 1,0 mg 1x denně
	ENTECAVIR SANDOZ	Sandoz	
	ENTECAVIR MYLAN	Mylan S.A.S.	
tenofovir disoproxil fumarát	VIREAD	Gilead Sciences International	245 mg 1x denně
	TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA	Teva Pharmaceuticals CR	
	TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN	Mylan S.A.S.	
	TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ	Sandoz	
	TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA	Zentiva	
	TENOFOVIR DISOPROXIL STADA	Stada Arzneimittel AG	
tenofovir alafenamid	VEMLIDY	Gilead Sciences, s. r. o.	25 mg 1x denně

Legenda: komentář k praktickému používání dle doporučeného postupu je v textu

Antivirals). Hlavním cílem je zábrana přechodu infekce HCV do chronicity (3–5).

Hepatitida D se u nás vyskytuje jen zcela výjimečně a na toto onemocnění musíme myslet především u cizinců. Nezbytnou podmínkou infekce virem hepatitidy D (HDV) je přitom současná infekce HBV. Jedinou zatím dostupnou možností léčby infekce HDV je subkutánní podávání pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa. Tato léčba je možná jen v chronickém stadiu, v akutním stadiu infekce je kontraindikována, protože hrozí selhání jater.

Virus hepatitidy E (HEV) je nejčastější nebo druhou nejčastější (po HAV) příčinou akutní virové hepatitidy u dospělých obyvatel Asie, Středního východu a Afriky. V minulosti šlo především o infekci spojenou s cestováním do rozvojových zemí Asie, Afriky a Latinské Ameriky. V posledních letech mezi nemocnými jednoznačně převládají osoby infikované v České republice, jedná se o zoonózu, infekce se přenáší především nedostatečně tepelně upraveným vepřovým masem nebo divočinou. Léčba akutní hepatitidy E je většinou pouze symptomatická, v případě fulminantního průběhu se empiricky může podávat ribavirin.

Léčba chronické hepatitidy B

Cílem léčby chronické hepatitidy B je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což snižuje riziko vzniku cirhózy a HCC. Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k perzistenci cirkulární kovalentně vázané deoxyribonukleové kyseliny (cccDNA) viru v jádrech infikovaných hepatocytů.

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa. V současnosti je naprostá většina pacientů v Evropě, včetně ČR, léčena NA. V Evropské unii jsou v současnosti schválena následující NA: entekavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF), lamivudin (LAM), adefovir dipivoxil (ADV) a telbivudin (TBV). TBV není v České republice komerčně dostupný. TAF (Vemlidy) je již v ČR dostupný, zatím ale nemá stanovenou úhradu. Lze ho předepsat,

ale pacient si lék musí zaplatit sám nebo může být uhrazen z nemocničního rozpočtu.

Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV, TDF, TAF) je predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s extrahepatálními manifestacemi infekce HBV, akutní hepatitidou B nebo závažnou exacerbací chronické hepatitidy B.

K prevenci vzniku reaktivace HBV při imunosupresi a prevenci přenosu HBV od pacientů s vysokou virémií, kteří nesplňují typická indikační kritéria pro léčbu, lze použít jen NA.

Chronická infekce HBV je dynamický proces interakcí mezi virem a imunitním systémem infikovaného člověka, který prochází v časovém horizontu několika desetiletí různými fázemi. Rozlišuje se proto **chronická hepatitida B**, charakterizovaná zánětlivě-nekrotickými a fibrotickými změnami v játrech, zvýšenou aktivitou alaninaminotransferázy (ALT) a **chronická infekce HBV**, kdy nejsou známky zánětlivého procesu v játrech přítomny a aktivita ALT je zpravidla normální. Pro léčbu HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formy chronické hepatitidy jsou obecně platná stejná doporučení:

- Všichni pacienti s HBeAg pozitivní i HBeAg negativní **chronickou hepatitidou B**, definovanou hladinou HBV DNA v séru > 2000 IU/ml, aktivitou ALT > horní hranice normy (upper limit of normal – ULN) a/nebo minimálně středně těžkým zánětlivě-nekrotickým procesem nebo fibrózou, by měli být léčeni.
- Pacienti s kompenzovanou i dekompenzovanou **jaterní cirhózou** potřebují léčbu, pokud lze u nich detekovat HBV DNA v séru (jakákoliv hladina), a to bez ohledu na aktivitu ALT.
- Pacienti s **hladinou HBV DNA v séru > 20000 IU/ml a aktivitou ALT > 2 × ULN** (označování jako nemocní se zjevně aktivní hepatitidou B) by měli zahájit léčbu bez ohledu na stupeň fibrózy. Neinvasivní vyšetření je u nich vhodné k posouzení pokročilosti fibrózy a pro potvrzení nebo vyloučení jaterní cirhózy.
- Pacienti s HBeAg pozitivní **chronickou infekcí HBV**, s trvale normální aktivitou ALT a vysokou

Tab. 3. Přímě působící antivirotika (DAA) proti HCV (3, 5)

Generický název	Zkratka	Mechanismus účinku	Fixní kombinace
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy	+ VEL (EPLUSA) + VEL, VOX (VOSEVI) + LDV (HARVONI)
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor	Viz SOF
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor	Viz SOF
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor	Viz SOF
Glekaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor	+ PIB (MAVIRET)
Pibrentasvir	PIB	NS5A inhibitor	Viz GLE
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor	+ EBR (ZEPATIER)
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor	Viz GZR

Legenda: v závorce jsou uvedeny názvy komerčně dostupných léků

hladinou HBV DNA v séru, by měli být léčeni, pokud jsou starší 30 let, a to bez ohledu na závažnost histologických změn v játrech.

Pacienti s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní **chronickou infekcí HBV** a rodinným výskytem HCC, jaterní cirhózy nebo EHM mohou být léčeni, i když nejsou splněna obecná indikační kritéria (4).

Logickým základem pro léčbu PEG-IFN je navození dlouhodobé imunologické kontroly časově omezenou léčbou. Hlavní nevýhodou této léčby je vysoká variabilita odpovědi na léčbu a nepříznivý bezpečnostní profil, který způsobuje, že významná část pacientů není pro tuto léčbu vhodná nebo ji odmítá.

Všechny léky použitelné pro léčbu chronické infekce HBV jsou uvedeny v tabulce 2. V praxi se používají především TDF a ETV. Zatímco délka léčby PEG-IFN je jasně dána (48 týdnů), nelze dobu léčby NA předem stanovit a u většiny pacientů jde o léčbu mnohaletou až celoživotní (4).

Léčba chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je vyléčení infekce, tady dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Dosažení SVR je obecně spojeno s normalizací aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), ústupem nebo úplným vymizením jaterních nekroticko-zánětlivých změn a fibrózy. Jde o zcela odlišný cíl, než je tomu při léčbě infekce HBV nebo virem lidského imunodeficitu (HIV), kdy se snažíme dosáhnout dlouhodobé (trvalé) virologické

a klinické remise, ale úplná eradikace infekce není zatím dostupnými léky možná. Chronická infekce HCV může být spojena s výskytem celé řady extrahepatálních manifestací (zejména se smíšenou kryoglobulinémií, řadou ledvinových chorob, non-Hodgkinským B-buněčným lymfomem). Antivirová léčba s velkou pravděpodobností zlepši nejen jaterní onemocnění a sníží riziko progresu choroby do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu, ale u významné části alespoň přechodně sníží intenzitu projevů základní choroby (2, 3, 5).

Léčba chronické hepatitidy C prodělala v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe byla postupně uvedena přímě působící antivirotika (DAA), která se podávají nyní pouze v bezinterferonových (interferon-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky PEG-IFN alfa a ribavirinu, nemají prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %. Je potřeba dát pozor na lékové interakce, které jsou však dobře popsány a v praxi většinou řešitelné.

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují fixní kombinace sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem, s ledipasvirem, fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem a fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem. Přímě působící antivirotika v klinické praxi jsou uvedena v tabulce 3 (3, 5).

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který in vitro vykazuje

EPCLUSA[▼]

(sofosbuvir/velpatasvir)

PRVNÍ PANGENOTYPOVÁ A PANFIBROTICKÁ LÉČBA HCV*

„Lidé se nerozhodují,
že budou mimořádní.
Rozhodují se, že dosáhnou
mimořádné věci.”

Sir Edmund Hillary
První člověk, který stanul
na vrcholu Mount Everestu

*viz plná verze Souhrnu údajů o přípravku



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

EPCLUSA[▼] ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Epclusa 400 mg/100 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje sofosbuvirum 400 mg a velpatasvirum 100 mg. **Indikace:** Léčba chronické virové hepatitidy C (HCV) u dospělých. **Dávkování:** Terapii musí zahájit a monitorovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HCV infekce. Doporučená dávka je jedna tableta užívaná perorálně jednou denně, s jídlem nebo bez jídla. Doporučená doba trvání léčby: Pacienti bez cirhózy a pacienti s kompenzovanou cirhózou: Epclusa po dobu 12 týdnů. U pacientů infikovaných genotypem 3 a s kompenzovanou cirhózou: lze zvážit přidání Ribavirinu. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou: Epclusa + ribavirin po dobu 12 týdnů. Pacienti, u nichž dříve selhala léčba s režimem obsahujícím NS5A: Lze zvážit Epclusa + ribavirin po dobu 24 týdnů. Starší pacienti: Nevyžaduje žádná úprava dávkování. Pediatrická populace: Nejsou dostupné žádné údaje. Pokyny pro dávkování ribavirinu: podávání ve dvou rozdělených dávkách denně spolu s jídlem. Další podrobnosti o dávkování ribavirinu viz SPC a SPC přípravku obsahující ribavirin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání se silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP (rifampicin, rifabutin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin) je kontraindikováno. **Zvláštní upozornění:** Závažná bradykardie a srdeční blokáda: Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir s amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, pacienti musí být pečlivě monitorováni. Pacienti, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A: Může být zvážena léčba přípravkem Epclusa + RBV po dobu 24 týdnů u pacientů, u kterých selhala léčba pomocí režimu zahrnujícího NS5A, a kteří mají vysoké riziko progresu klinického onemocnění a u kterých nejsou dostupné jiné léčebné možnosti. Porucha funkce ledvin: U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Bezpečnost přípravku Epclusa nebyla stanovena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů s ESRD vyžadujících hemodialýzu. Užívání se středně silnými induktory P-gp a středně silnými induktory CYP: Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) mohou významně snižovat koncentraci sofosbuviru nebo velpatasviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku a jejich současné podávání se nedoporučuje. Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV: Bylo prokázáno, že přípravek Epclusa zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro posílení farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). U pacientů užívajících přípravek Epclusa současně s elvitegravirem/kobicistatem/ emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a posíleným (boosted) inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Použití u diabetických pacientů: Po zahájení léčby přímo působícími antidiabetiky může dojít ke zlepšení kontroly glykémie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. Je tedy třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. Je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu. Současná infekce HCV/HBV: Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirovými. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Cirhóza třídy C dle CPT: Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa nebyla u pacientů s cirhózou třídy C dle CPT stanovena. Pacienti po transplantaci jater: Bezpečnost a účinnost přípravku Epclusa v léčbě HCV infekce u pacientů po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Epclusa může být zahájena na základě vyhodnocení možných přínosů a rizik pro každého pacienta a musí být v souladu s doporučeným dávkováním. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u sofosbuviru a velpatasviru. Velpatasvir je inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu (OATP) 1B1 a OATP1B3. Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, může zvýšit expozici takových léčivých přípravků. Sofosbuvir a velpatasvir jsou substráty lékových transportérů P-gp a BCRP, velpatasvir je také substrátem transportéru OATP1B. Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp nebo silnými induktory CYP mohou snižovat plazmatické koncentrace sofosbuviru nebo velpatasviru, což vede ke snížení terapeutického účinku. U pacientů léčených antagonisty vitamínu K se doporučuje pečlivé monitorování hodnot INR. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Epclusa v těhotenství a během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Epclusa má žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Hlavní nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly bolest hlavy, únava a nauzea. Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Další podrobnosti viz plná verze SPC. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování, musí být u pacienta sledovány příznaky toxicity. Léčba předávkování zahrnuje standardní podpůrná opatření včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/16/1116/001. **Datum revize textu:** 12/2018.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku a Souhrn údajů o přípravku obsahující ribavirin.

Gilead Sciences s.r.o.

Empiria (Regus), Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4, Česká republika

EPC/CZ/19-01//1015c



GILEAD

aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci (HARVONI, Gilead Sciences, s. r. o.) má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru. Fixní kombinace SOF (400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangenotypovou účinností a vysokou bariérou pro vznik rezistence, je obsažena v léku EPCLUSA, Gilead Sciences, s. r. o. Kombinovaný preparát VOSEVI, Gilead Sciences, s. r. o. obsahuje 400 mg SOF, 100 mg VEP a 100 mg voxilapreviru (VOX). VOX je NS3/4 A proteázový inhibitor 2. generace účinný proti všem genotypům HCV (1–6), a to včetně většiny známých rezistentních mutantů viru (RAS). Léky EPCLUSA a VOSEVI mají pangenotypovou účinnost, lze je tedy použít při infekci všemi genotypy viru hepatitidy C (3, 5, 6, 7, 8); podle platných evropských (2018) a českých (2019) doporučení by dosud neléčení i opakovaně léčení pacienti s genotypem 3 a kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) měli být léčeni lékem VOSEVI po dobu 12 týdnů (3, 5).

V České republice je situace složitější a je třeba vycházet z platných podmínek úhrady léku VOSEVI:

Přípravek VOSEVI je hrazen k terapii dospělých pacientů s chronickou virovou hepatitidou C: 1) genotypu 1, 2 nebo 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří byli neúspěšně léčeni režimem s daklatasvirem, ledipasvirem, ombitasvirem nebo sofosbuvirem (s výjimkou pacientů předléčených kombinací sofosbuviru a velpatasviru). Maximální délka léčby je 12 týdnů. 2) genotypu 3 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou, kteří nebyli dříve léčeni nebo kteří byli neúspěšně léčeni kombinací pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem. Maximální délka léčby je 8 týdnů (5).

Glekaprevir s pibrentasvirem

Fixní kombinace NS3/4 A proteázového inhibitoru 2. generace glekapreviru (GLE) a pibrentasviru (PIB), NS5A inhibitoru 2. generace, je obsažena v léku MAVIRET, Abbvie, s. r. o. Jedna tableta kombinovaného preparátu obsahuje 100 mg GLE a 40 mg PIB, denní dávka jsou 3 tablety. Lék má

Tab. 4. Dostupné varianty bezinterferonových režimů pro jednotlivé genotypy HCV (3, 5)

HCV GT	Pangenotypové režimy			Genotypově-specifické režimy	
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR
1a	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ano ^b
1b	Ano	Ano	Ne*	Ano	Ano
2	Ano	Ano	Ne*	Ne	Ne
3	Ano ^c	Ano	Ano ^d	Ne	Ne
4	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ano ^e
5	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ne
6	Ano	Ano	Ne*	Ano ^a	Ne

Legenda:

EBR – elbasvir, GLE – glekaprevir, GZR – grazoprevir, LDV – ledipasvir, PIB – pibrentasvir, SOF – sofosbuvir, VEL – velpatasvir, VOX – voxilaprevir

* V této indikaci je kombinace SOF/VEL/VOX účinná, nicméně upřednostněno je podání dvojkombinačních režimů.

^a Dosud neléčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou.

^b Dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou a koncentrací HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml

^c Dosud neléčení i v minulosti léčení pacienti bez cirhózy

^d Dosud neléčení nebo v minulosti léčení s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou

^e Dosud neléčení pacienti bez cirhózy nebo s kompenzovanou (Child-Pugh A) jaterní cirhózou a koncentrací HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml

pangenotypovou účinnost, lze jej tedy použít při infekci všemi genotypy viru hepatitidy C (9).

Grazoprevir s elbasvirem

Jedná se o fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace (ZEPATIER, Merck, Sharp and Dohme, s. r. o.) je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (10, 11).

Tabulka 4 obsahuje bezinterferonové režimy vhodné pro jednotlivé genotypy HCV (3, 5).

Léčba chronické hepatitidy D

Cílem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní v důsledku supresivního vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Většinou se podává PEG IFN-α po dobu 48 týdnů, eventuálně i déle. Výsledky léčby současné infekce HBV a HDV nejsou dobré. Většinou dojde jen k přechodnému utlumení replikace HDV a po skončení léčby je často HDV RNA v séru znovu pozitivní. Nukleosidová a nukleotidová analoga používaná v léčbě chronické infekce HBV nejsou proti HDV účinná (HDV nemá vlastní polymerázu) (4).

Léčba chronické hepatitidy E

Infekce HEV v naprosté většině případů nepřechází do chronicity. U těžce imunosuprimovaných osob je však chronická infekce HEV častá (až v 60 %). Samotná redukce dávky imunosupresiv vede asi u 30 % pacientů s chronickou hepatitidou

E k vymizení replikace HEV. Pokud nelze dávku imunosupresiv snížit, nebo redukce dávky nevedla k požadovanému efektu, podává se empiricky ribavirin, většinou v monoterapii, někdy i v kombinaci s PEG-IFN. Není zatím přesně stanovena denní dávka ribavirinu (většinou 600 mg) a délka podávání (zpravidla 12 týdnů). K vymizení infekce HEV dochází většinou během několika týdnů léčby (15).

Závěr

Dlouhodobá léčba chronické hepatitidy B nukleotidovými nebo nukleosidovými analogy s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence prodlužuje délku života a zlepšuje jeho kvalitu prostřednictvím zábrany progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC.

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové.

Velké množství kazuistik udává příznivý vliv ribavirinu na zlepšení prognózy nemocných s těžce probíhající akutní hepatitidou E a eradikaci chronické infekce HEV. Zatím se jedná pouze o empirické podávání ribavirinu, klinické studie zatím chybí.

LITERATURA

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version April 2016. Dostupné z: www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en.
2. Urbánek P. Hepatitida C. Praha: Mladá fronta 2017.
3. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol (2018). Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
4. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. Datum vydání: 2017. Dostupné z: www.ces-hep.cz
5. Urbánek P, Fraňková S, Husa P, Šperl J, Plíšek S, Rožnovský L, Kümpel P. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Datum vydání: 2019. V tisku, bude dostupné z: www.ces-hep.cz
6. Harvoni. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_cs.pdf.
7. Epclusa. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_cs.pdf.
8. Vosevi. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_cs.pdf.
9. Maviret. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/maviret-epar-product-information_cs.pdf
10. Zepatier. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_cs.pdf.
11. Husa P, Husová L. První zkušenosti s fixní kombinací elbasvir/grazoprevir v reálné praxi v České republice. Klin mikrobiol inf lek 2017; 23(4): 137–141.
12. Viekirax. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_cs.pdf.
13. Exviera. Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2019-01-14] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/exviera-epar-product-information_cs.pdf.
14. Urbánek P, Exviera, Viekirax. Gastroent Hepatol, 2015; 69: 75–80.
15. Mihalčin M, Husa P. Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E. Vnitřní lékařství 2019; 65: (v tisku).

Hypnotika v léčbě nespavosti

Martin Pretl

Neurologická ambulance a spánková poradna Inspamed, s. r. o., Institut spánkové medicíny, Praha

Nespavost je definována jako přetrvávající potíže s iniciací, trváním nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života, denní fungování a působí i somatické příznaky. Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění rozděluje nespavost na chronickou (trvání minimálně 3 měsíce, minimálně 3× do týdne) a akutní. Chronická nespavost postihuje minimálně 5–10 % populace. V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychotherapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie. Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ní pacient nehodí, je indikována medikace. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (AASM) redukovalo seznam doporučených hypnotik – suvorexant (antagonista orexinových receptorů), eszopiklon, zaleplon, zolpidem (agonisté benzodiazepinových receptorů), triazolam, temazepam (benzodiazepiny), ramelteon (melatoninový agonista) a doxepin (antidepresivum). U ostatních preparátů (trazodon, tiagabin, melatonin, tryptofan, valeriana, difenhydramin) AASM nedoporučuje jejich užívání k léčbě nespavosti, event. pouze v off-label indikaci. Podle doporučení vydaného Evropskou společností pro výzkum spánku jsou k léčbě krátkodobé nespavosti (≤ 4 týdny) vhodné benzodiazepiny, agonisté benzodiazepinových receptorů a některá antidepresiva, k dlouhodobé terapii však tyto látky doporučovány nejsou. Ostatní hypnotika (antihistaminika, antipsychotika, melatonin) nejsou doporučována pro léčbu nespavosti.

Klíčová slova: nespavost, hypnotika, léčba nespavosti.

Hypnotic drugs in treating insomnia

Insomnia is defined as a persistent difficulty with sleep initiation, duration, or quality despite adequate circumstances for good-quality sleep, thus affecting the quality of life, daily functioning, and even causing somatic symptoms. The International Classification of Sleep Disorders divides insomnia into chronic (for a minimum period of three months, for at least three times a week) and acute. Chronic insomnia affects at least 5–10% of the population. Nonpharmacological treatment – psychotherapy is recommended as first-line treatment for insomnia. The best effect is achieved with cognitive behavioural therapy. Only if this treatment is not effective or a patient is unsuitable, medication therapy is indicated. The latest American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines have reduced the list of recommended hypnotic drugs: suvorexant (orexin receptor antagonist), eszopiclone, zaleplon, zolpidem (benzodiazepine receptor agonists), triazolam, temazepam (benzodiazepines), ramelteon (melatonin agonist), and doxepin (antidepressant). The other agents (trazodone, tiagabine, melatonin, tryptophan, valerian, diphenhydramine) are not recommended by the AASM to be used in treating insomnia, possibly only in an off-label setting. According to a guideline issued by the European Sleep Research Society, benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists, and some antidepressants are suitable for treating short-term insomnia (≤ 4 weeks); however, these agents are not recommended for long-term treatment. Other hypnotic drugs (antihistamines, antipsychotics, melatonin) are not recommended for treating insomnia.

Key words: insomnia, hypnotic drugs, insomnia treatment.

Úvod

Nespavost je podle současné Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění z roku 2014 (International classification of sleep disorders, 3rd edition – ICSD 3) definována jako přetrvávající potíže

s iniciací, trváním (časté a/nebo časně probouzení) nebo kvalitou spánku při zachování podmínek ke kvalitnímu spánku, která ovlivňuje kvalitu života (sociální, ekonomické aktivity včetně zvýšené nevhodnosti), denní fungování (únava, zhoršená

nálada, podrážděnost, celková malátnost, kognitivní zhoršení) a působí i somatické příznaky (svalové napětí, palpitace, bolesti hlavy). Nespavost jako jednotka (chronická nespavost, angl. chronic insomnia disorder) je diagnostikována při trvání

minimálně tři měsíce a výskytu nejméně třikrát týdně, při kratším trvání se jedná o akutní nespavost (angl. short term insomnia disorder, acute insomnia). Chronická nespavost je rizikovým faktorem pro rozvoj psychiatrických onemocnění (hlavně poruch nálady), je s ní spojeno vyšší riziko relapsů deprese a alkoholismu. Pacienti s insomnií mají vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Insomnie s krátkou dobou spánku (short-term insomnia) je rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze. Nespavost doprovází ostatní komorbidní onemocnění, další poruchy spánku a psychiatrická onemocnění – viz tabulka 1 (1–3). Nespavost může působit či potencovat i užívaná medikace – viz tabulka 2.

Zkušenost s akutní nespavostí zažil každý člověk. Ta, jako občasné onemocnění, postihuje 30–50 % populace, prevalence chronické nespavosti je minimálně 5–10 % (4–6). Do chronicity přechází až 80 % pacientů s akutní nespavostí (7). Hlavní nárůst nespavosti je zaznamenáván od středního věku, s častějším výskytem mezi ženským pohlavím, u populace 65+ udává příznaky nespavosti až 65 % jedinců (4, 8–10). Příčiny vzniku nespavosti souvisí hlavně se zrychlujícím se životním tempem – nejčastější příčinou vzniku je stres, nedodržování spánkové hygieny, hlavně nepravidelný režim spánku a bdění. Nárůst nespavosti souvisí i se zvyšujícím se průměrným věkem populace (2).

Zdravý člověk by měl usínat s maximální latencí 30 minut. Přes stadia NREM spánku (N1 a N2) dochází k prohlubování do stadia N3 (hluboký, delta spánek), který hraje důležitou roli při regeneraci organismu. Spánkový cyklus je ukončen REM spánkem. Jeden cyklus trvá průměrně 90 minut, za noc se opakuje 4–5x podle délky trvání spánku. V první části spánku je zastoupen hlavně hluboký spánek (stadium N3), v druhé části naopak převládá stadium N2 a REM spánek. Nejvyšší procentuální zastoupení má stadium N2 (40–45 %), následuje N3 (20–25 %), REM spánek (20–25 %) a stadium N1 s bdělostí (méně než 5 %). Délka spánku se udává v širokém rozmezí 4–9 hodin. Průměrná délka spánku v zemích vyspělého světa je mezi 7 a 8 hodinami. Optimální doba spánku je individuální, měli bychom se při probuzení cítit vyspalí a odpočatí a tento pocit by v nás, při přiměřeném zatížení, měl přetrvávat do večerních hodin. U pacientů s nespavostí je popisován nárůst bdělosti, stadia N1 a úbytek stadia N3. Efektivita spánku je snižena

Tab. 1. Komorbidní onemocnění spojená s insomnií (podle (2))

kardiální onemocnění (srdeční selhání, noční ischemické bolesti, arytmie a další)
chronické onemocnění plic a dýchacích cest (noční astma, CHOPN, kašel)
neurologická onemocnění (extrapyramidová onemocnění, polyneuropatie, epilepsie atd.)
maligní onemocnění a chronické infekce
psychiatrická onemocnění (deprese, úzkostné stavy, posttraumatická stresová porucha, závislost na návykových látkách)
chronické onemocnění trávicí soustavy
endokrinologická onemocnění
alergie

Tab. 2. Nejdůležitější chemické látky s negativním dopadem na kvalitu spánku (podle (2))

hypnotika (zejména rebound-insomnie u benzodiazepinů a barbiturátů)
antidepresiva (zejména aktivující, např. inhibitory MAO, blokátory zpětného vychytávání serotoninu)
antihypertenziva (např. β-blokátory)
antiastmatika (teofylin, β-sympatomimetika)
hormonální preparáty (např. tyroxin, steroidy, antikonceptiva)
antibiotika (např. blokátory gyrázy)
nootropika (např. piracetam)
diuretika
stimulancia (metylfenidát)
alkohol

(1). Základní metodou ke stanovení diagnózy nespavosti je podrobná spánková anamnéza. Polysomnografické vyšetření má roli hlavně v diferenciální diagnostice (syndrom neklidných nohou – RLS, periodické pohyby končetinami ve spánku, spánková apnoe atd.).

Do konce 19. století byly možnosti ovlivnění nespavosti omezené – byliny, opioidy, bromové soli, alkohol. Spánková medicína profitovala na rozvoji farmakologie v první polovině 20. století objevením hypnotických účinků barbiturátů a v 60. letech benzodiazepinů (BZD). Prvním BZD hypnotikem schváleným FDA (Food and Drug Administration) byl flurazepam. Dalším přelomovým momentem bylo uvedení zolpidemu na trh v roce 1992. V novém tisíciletí byl v roce 2005 představen první agonista melatoninu (ramelteon). Zúročením jednoho z největších objevů spánkové medicíny (role orexinu v řízení spánku a bdění) bylo schválení antagonisty orexinových receptorů suvorexantu pro léčbu nespavosti FDA.

Spotřeba hypnotik v důsledku měnícího se životního stylu prudce narůstá. Od 90. let se těší v USA velké oblibě trazodon, který vystřídal do té doby převažující BZD. Na konci první dekády tohoto století (období 2009–2010) užívalo chronicky hypnotika 3,5 % populace, na prvním místě byl zolpidem, následoval trazodon, BZD, quetiapin a doxepin, přičemž v těchto počtech nejsou zahrnuty všechny látky používané v USA

jako léky na spaní (antidepresiva, antipsychotika, analgetika) (3). Užití minimálně 1 pilulky nebo léku na spaní během posledního měsíce v rámci průzkumu NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), prováděného v letech 2005–2008, udalo cca 19 % respondentů (11). Přímé náklady na léčbu nespavosti jsou v USA vyčíslovány na \$12–16 miliard a nepřímé na \$75–100 miliard (8).

Současný pohled na terapii nespavosti

V terapii insomnie je na prvním místě doporučována nefarmakologická léčba – psychoterapie. Nejlepší efekt dosahuje kognitivně behaviorální terapie (KBT). Teprve pokud tato terapie není účinná nebo se na ni pacient nehodí, je doporučována medikace (3). V podmínkách (nejen) evropského zdravotnictví lze však tento postup obtížně uplatňovat pro obtížnou dostupnost, ale i finanční náročnost psychoterapie. Proto převažuje hlavně terapie hypnotiky nebo dalšími preparáty navozujícími spánek, jejich nabídka je největší v USA. Poslední doporučení Americké spánkové akademie (American Academy of Sleep Medicine – AASM), z kterého nejvíce čerpají ostatní spánkové autority, redukovalo množství doporučených látek k léčbě insomnie. Metodicky vychází z analýzy provedených studií a kvality důkazů, zvažuje výhody i nevýhody medikace a též bere ohled na do-

poručení a preference pacientů (3) (tabulka 3). Doporučení Evropské společnosti pro výzkum spánku (ESRS) je méně podrobné. Jeho závěry jsou převážně v souladu s doporučením AASM. Věnuje se i terapii akutní nespavosti a zohledňuje stav, kdy některé látky, používané v USA, nejsou na evropském trhu dostupné (tabulka 4) (12).

V terapii hypnotiky se sleduje jejich účinnost především pomocí následujících ukazatelů – zkrácení latence usnutí, prodloužení trvání spánku (TST – total sleep time, celková doba spánku), zkrácení WASO (wake after sleep onset, doba, po kterou je pacient vzhůru po prvním usnutí), zkrácení počtu probuzení, tolerance (pokles efektu léčby při opakovaném podávání konstantní dávky nebo potřebou dávku zvyšovat k dosažení specifického efektu), vliv na denní činnosti (7). Preparáty lze rozdělit podle jednotlivých lékových skupin (tabulka 3), event. v jaké části noci působí – charakteru nespavosti (navozující spánek, udržující spánek) (tabulka 5).

Agonisté benzodiazepinových receptorů (GABA agonisté)

Agonisty benzodiazepinových receptorů rozdělujeme do dvou skupin – benzodiazepiny (BZD) a nebenzodiazepinová hypnotika (látky nebenzodiazepinové struktury). Působí přes GABA A receptory potenciací tlumivého účinku gama-amino máselné kyseliny (GABA).

BZD hypnotika

BZD signifikantně zkracují latenci usnutí, počet a délku probuzení a tak zlepšují kontinuitu spánku a TST. Stran architektury spánku dochází k prodloužení stadia N2, redukují delta spánek. Reziduální spavost, anterográdní amnézie a hlavně příznaky z vysazení nebo přerušování terapie zvyšují jejich potenciál ke vzniku abúzu. Neselektivita a relativně dlouhodobý poločas jsou předpokladem pro reziduální účinek. Náhlé vysazení je spojováno s rebound efektem. Jednotlivé BZD se liší od sebe v nástupu a trvání účinku. **Triazolam** (krátkodobě působící BZD) je AASM doporučován k léčbě nespavosti s poruchami usínání, **temazepam** (střednědobě působící BZD) k léčbě nespavosti s poruchami navození i udržení spánku (3, 7, 10, 13). Guidelines ESRS doporučuje BZD v krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), nikoliv v dlouhodobé (12).

Tab. 3. Látky pro léčbu chronické insomnie podle doporučení AASM (podle (3, 12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, eszopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	triazolam, temazepam
Agonisté melatoninu	ramelteon
Antagonisté orexinových receptorů	suvorexant
Tricyklická antidepresiva	doxepin

AASM – Americká spánková akademie; BZD – benzodiazepin

Tab. 4. Rozdělení hypnotik podle typu působení – charakteru nespavosti (podle (3))

Potíže s navozením spánku	eszopiklon, ramelteon, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem
Potíže s udržením spánku	doxepin, eszopiklon, temazepam, suvorexant, zolpidem
Preparáty nedoporučované při potížích s navozením nebo udržením spánku	difenhydramin, melatonin, tiagabin, trazodon, L-tryptofan, valeriana

Tab. 5. Látky užívané v léčbě nespavosti v Evropě (podle (12))

Agonisté BZD receptorů	
■ Nebenzodiazepinová hypnotika	zolpidem, zopiklon, zaleplon
■ Benzodiazepiny	diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam
Antidepresiva	agomelatin, amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trazodon, trimipramin
Antipsychotika	chlorprotixen, levomepromazin, melperon, olanzapin, pipamperon, prothipendyl, quetiapin
Antihistaminika	diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin, promethazin
Fytoterapeutika	valeriana, meduňka, chmel, mučenka
Agonisté melatoninu	melatonin, ramelteon, melatonin cr

BZD – benzodiazepin

Nebenzodiazepinová hypnotika

Zolpidem

Signifikantně zkracuje latenci usnutí, redukuje počet probuzení a zlepšuje TST. V dávce 5–10 mg je indikován ke krátkodobému užití při potížích s navozením i udržením spánku. Podle doporučení FDA mají být iniciační dávky zolpidemu sníženy na 5 mg. Důvodem je možnost vyšších ranních hladin zolpidemu v krvi, které mohou ovlivňovat aktivity vyžadující bdělost. Variantou je zolpidem s modifikovaným vylučováním (zolpidem modified release – zolpidem MR), jehož plazmatická koncentrace dosahuje nejvyšších hodnot mezi 3.–6. hodinou po podání, avšak při stejném eliminačním poločasu jako zolpidem. Má obdobně pozitivní vliv na spánek jako zolpidem, navíc nebyl dosud prokázán v jednotlivých studiích u mladých jedinců i u seniorů negativní efekt na kognitivní a psychomotorické funkce. K dispozici jsou dále i sublinguální tablety i orální sprej. Uvedené varianty včetně MR formy nejsou v ČR dostupné (3, 7, 14).

Zaleplon

V dávkách 5–20 mg zkracuje latenci usnutí, ale nemá takový efekt na udržení spánku. Proto je indikován u pacientů, kteří nemohou usnout. Vzhledem k jeho krátkému účinku ho lze podávat i během noci, maximálně však 4 hodiny před plánovaným probuzením. V porovnávací studii se zolpidemem byl popsán jeho lepší psychomotorický profil a menší vliv na kognitivní funkce (7, 15, 16).

Zopiklon, es-zopiklon

V dávkách 3,75–7,5 mg na noc zkracuje latenci usnutí a počet probuzení a prodloužuje dobu spánku. Pro delší poločas rozpadu (4–5 hodin) jsou popisovány přetrvávající účinky přes den. S-izomer zopiklonu – es-zopiklon má prodloužený eliminační poločas na 6 hodin, studie při dlouhodobém podávání (3 a 6 měsíců) prokazují jeho pozitivní účinky na spánek v dávce 3 mg (zkrácení latence usnutí, prodloužení WASO, TST, snížení počtu probuzení, neovlivňuje denní aktivity) (7, 17, 18).

Nebenzodiazepinová hypnotika jsou dobře tolerována, nežádoucí účinky jsou popisovány jako mírné. Vyskytují se častěji při podání vyšších dávek – ospalost, bolesti hlavy, poruchy paměti, závratě, gastrointestinální potíže, halucinace, noční můry, protrahované stavy NREM parasomnie. Jsou metabolizovány enzymem CYP3A4, pozornost je třeba při podávání inhibitorů tohoto enzymu (imipramin, chlorpromazin, ketokonazol) či induktorů (rifampin). Stejně jako BZD jsou i nebenzodiazepinová hypnotika doporučována ESRS ke krátkodobé léčbě (≤ 4 týdny), v dlouhodobé terapii doporučovány nejsou (12).

Agonisté melatoninu

Ramelteon, agonista MT1 a MT2 receptorů, je určen pro pacienty s insomnií s prodlouženou dobou usínání, ve studiích bylo prokázáno zkrácení latence usnutí (polysomnograficky i subjektivně). Protože nepůsobí na GABA receptory, má málo nežádoucích účinků (závratě, nauzea, únava), není popisován vliv na kognici ani na psychomotoriku, nemá potenciál k abúzu. Pro krátký poločas rozpadu se nedoporučuje podávat u pacientů s potížemi udržet spánek. Ramelteon je metabolizován mnoha CYP enzymy, zvýšené pozornosti je třeba dbát při podávání fluvoxaminu (CYP1A2 inhibitor), ketokonazolu (CYP3A4 inhibitor), fluconazolu (CYP2C9 inhibitor), rifampinu (CYP3A4 induktor) (13, 19).

Melatonin s prodlouženým uvolňováním není podle doporučení AASM vhodný k léčbě nespavosti v dospělosti. Byly provedeny pouze 3 studie poskytující reprezentativní data (navíc pouze na populaci 55+) a ty neposkytly přesvědčivá data týkající se usínání, trvání ani kvality spánku. Melatonin je užíván v off-label léčbě sekundární insomnie, např. u jat-lagu či směnného provozu. Doporučení ESRS k léčbě melatoninem jsou stejná jako u AASM. V ČR má indikaci k léčbě krátkodobé nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více. (3, 12, 20).

Antidepresiva

V léčbě nespavosti je využíván sedativní efekt antidepresiv. FDA i AASM doporučují pouze **doxepin** pro insomnii s dominujícími potížemi udržet

spánek. V nízkých dávkách se předpokládá efekt podobný antagonistům H1 receptorů. Doxepin v dávce 3 a 6 mg zvyšuje efektivitu spánku a TST. Na iniciaci spánku nemá doxepin vliv. U pacientů (i vyššího věku) je dobře tolerován (žádné anticholinergní nežádoucí účinky ani ovlivnění paměti), reziduální efekt není druhý den popisován. Doxepin je metabolizován CYP2C19 a CYP2D6 (21–23).

Antagonisté orexinových receptorů

Suvorexant v dávce 10 a 20 mg zkracuje latenci usnutí, zvyšuje TST. Je užíván jak pro navození, tak i pro udržení spánku. Je dobře tolerován, v porovnání s nebenzodiazepinovými hypnotiky má mírný potenciál k abúzu. Doporučená dávka je 10–20 mg (i u věkové kategorie 65+), nutné je podávat maximálně 7 hodin před plánovaným probuzením. Je metabolizován enzymem CYP3A (24, 25).

Off-label preparáty

Nejužívanější z off-label preparátů je **trazodon**. Jako hypnotikum (modulační efekt na 5HTA receptory a blokáda H1 a alfa adrenergických receptorů) je užíván v nízkých dávkách 50–100 mg (startovací dávka 25–50 mg). Dávky vyšší než 100 mg mohou vyvolat anticholinergní efekt a ortostatickou hypotenzi s pády.

Mirtazapin působí sedací histaminových H1 receptorů. Doporučená dávka je mezi 7,5–30 mg, vyšší dávky mohou vyrušit hypnotický efekt. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří anticholinergní efekt, nárůst hmotnosti, sekundární syndrom neklidných končetin. Obdobné nežádoucí účinky mají **amitriptylin** a **nortriptylin** – anticholinergní efekt, ortostická hypotenze, převodní poruchy, nejsou vhodné pro starší populaci. Podle doporučení ESRS jsou sedativní antidepresiva efektivní v léčbě krátkodobé nespavosti, dlouhodobá léčba není doporučována (12). Hypnotický efekt antipsychotik by měl být využíván jen u pacientů, kde je základní indikace k předpisu těchto látek. Antiepileptika **gabapentin** a **neurontin** mohou zlepšovat spánek, mechanismus účinku není jasný. Gabapentin v dávce 250 mg zlepšuje TST, popisován je i efekt u pacientů s depre-

sí a insomnií a u pacientů s RLS a insomnií. Podobný efekt má i pregabalin.

Volně prodejné preparáty (OTC – over the counter), přírodní léčiva, adjuvantní terapie

Užívání **antihistaminik** jako hypnotik není doporučováno pro jejich neprokázaný efekt a velké množství nežádoucích účinků – mají potenciál k rychlé toleranci, minimální efektivitu v navozování spánku, mohou redukovat jeho kvalitu a objevuje se i reziduální ospalost (10, 3, 13). Ani ESRS nedoporučuje antihistaminika pro léčbu nespavosti (12). Nezanedbatelnou úlohu v terapii insomnie hrají rostlinné preparáty, zejména na bázi **valeriány** (účinkuje na GABAergní přenos). Lehkou sedaci způsobuje na trhu vcelku snadno dostupný **L-tryptofan**, prekursor serotoninu. Je obsažen také v mléce nebo v pivu bohatším na chmel. **Alkohol** svým rychlým anxiolytickým efektem napomáhá usnutí, nežádoucím účinkem bývá ale snížení kvality spánku v dalším průběhu noci. Hlavním důvodem k zákazu užívání alkoholu jako hypnotika je sklon k abúzu (2). V rámci doporučení ESRS jsou terapie světlem a cvičení uváděny jako potenciální adjuvantní terapie v léčbě insomnií (12).

Závěr

Hypnotika mají své nezastupitelné místo v léčbě nespavosti. Před jejich předpisem je nutné zjistit důvody, které k nespavosti vedou a zvážit zda k jejich odstranění nepostačí důsledné uplatnění zásad spánkové hygieny či bazální psychoterapeutické dovednosti, které patří k základním dovednostem každého lékaře. Při preskripci je nutné si uvědomit, jaký typ nespavosti chceme ovlivnit a musíme rovněž zohlednit typ pacienta. Proti krátkodobému podávání není námitek. Přechází-li stav do chronicity, léčba by měla být řízena specialistou (neurolog, psychiatr, somnolog). Jedině tak lze dosáhnout uspokojivého efektu a vyvarovat se nežádoucím účinkům z neefektivní preskripce.

LITERATURA

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Pretl M, Smolík P, Konštátský S. Nespavost. Doporučené dia-

- gnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2017. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP – Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře. Praha. 2017: 13.
3. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13: 307–349.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know

and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 97–111.

5. Ohayon MM. Observation of the natural evolution of insomnia in the american general population cohort. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 87–92.

6. Ellis JG, Perlis ML, Neale LF, Espie CA, Bastien CH. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1278–1285.

7. Pretl M. Hypnotika v léčbě nespavosti. *Neurol. pro praxi* 2008; 9: 160–164.

8. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. *Sleep* 2007; 30: 274–280.

9. Budhiraja R, Roth T, Hudgel DW, et al. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep* 2011; 34: 859–867.

10. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* 2017; 96: 29–35.

11. Bertisch SM, Herzog SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999–2010. *Sleep* 2014; 37: 343–349.

12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017; 26(6): 675–700.

13. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Tre-

atment of Insomnia. *PT* 2015; 40: 759–768.

14. Food and Drug Administration FDA drug safety communication: risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) 2013. Dostupné na <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm334033.htm>

15. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS) *Sleep* 2011; 34: 997–1011.

16. Zammit GK, Corser B, Doghramji K, et al. Sleep and residual sedation after administration of zaleplon, zolpidem, and placebo during experimental middle-of-the-night awakening. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 417–423.

17. Lunesta (eszopiclone tablets) prescribing information. Marlborough, Massachusetts: Sunovion Pharmaceuticals Inc.; 2014. Dostupné na: <http://www.lunesta.com/PostedApprovedLabeling-Text.pdf>

18. Krystal AD, Huang H, Zummo J, et al. A WASO sub-group analysis of a 6-month study of eszopiclone 3 mg. *Sleep Med* 2012; 13: 691–696.

19. Rozerem (ramelteon tablets) prescribing information. Deerfield, Illinois: Takeda Pharmaceuticals America Inc.; 2010. Dostupné na: <http://general.takedapharm.com/content/file.aspx?filetypecode=rozerempi&cacheRandomizer=15ac1d-c2-362c-4f72-b98a-5a334d7a2545>

20. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, et al. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 191–196.

21. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 2007; 30: 1555–1561.

22. Silenor (doxepin tablets) prescribing information. Morristown, New Jersey: Pernix Therapeutics; 2010. Dostupné na: <https://www.silenor.com/Content/pdf/prescribing-information.pdf>

23. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 75–83.

24. Food and Drug Administration FDA approves new type of sleep drug, Belsomra. Dostupné na: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm409950.htm>

25. Belsomra (suvorexant tablets) prescribing information. White-house Station, New Jersey: Merck & Co., Inc. Dostupné na: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf

Úprava dávky chemoterapie u pacienta po amputaci horní a dolní končetiny

Jan Dvořák¹, Marie Bělehradová²

¹Ústavní lékárna, pracoviště klinické farmacie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Výpočet dávky cytostatik je nejčastěji odvozen od tělesného povrchu (Body Surface Area, BSA) či tělesné hmotnosti, pacienti po amputaci končetin však vykazují odchylky od běžných schémat pro výpočet BSA. Kazuistika prezentuje pacienta po amputaci horní a dolní končetiny, léčeného chemoradioterapií pro nádor tonzily. Podávána byla cisplatina v týdenních intervalech celkem 6 sérií, v kombinaci s radioterapií. V daném případě bylo s ohledem na nekompletní tělesnou schránku nutno upravit dávku cytostatika, resp. modifikovat výpočet BSA. Teoretický BSA byl korigován pomocí „pravidla devíti“, tedy dle obecně akceptovaného odhadu, že přední a zadní strana dolní končetiny a každá horní končetina představují vždy cca 9 % tělesného povrchu. Dále byly při úpravě dávky zavzaty do úvahy omezeně vypovídající ukazatele renálních funkcí (kreatinin i cystatin C mají vlivem absence končetin modifikovanou bazální produkci) a kinetika cisplatiny. V diskuzi je nadnesena myšlenka, zda takováto korekce dávky pomocí úpravy výpočtu BSA je univerzálně použitelná u všech cytostatik, či zda je nutno vzít v úvahu další faktory, jako míru vazby na plazmatické bílkoviny, metabolisme léčiva či distribuci do specifických tkání. Odpovědi na tyto otázky zůstávají nejasné.

Klíčová slova: cisplatina, výpočet dávky, amputace, tělesný povrch.

Chemotherapy dose adjustment in patient with amputated arm and leg

The dose of cytotoxic drugs is often calculated by the body surface area (BSA) or body weight. However, patients after limb amputation cannot be estimated by standard calculation of BSA. This case shows patient after amputation of the arm and leg, treated for tonsil cancer by chemoradiotherapy. Cisplatin was administered weekly, 6 series with concomitant radiotherapy. The dose was adjusted to incomplete body constitution, according to modified BSA calculation. BSA was modified by the „rule of nines“, known from burn medicine, where every side of leg and every arm takes 9 % of the BSA. There was also involved modified renal function parameters (creatinine and cystatine C have a smaller production), and cisplatin kinetics respectively. This correction and its use in other cytotoxic drugs, pharmacokinetics and other factors (protein binding, metabolism, specific distribution, etc.) is discussed. Many of these questions are without clear answer.

Key words: cisplatin, dose calculation, amputation, body surface area.

Úvod

Optimalizace dávkování cytotoxických léčiv prošla a prochází trvalým vývojem, přičemž hlavním cílem je individualizace pro maximální účinek při minimální toxicitě. Metody dávkování cytostatik zahrnují v ČR především 4 hlavní varianty:

- a) dávkování podle BSA,
- b) dávkování podle tělesné hmotnosti,
- c) fixní dávkování,

- d) dávkování podle clearance kreatininu a požadované plochy pod křivkou (AUC), jak je tomu u karboplatiny (1).

Možných přístupů je ovšem více; novější metody pracují s variabilitou eliminace a terapeutickým monitorováním léčiv (TDM) (2).

V denní praxi je dávkování dle BSA velmi široce rozšířeno, ačkoliv lze jistě namítnout některé nevýhody této modalit (3). Zohledňuje především velikost distribučního prostoru, méně

však již jeho kompozici (obězní, třetí prostory); zároveň jde o metodu založenou na výpočtu, nikoliv na měření. Metody výpočtu BSA jsou např. dle Mostellera (4) či vzorec dle Haycocka (5), jenž je validován pro použití u dětí (tabulka 1).

Tento přístup ke stanovení dávky rovněž nepostihuje změny v tělesných proporcích v terénu prodělané amputace, kdy se významně mění pouze některé parametry (6), a výpočet BSA je tudíž zkreslen.

Kazuistika

Muž, 41 let, 51 kg, 164 cm, z interní osobní anamnézy pouze arteriální hypertenze. V roce 1991 měl autonehodu, v jejímž důsledku došlo ke ztrátovému poranění levé horní končetiny (amputováno v rameni) a pravé dolní končetiny (amputace bérce). Pacientovi byl v únoru 2017 diagnostikován karcinom tonzily, proběhl staging (klasifikace T2N2bM0) a resekce tonzily vlevo, laterální stěny faryngu a měkkého patra, exstirpace 13 lymfatických uzlin vpravo (z toho 3 s metastázami) a 3 vlevo (z toho 1 s metastázami), pooperační klasifikace pT3pN2cM0. Pacient byl přijat k zahájení adjuvantní kombinované onkologické léčby. Byla naplánována kurativní chemoradioterapie s cisplatinou podávanou 1x týdně v 6 sériích spolu se zářením IMRT technikou (intensity modulated radiotherapy, optimalizace distribuce dávky) a SIB (simultánní integrovaný boost, směřování vyšší dávky na konkrétní místo v ozařovaném poli). Ozařování zahrnovalo (a) oblast lůžka po tonsilektomii a horních levostranných krčních uzlin do celkové dávky 63 Gy, a (b) oblast pravostranných a dolních levostranných krčních uzlin do celkové dávky 60 Gy. Vstupní laboratorní i hematologické parametry byly v normě. V úvodní rozvaze bylo nutno vyřešit, jakým způsobem se přistoupí k výpočtu dávky cisplatin, která je v dané indikaci 30–50 mg/m² (1); naše pracoviště používá standardně dávku 40 mg/m².

Metodika

Pro metodiku úpravy dávky jsme zvolili na základě literárních dat (7, 8) odhad založený na přepočtu BSA, a to podle tzv. „pravidla devíti“ (9). Tento koncept, známý z popáleninové medicíny, přibližně vyčísľuje, kolik % BSA připadá na určité tělesné části (10, 11): přední/zadní strana horní končetiny vždy 4,5 % (celá 9 %), přední/zadní strana dolní končetiny vždy 9 % (celá 18 %). Zjednodušený odhad tedy zahrnoval redukci BSA o 18 % (celá horní končetina 9 % + zhruba polovina dolní končetiny 9 %). Dále bylo nutno správně odhadnout výchozí hodnotu, tedy teoretický BSA pacienta s kompletní tělesnou schránkou. Zde byl vzat v úvahu habitus pacienta, míra spolehlivosti měření výšky (zachovaná možnost vzpřímeného stoje s protézou dolní končetiny) a váhy (vážení bez protézy). Pro astenický habitus pacienta byla odhadnuta jeho teoretická hmotnost bez amputací na ideální

Tab. 1. Příklady metod výpočtu BSA

Metoda výpočtu BSA dle autora	Vzorec
Mosteller	$BSA (m^2) = (váha [kg] \times výška [cm] / 3600)^{1/2}$
Haycock	$BSA (m^2) = 0,024265 \times výška [cm]^{0,3964} \times váha [kg]^{0,5378}$

Tab. 2. Výpočet BSA dle různých vstupních parametrů (použitý způsob podbarven)

Parametry	Hmotnost (kg)	Výška (cm)*	BSA Mosteller (m ²)
BSA na základě reálných parametrů bez korekce	51**	164	1,52
BSA na základě reálných parametrů korigovaná dle „pravidla devíti“ o 18 %	51**	164	1,25
BSA dle teoretických parametrů kompletní tělesné schránky	60,6***	164	1,66
BSA na základě teoretických parametrů korigovaná dle „pravidla devíti“ o 18 %	60,6***	164	1,36

* výška skutečná s protézou (přímý stoj)

** hmotnost skutečná bez protézy

*** teoretická ideální tělesná hmotnost (IBW)

Tab. 3. Vývoj hodnot sérového kreatininu, cystatinu C a krevního obrazu pacienta v průběhu chemoradioterapie

Biochemické a hematologické analyty	před 1. sérií	před 3. sérií	před 6. sérií
S – Kreatinin [μmol/l]	53	50	52
S – Cystatin C [mg/l]	1,06	0,85	0,90
B – Leukocyty [WBC] [10 ⁹ /l]	6,9	3,7	2,6
B – Erytrocyty str. [RBC] [10 ¹² /l]	4,47	4,52	4,18
B – Hemoglobin [HGB] [g/l]	146	144	131
B – Hematokrit [HCT] [l/l]	0,43	0,43	0,39
B – Stř. obj. erytr. [MCV] [fl]	96,1	95,8	93,1
B – Barvivo erytr. [MCH] [pg]	32,7	31,8	31,3
B – Stř. barev. kon. [MCHC] [g/l]	340	332	336
B – Erytr. křivka [RDW] [%]	13,1	12,7	13
B – Trombocyty str. [PLT] [10 ⁹ /l]	349	218	146
B – Neutrofily abs. [APN] [10 ⁹ /l]	3,8	2,1	1,7

S – analyt ze séra; B – analyt z plné krve

tělesnou hmotnost (IBW). V tabulce 2 je vyjádřen výsledný BSA vypočtený dle různých způsobů.

Na základě uvedené úvahy byla stanovena dávka cisplatin 54,4 mg dle výpočtu BSA z IBW a reálné výšky, celkově snížena o 18 % dle pravidla devíti (BSA 1,36 m²). Konsenzuálně v rámci diskuze lékařů pak bylo rozhodnuto podávat dávku nižší (50 mg cisplatin) pro omezené možnosti rutinního sledování eventuální renální toxicity (falešně nízká vstupní produkce kreatininu i cystatinu C).

Vývoj terapeutické odpovědi pacienta

Pacient dávku cisplatin 50 mg výborně toleroval po celých 6 sériích. Podle laboratorních ukazatelů nedošlo k rozvoji renální toxicity (byla sledována spíše dynamika ukazatelů než jejich absolutní výše), hematologická toxicita byla mír-

ná, bez potřeby podávat růstové faktory a/nebo přerušovat léčbu. Vývoj koncentrací kreatininu, cystatinu C a krevního obrazu u pacienta v průběhu chemoterapie je uveden v tabulce 3. Na základě těchto ukazatelů lze tedy zpětně považovat zvolenou dávku za správně odhadnutou – byla dodržena dávková denzita, nebylo nutno léčbu přerušovat. Bohužel nebyla možnost laboratorního monitoringu koncentrací cisplatin.

Pacient byl po ukončení naší léčby v červenci 2017 předán k dispenzarizaci ve FN Motol, zde nemáme k dispozici dokumentaci. K nám přichází do ORL týmu v červnu 2018, tedy 11 měsíců po ukončení výše uvedené léčby. Krátce předtím 2x prodělal epileptický záchvat v důsledku generalizace onemocnění do mozku (CT vyšetření květen 2018 ve spádovém zdravotnickém zařízení). Byla nasazena symptomatická a antiedematózní léčba (valproát, levetiracetam, dexamethason); pacient

byl na našem onkologickém pracovišti ozářen paliativně na oblast mozku (10x3 Gy), v průběhu ozařování prodělal další epizáchvat. Onkologická léčba byla v červenci 2018 ukončena, nabídnuta symptomatická léčba v místě bydliště, případně ve spolupráci s mobilním hospicem.

Diskuze

K problematice metodiky přepočtu dávky chemoterapie u pacientů s nekompletní tělesnou schránkou (amputace, vývojová vada) existuje minimum literárních informací.

Publikované práce vesměs upozorňují, že relativně jednoduché pravidlo vycházející z přepočtu BSA, a to u léčiv, jejichž dávka se počítá pomocí BSA, nelze uplatňovat plošně (7, 11). V podstatě je možné přistoupit k problému s pomocí:

- a) redukce dávky cytostatika dle korigovaného BSA,
- b) redukce dle ztráty hmotnosti,
- c) neredukované dávky a vyčkat projevu toxicity.

Studie O'Marcaigh, et al. uvádí metodu pomocí redukce dle modifikovaného BSA u pacientů po amputaci či prostém váhovém úbytku jako nejčastěji vybranou mezi pediatrickými onkology (12). Tentýž autor pak uvádí srovnání přepočtu

dávky methotrexátu u pacientů s váhovým úbytkem (ovšem nikoliv v důsledku amputace) dle BSA, resp. dle proporcionální ztráty hmotnosti. Při srovnání AUC methotrexátu, před váhovým úbytkem a po něm, byly u metody přepočtu podle váhy zaznamenány stejné AUC, zatímco u přepočtu dle rekalkulace BSA byly AUC vyšší (13).

Běžně dostupná literatura neuvádí, zda u některých léčiv není nutno dávku po amputaci upravovat, ale lze očekávat, že taková existují. Pro léčiva, jejichž farmakokinetika by mohla k takovému úsudku směřovat (po zhodnocení míry vazby na plazmatické bílkoviny, metabolisme léčiva či distribuce do specifických tkání), lze zvolit odlišnou, výše uvedenou strategii ve formě redukce dávky až na základě manifestace toxicity.

V našem případě byla zvolena metoda přepočtu teoretického BSA dle „pravidla devíti“, což znamenalo redukci BSA o 18 %. Konsenzuálně bylo rozhodnuto o 25% redukci z hypotetické dávky, jakou by dostal tento pacient bez amputací.

Tato finální podávaná dávka, tedy 50 mg cisplatiny, shodou okolností odpovídá užití BSA vypočteného z reálné váhy a výšky korigovanému o 18 % (tedy 1,25 m² – viz tabulka 2). Dle našeho názoru by však postup redukce BSA

vypočteného z reálných parametrů pacienta s následnou aplikací „pravidla devíti“ neměl být uplatněn jako základní, protože se v danou chvíli příslušná redukce provádí v podstatě duplicitně (jednou menším vstupním BSA, podruhé jeho redukcí). Lze jistě uvažovat, zda pacient mohl být poddávkován (období disease free survival nepřesáhlo dobu 1 roku), nicméně s ohledem na známky hematologické toxicity se tak nedomníváme.

Závěr

Naše pracoviště se s takovouto rozsáhlou amputací u pacienta vyžadujícího cytostatickou léčbu setkává výjimečně, obdobnou situaci jsme řešili prozatím pouze v tomto případě, a jednou proběhla konzultace s jiným pracovištěm. Nabízí se samozřejmě otázka zpracování problematiky ve formě doporučeného postupu zaštitěného odbornou společností, ale výchozích dat je velmi málo, navíc většinou ve formě kazistik. Systematické review v současné době není k dispozici.

V konkrétních případech je tedy nutno postupovat individuálně, přičemž monitoring koncentrací cytostatika může být dalším vodítkem pro ověření správnosti úpravy dávky.

LITERATURA

1. Vyzula R a kol. Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2018: 260 s.
2. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. British Journal of Cancer. 2002; 86(8): 1297–1302.
3. Sacco JJ, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS One. 2010; 5(1): e8933.
4. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body-Surface Area. The New England Journal of Medicine. 1987; 317(17): 1098–1098.
5. Haycock GB, et al. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. The Journal of Pediatrics. 1978; 93(1): 62–66.
6. Výpočet hmotností segmentů lidského těla. BIOMECH. FTVS.CUNI.CZ [online]. [cit. 2018-09-10] Dostupné z: http://biomech.ftvs.cuni.cz/pbpbk/kompendium/biomechanika/geometrie_hmotnost_vypocet.php.
7. Owen D, et al. Optimal chemotherapy dosing in a bilateral lower extremities amputee with metastatic pancreatic adenocarcinoma. Gastrointestinal Cancer Research: GCR. 2013; 6(3): 93.
8. Hutson PR. Using body surface area adjustments in amputees. American Journal of Hospital Pharmacy. 1985; 42(5): 1048.
9. Wallace AB. The exposure treatment of burns. The Lancet. 1951; 257(6653): 501–504.
10. Smith JJ, et al. A comparison of serial halving and the rule of nines as a pre-hospital assessment tool in burns. British Journal of Plastic Surgery. 2005; 58(7): 957–967.
11. Colangelo PM, et al. Two methods for estimating body surface area in adult amputees. American Journal of Hospital Pharmacy. 1984; 41(12): 2650.
12. O'Marcaigh, AS, et al. Variation in the practice of dose reduction of chemotherapeutic agents after weight loss or amputation. Journal of Pediatric hematology/oncology. 1995; 17(2): 172–175.
13. O'Marcaigh AS, et al. Dose reduction of chemotherapeutic agents after weight loss. American Journal of Clinical Oncology. 1997; 20(2): 193–195.

