

# Klinická farmakologie a farmacie

2020

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 34 | 2020

## HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Klinická farmakologie: lékařská odbornost, akademická disciplína a vědní obor

Terapeutické monitorování léčiv – review

Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vliv genetických a epigenetických faktorů jako kovariátů snášenlivosti a léčebné odpovědi na olanzapin v terapii psychotických onemocnění

Biosimilární infliximab v pediatrii

Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty

Aktuality vo farmakoterapii astmy bronchiale

Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

## KAZUISTIKA

Klinická farmacie v pediatrické paliativní péči

# Obsah

## HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

- 41** Karel Urbánek  
**Klinická farmakologie: lékařská odbornost, akademická disciplína a vědní obor**
- 47** Ivana Kacířová, Milan Grundmann  
**Terapeutické monitorování léčiv – review**
- 56** Hana Brozmanová  
**Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 63** Jan Juřica  
**Vliv genetických a epigenetických faktorů jako kovariátů snášenlivosti a léčebné odpovědi na olanzapin v terapii psychotických onemocnění**
- 70** Petra Matalová, Karel Urbánek  
**Biosimilární infliximab v pediatrii**
- 74** Barbora Pipek  
**Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty**
- 78** Štefan Laššán, Monika Laššánová  
**Aktuality vo farmakoterapii astmy bronchiale**
- 84** Anna Zatloukalová  
**Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu**

## KAZUISTIKA

- 90** Iva Kučerová, Stanislav Krysta  
**Klinická farmacie v pediatrické paliativní péči**

### Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 34, 2020, číslo 2, vychází 4x ročně

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

**Redakční rada:** prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava 2, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květina, DrSc., FCMA, Hradec Králové, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

**Poradní sbor:** prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, 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. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. 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. Michaela Nováková  
m.novakova@solen.cz, 733 663 833

**Grafická úprava a sazba:**  
Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

**Obchodní oddělení:**  
PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632

**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

**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.**

# Klinická farmakologie: lékařská odbornost, akademická disciplína a vědní obor

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Klinická farmakologie v širším slova smyslu je vědecká disciplína, která se zabývá všemi aspekty vztahu léčiva s lidským organismem. V užším významu, jako lékařská odbornost, byla definována jako interdisciplinární obor, který integruje experimentální farmakologii s klinickými a laboratorními obory s cílem studovat a objektivními metodami hodnotit účinek léčiv u zdravého i nemocného člověka. Cílem je optimalizace farmakoterapie a to jak na individuální, tak na populační úrovni. Klinická farmakologie spojuje tři základní okruhy činností: klinickou činnost, výuku a výzkum.

**Klíčová slova:** klinická farmakologie, lékařská praxe, výuka, výzkum.

## Clinical pharmacology: medical specialty, academic discipline and branch of science

Clinical pharmacology in the broadest sense is a scientific discipline that deals with all aspects of the relationship between a drug and the human body. In a narrower sense, as a medical specialty, it was defined as an interdisciplinary field that integrates experimental pharmacology with clinical and laboratory disciplines in order to study and evaluate the effect of drugs in both healthy people and patients using objective methods. The aim is to optimize pharmacotherapy, both at the individual and population level. Clinical pharmacology combines three basic areas of activity: clinical work, teaching and research.

**Key words:** clinical pharmacology, medical practice, teaching, research.

## Historie

Zatímco koncept oboru farmakologie existuje velmi dlouho, termín **klinická farmakologie** se objevuje až na počátku 20. století. Jako první použil zřejmě termín „aplikovaná či klinická farmakologie“ rakouský farmakolog Otto Lövy v r. 1910. Již v roce 1911 bylo vytvořeno první oddělení klinické farmakologie na vídeňské dětské klinice pod vedením docenta farmakologie a lékaře této kliniky Hanse Januschkeho (1). V roce 1910 publikovali Hans Horst Meyer a Rudolf Gottlieb učebnici, která vyšla v anglickém překladu v roce 1914 pod názvem *Pharmacology, Clinical and Experimental* (2) a v roce 1918 přednesl docent farmakologie, v té době vojenský lékař rakousko-uherské armády, Emil Starkenstein přednášku s názvem *Klinische Pharmakologie – Theorie und Praxis am Krankenbette* (1). Do anglosaské

odborné literatury zřejmě zavedl pojem klinická farmakologie počátkem 40. let 20. století Harry Gold, který se v r. 1952 stal prvním vysokoškolským profesorem klinické farmakologie. V r. 1954 bylo vytvořeno první oddělení klinické farmakologie na Johns Hopkins University School of Medicine v Baltimoru, pod vedením profesora Louise Lasagny (3).

Systematický rozvoj oboru klinická farmakologie ovšem začal až v 60. letech 20. století. Přelomovým byl rok 1960, ve kterém vyšla ve Velké Británii kniha *Dilling's Clinical Pharmacology* a učebnice Desmonda Laurence s názvem *Clinical Pharmacology*. V tomto roce bylo také v USA zahájeno vydávání prvního vědeckého časopisu v oboru s názvem *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (je zde ovšem nezbytné zmínit, že první vydání stěžejní knihy *Goodman*

*and Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics* vyšlo v USA již v roce 1941). V roce 1968 vznikl pod vedením profesora Hanse Denglera z univerzity v Heidelbergu časopis *Pharmacologica Clinica*, v roce 1970 přejmenovaný na *European Journal of Clinical Pharmacology*. V roce 1974 začal vycházet časopis *British Journal of Clinical Pharmacology*, jehož prvním šéfredaktorem byl profesor Graham Wilson z Glasgow (2).

V průběhu 60. let 20. století vznikla také řada klinických a univerzitních pracovišť klinické farmakologie ve Velké Británii, Německu, Švédsku a USA. V roce 1969 byla ustavena studijní skupina pro klinickou farmakologii v evropské úřadovně Světové zdravotnické organizace. Počátkem 70. let vznikla sekce klinické farmakologie v rámci International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), ve které měli od počátku významnou

roli farmakologové z Československa. Samostatná evropská společnost, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), vznikla v roce 1994.

V Československu 60. let byl významným impulsem II. Světový farmakologický sjezd, který se konal v Praze roku 1963 a který organizovala Československá farmakologická společnost pod předsednictvím profesorky Heleny Raškové. V jeho rámci se konalo sympozium s názvem Klinická farmakologie. V téže roce vznikl Farmakologický ústav ČSAV profesorky Raškové, který měl své Oddělení klinické farmakologie, vedené doktorem Jiřím Elisem. Vznikl také Farmakologický poradní sbor při Ministerstvu zdravotnictví. V roce 1971 byl založen Institut klinické a experimentální medicíny, ve kterém bylo vytvořeno Centrum výzkumu klinické farmakologie pod vedením profesora Otto Schücka, které v roce 1975 převzal Dr. Zdeněk Modr. V roce 1971 také založil profesor Václav Čepelák Oddělení klinické farmakologie ve FN Plzeň (3).

Oficiální vznik klinické farmakologie jako samostatné lékařské specializace s existencí samostatných pracovišť byl umožněn koncepcí oboru vnitřního lékařství z roku 1976, ve které byla klinická farmakologie definována

jako jeden z nastavbových oborů. První pracoviště a později oddělení podle nové koncepce vzniklo v Krajské nemocnici v Ostravě pod vedením dr. Grundmanna. Postupně vznikala pracoviště nebo oddělení klinické farmakologie ve všech fakultních nebo krajských nemocnicích tehdejšího Československa. První koncepce oboru byla vydána Ministerstvem zdravotnictví České socialistické republiky v roce 1982. Vývoj po roce 1989 ovšem nebyl pro obor příznivý, řada pracovišť zanikla nebo byla podstatně zredukována (4).

V Československé farmakologické společnosti byla v roce 1984 vytvořena Sekce klinické farmakologie, která existuje dodnes v rámci České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii (ČSEKFT). Jejím prvním předsedou byl až do roku 1990 profesor Jiří Elis. Samostatná Česká společnost klinické farmakologie (ČSKF) vznikla v roce 2009, prvním předsedou byl zvolen docent Milan Grundmann, od roku 2018 je předsedkyní docentka Ivana Kacířová. Českým odborným periodikem v oboru je časopis Klinická farmakologie a farmacie, který existuje již 34 let, periodikem se skutečně celostátní působností se stal v roce 2002.

## Definice

Úkol definovat pojem, který se vyskytuje v názvech řady medicínských pracovišť, odborných společností, lékařských časopisů i v kurikulech studia různých zdravotnických oborů, je snadný pouze zdánlivě. Velmi poučné jsou v tomto ohledu diskuse na konferencích EACPT o výuce klinické farmakologie na evropských lékařských fakultách, ze kterých je zcela zřejmé, že v každé evropské zemi mají odlišné představy o náplni tohoto oboru. Maximum úsilí definovat klinickou farmakologii vyvinul profesor Jeffrey K. Aronson ve svém článku *A Manifesto for Clinical Pharmacology from Principles to Practice* (5). Jeho rozbor různých typů definic zabírá 3 tiskové strany, aby nakonec odbočil k definici klinického farmakologa, která je alespoň v britských (a také českých a slovenských) podmínkách podstatně snazší. Při diskusích s odborníky na evropské úrovni však bohužel zjistíme, že v některých zemích ani termín klinický farmakolog nemusí znamenat totéž, co ve Velké Británii nebo u nás.

V zásadě se setkáváme s různými variantami dvou definic, z nichž jedna definuje klinickou farmakologii v širším slova smyslu jako vědecký obor, zatímco druhá spíše jako lékařskou specializaci.

**Tab. 1.** Ocenění, udělená EACPT za celoživotní dílo a za nejlepší vědecké práce v oboru

| EACPT Lifetime Achievement Award |                                  |              |                                                                                | EACPT Best Scientific Paper Prize |          |                                                                                                                                         |                                                              |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Rok                              | Laureát                          | Země         | Vědecké zaměření                                                               | Autor                             | Země     | Název práce                                                                                                                             | Časopis                                                      |
| 2009                             | Folke Sjöqvist                   | Švédsko      | TDM, farmakogenetika, racionální farmakoterapie, farmakovigilance              | Ian Wilkinson                     | UK       | Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II                       | Hypertension 2008; 51: 1476–1482                             |
| 2011                             | Colin Dollery                    | UK           | Hypertenze a bezpečnost farmakoterapie                                         | Tabassome Simon                   | Francie  | Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events                                                               | New England Journal of Medicine 2009; 360(4): 363–75         |
| 2013                             | Michael Rawlins<br>Carlo Patrono | UK<br>Itálie | Evidence-based medicína a farmakoekonomika<br>Farmakologie antiagregační léčby | David Devos                       | Francie  | Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation               | Lancet Neurology 2012; 11(7): 589–596                        |
| 2015                             | Michel Eichelbaum                | Německo      | Farmakogenetika enzymů a transportních proteinů                                | Nicholas Bateman                  | UK       | Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning                                        | Lancet. 2014; 22; 383(9918): 697–704                         |
| 2017                             | Pertti J. Neuvonen               | Finsko       | Individuální variabilita odpovědi na léky                                      | David Webb                        | UK       | Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2) | Lancet. 2015; 21; 386(10008): 2059–2068                      |
| 2019                             | Urs Meyer                        | Švýcarsko    | Farmakogenetika a personalizovaná farmakoterapie                               | David Brinkman                    | Nizozemí | Key Learning Outcomes for Clinical Pharmacology and Therapeutics Education in Europe: A Modified Delphi Study                           | Clinical Pharmacology and Therapeutics 2018; 104(2): 317–325 |



Klinická farmakologie v širším slova smyslu je vědecká disciplína, která se zabývá všemi aspekty vztahu léčiva s lidským organismem (2).

V užším významu, jako lékařská odbornost, byla definována jako **interdisciplinární obor, který integruje experimentální farmakologii s klinickými a laboratorními obory s cílem studovat a objektivními metodami hodnotit účinek léčiv u zdravého i nemocného člověka** (4).

První definice se vyskytuje prakticky v každé anglicky psané publikaci na toto téma. Je však natolik široká, že se v podstatě neliší od definice celé humánní farmakologie. Stojí za zmínku, že přinejmenším někteří odborníci nesouhlasí s odělováním klinické farmakologie z farmakologie jako takové (6), což nepochybně vyplývá právě z takto obecné definice. Podle mého názoru by takto definovaný vědecký obor měl být označován jiným pojmem, jako například „aplikovaná farmakologie“. Samozřejmě nepředpokládám, že by někdy opravdu došlo k přejmenování odborných společností, předmětů vyučovaných na lékařských fakultách nebo i tohoto časopisu, avšak dovoluji si zde poznamenat, že pochopení rozdílu mezi „aplikovanou“ a „klinickou“ farmakologií by pomohlo vyjasnit mnohé sporné otázky.

## Cíle

**Cílem oboru klinické farmakologie je optimalizace farmakoterapie a to jak na individuální, tak na populační úrovni.**

## Náplň činnosti

Stejně jako je tomu v jiných oborech medicíny, i klinická farmakologie spojuje tři základní okruhy činností: klinickou činnost (u nás tradičně označovanou jako léčebně-preventivní činnost), výzkum a výuku.

Stěžejní práce na toto téma, která představuje oficiální stanovisko světové farmakologické společnosti IUPHAR, byla publikována v roce 2010 pod názvem *Clinical Pharmacology in Research, Teaching and Health Care* (2). Je třeba si povšimnout, že již v názvu se vlastní klinická, ve smyslu prakticky medicínská, část klinické farmakologie dostala až na třetí místo. V oddíle Role klinické farmakologie jsou pak jednotlivé pododdíly uvedeny v pořadí Výzkum, Výuka, Péče o pacienta, Farmaceutický průmysl a Regulace (v originále Governments). Už z toho je zřejmé, že v současné době převažuje pohled na klinickou farmakologii spíše jako na vědeckou

a akademickou disciplínu, než jako na součást klinické medicíny v praxi.

V roce 2013 Michael Orme a Folke Sjöqvist publikovali výsledky dotazníkového šetření, které je stále nejkomplexnějším přehledem postavení klinické farmakologie ve zdravotnickém systému jednotlivých evropských zemí (7). Podle jejich zjištění z 31 států, které se do šetření zapojily, je klinická farmakologie jednoznačně definována ve 28 jako akademická disciplína ve výzkumu a výuce, ve 24 jako vědecký obor a jen v 19 jako medicínská odbornost s definovanými funkcemi v péči o pacienta. Od té doby se pochopitelně situace v řadě zemí změnila, ale bohužel ne vždy k lepšímu.

## Klinická praxe

I když je v řadě publikací mezi klinickou praxí oboru zahrnováno široké spektrum činností, za skutečně klinickou může být označena pouze ta, která se týká individuálního pacienta v rámci zdravotnického systému. To je vlastní význam slova „klinický“ v názvech řady medicínských oborů.

Úkolem klinické farmakologie v praxi je optimalizovat farmakoterapii podle individuálních charakteristik každého pacienta. Jedná se tedy o **individualizaci farmakoterapie na základě objektivních dat**. I když se to zdá být samozřejmé a individualizace farmakoterapie či „léčba šitá na míru“ je téměř zaklínadlem mnoha významných konferencí, v reálné praxi je překvapivě vzácná a minimálně donedávna šel majoritní vývoj farmakoterapie zcela opačným směrem. Snahou výrobců léků bylo, a mnohdy stále je, podávat každý lék pokud možno v jedné lékové formě a jedné dávce všem pacientům, pro které je indikován. Teprve v posledních letech jsme svědky skutečné individualizace farmakoterapie, především díky převratnému vývoji léčby nádorových onemocnění.

V praxi se jedná především o optimalizaci dávkování a omezení rizik farmakoterapie, v menší míře i o volbu optimální farmakoterapie a zjištění podílu léků na vzniku nebo průběhu určitého klinického stavu.

**Optimalizace dávkování** je prováděna pomocí objektivních metod, z nichž nejvýznamnější je **terapeutické monitorování léků** (Therapeutic Drug Monitoring – TDM). Jedná se o praktickou aplikaci farmakokinetického modelování na základě měření koncentrací léčiv v biologickém

materiálu pacienta. Se stejným cílem se využívají i metody **farmakogenetiky** či **farmakodynamického monitorování**, tedy kvantifikace odpovědi organismu na léčivo, i když ta je mnohem častěji prováděna specialisty příslušných klinických oborů. Optimalizace dávkování na základě aplikované farmakokinetiky je nejspeciﬁčtější činností klinické farmakologie, kterou musí alespoň do určité úrovně ovládat každý klinický farmakolog. V této části náplně oboru se také v praxi nejvíce uplatňuje jeho speciﬁcká laboratorní složka.

**Omezení rizik farmakoterapie** realizuje klinická farmakologie v běžné medicínské praxi, kromě výše zmíněné optimalizace dávkování, především využitím komplexu poznatků o **nežádoucích účincích a lékových interakcích**, zejména ve vztahu s klinickým stavem pacienta, respektive jeho příslušností ke speciﬁcké skupině (populaci). Pod pojmem **zvláštní skupina pacientů** si obvykle představíme děti, nemocné vysokého věku či těhotné ženy. Spadá však mezi ně i řada klinicky charakterizovaných populací, jako jsou kriticky nemocní, nemocní s poruchou funkce ledvin či jater, léčení za použití mimotělního oběhu či s nemocemi zásadně ovlivňujícími farmakokinetiku léků, od běžných, jakou se dnes stává morbidní obezita po skutečně raritní, jako je například syndrom krátkého střeva.

**Volba optimální farmakoterapie** je samozřejmě zcela v gesci ošetřujících lékařů klinických specializací. Může však nastat situace, kdy stanovisko klinického farmakologa může být pro něj přínosem, v zásadě ze dvou důvodů:

- pacient je léčen několika specialisty různých oborů a je třeba nějakým způsobem koordinovat farmakoterapii
- pacient patří k některé ze speciﬁckých skupin, jejichž příklady jsou zmíněny výše

**Zhodnocení podílu farmakoterapie na vzniku nebo průběhu určitého klinického stavu** spočívá především v diagnostice nežádoucích účinků léků a případně i vzhledem k rozvoji této části praktické činnosti klinických farmakologů je limitován především nedostatkem metod k objektivizaci a kvantifikaci podílu léku na projevech určitého klinického syndromu. Vyžaduje také nadprůměrnou orientaci klinického farmakologa v oboru, do kterého spadá symptomatologie nežádoucího účinku léku, což je v praxi možné zajistit jen v omezené míře.

Ve výše zmíněném dotazníkovém šetření Ormeho a Sjöqvista byli zástupci 31 zemí dotazováni, jaké úkoly plní kliničtí farmakologové v jejich zdravotnickém systému. Na prvním místě (26 zemí) se umístila práce v rámci klinických studií, což lze jen stěží považovat za praktickou medicínskou či léčebně-preventivní činnost. Na druhém místě (22 zemí) byly konzultace spojené s lékovými problémy, na třetím se umístily účast v lékových komisích, poskytování informací o léčích a řešení nežádoucích účinků léků (každá po 20 zemích) a dále farmakogenetické konzultace (19 zemí) a terapeutické monitorování léků (16 zemí). V dalším pořadí uváděné činnosti jako farmakoepidemiologické a farmakoekonomické studie sice mohou mít bezprostřední úlohu ve zdravotnickém systému, ale rozhodně se nedají zařadit mezi součásti klinické medicíny. Na posledním místě byly zmíněny problémy farmakoterapie v těhotenství a lékové intoxikace (7). I když výsledky takových šetření je třeba brát s velkou rezervou – odpovědi v dotaznících mohou být jen tak kvalitní, jak kvalitní jsou otázky a také jak velký přehled o situaci ve své zemi mají respondenti – je z nich zřetelný hlavní problém současné klinické farmakologie. Tím je neustálé vzdalování se od vlastní klinické práce k činnostem regulačním, výzkumným a také výukovým, které odčerpávají značnou část kapacity klinické farmakologie ve všech zemích bez ohledu na rozdíly v charakteru jejich zdravotnických systémů.

## Regulace

Kvalifikace a klinické zkušenosti předurčují klinické farmakology k práci v oblasti lékových regulací a to jak na úrovni nemocnic, tak na úrovni národní, v některých zemích i regionální, případně i nadnárodní. Jedná se o **lékové komise, etické komise, státní regulační autority** i úřady jako je Evropská léková agentura nebo komise a centra WHO. Ve všech těchto regulačních autoritách má klinická farmakologie své silné zastoupení. Lze sem zahrnout i praktické aplikace metod interdisciplinárních oborů jako jsou výzkum spotřeby léčiv, farmakoepidemiologie, farmakovigilance a farmakoekonomika pro potřeby různých úrovní zdravotnických systémů. Regulační problematika, především v oblasti farmakovigilance, je zčásti prováděna ve **farmaceutickém průmyslu**. Vzhledem k vše-

obecně malému počtu klinických farmakologů téměř ve všech zemích světa je práce v těchto strukturách jednou z mnoha příčin nedostatku těchto specialistů v léčebné péči.

## Výzkum

Jako vědecká disciplína je klinická farmakologie nepochybně nejpevněji zakotvena v současné medicíně a vykazuje stabilně nejvyšší výsledky prakticky ve všech vyspělých zemích světa. Zde však již dospějeme k určité terminologické nepřesnosti, způsobené nerozlišováním skutečně klinické a „aplikované“ farmakologie.

Klinicko-farmakologický výzkum v užším smyslu se soustřeďuje jednak na problematiku, kterou v praxi řeší klinická část oboru, jednak na určitou část klinického hodnocení nových léčiv. **Výzkum v oblasti aplikované farmakokinetiky, TDM, farmakogenetiky, farmakoterapie u specifických skupin pacientů, nežádoucích účinků léků a lékových interakcí** je stěžejní náplní výzkumné práce akademických a zdravotnických pracovišť klinické farmakologie. V této oblasti se obvykle velmi dobře daří propojovat laboratorní a klinickou část oboru.

Klinická farmakologie je také klíčovým oborem v **prvních fázích klinického hodnocení nových léčiv** (minimálně jsou fáze 0, I a IIa) ve kterých je studována především farmakokinetika a bezpečnost potenciálních léků a optimalizováno jejich dávkování. Dále do jejího portfolia spadají i bioekvivalenční studie a klinická část hodnocení biosimilarů. V těchto oblastech výzkumu pracuje jak se zdravými dobrovolníky, tak s pacienty. Z uvedeného výčtu je zřejmé, že tato část klinické farmakologie je z větší části prováděna v rámci farmaceutického průmyslu a méně na akademických a zdravotnických pracovištích klinické farmakologie.

V širším slova smyslu lze do výzkumu v oboru klinické farmakologie zahrnout téměř každý medicínský výzkum, který nějakým způsobem využívá farmakologické metody. Při zavádění správné klinické praxe a medicíny založené na důkazech sice sehráli kliničtí farmakologové velmi významnou roli, v současné době je však většina klinického výzkumu od 3. fáze klinického hodnocení až po akademické klinické studie designována a prováděna bez jejich podstatnější účasti. Při hodnocení řady významných klinických studií si však nelze nevšimnout, že

zapojení farmakologů do jejich realizace by rozhodně nebylo na škodu a mnohdy by předešlo pochybnostem a rozdílným interpretacím zjištěných výsledků. V praxi je tato možnost ovšem významně limitována nedostatečným počtem odborníků a pracovišť klinické i „aplikované“ humaní farmakologie.

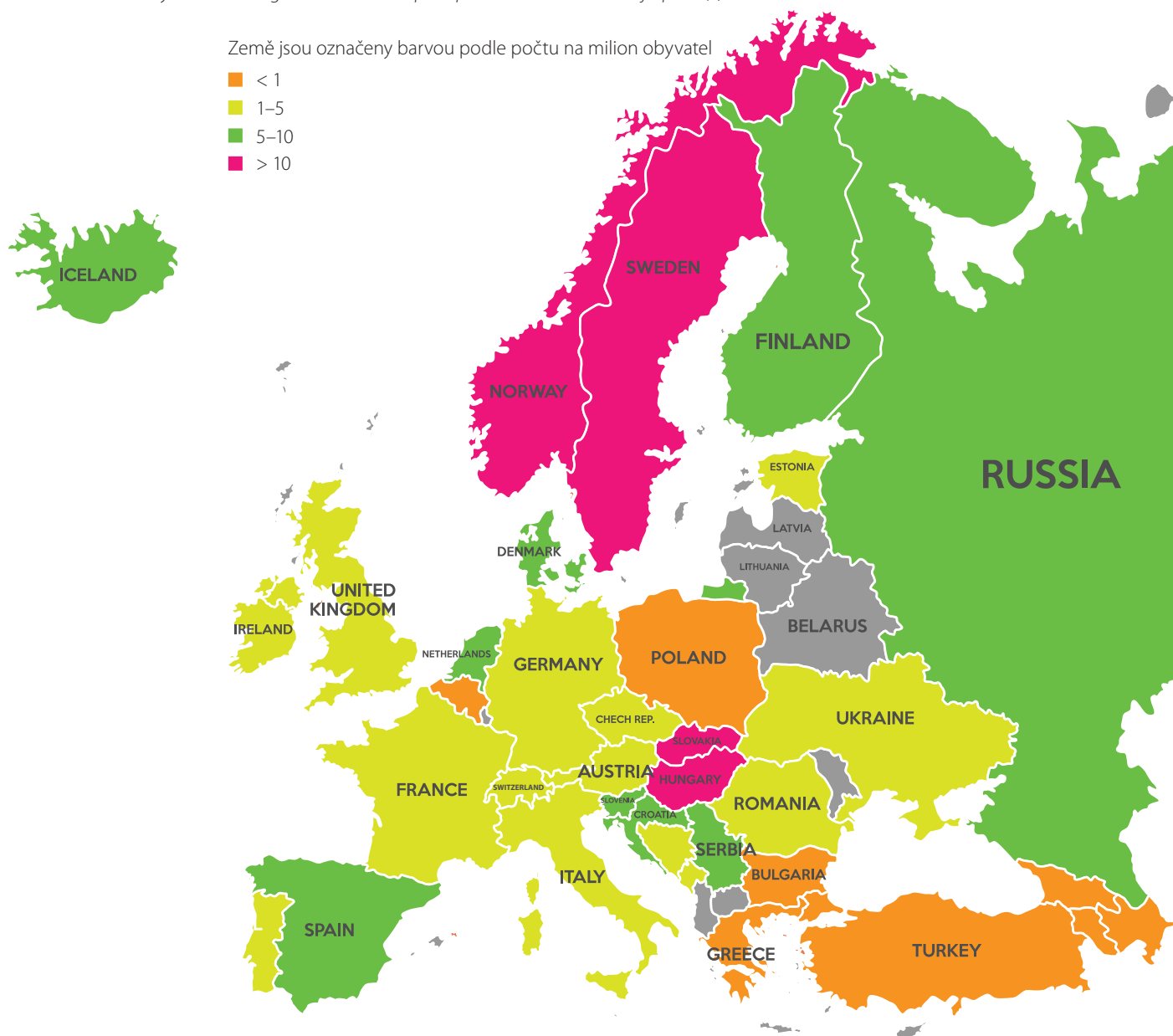
Při příležitosti 25. výročí založení EACPT publikoval kolektiv autorů pod vedením současného předsedy výboru J. J. Colemana přehled činnosti a perspektiv evropské společnosti klinické farmakologie (8). Z jejich přehledu udělených cen za celoživotní práci a oceněných nejlepších publikací je dobře vidět, jak široký záběr má akademický výzkum v oboru klinické farmakologie a farmakoterapie (tab. 1).

## Výuka

Klinická farmakologie má poměrně silné postavení ve výuce na vysokých školách. Předmět s tímto názvem lze nalézt v kurikulu budoucích lékařů na většině lékařských fakult i mnoha ne-lékařských zdravotnických oborů. Stejně jako v oblasti výzkumu, pojem klinická farmakologie je zde pojímán v širším slova smyslu a zahrnuje často spíše problematiku **farmakoterapie či aplikované farmakologie**. Na druhou stranu i ve výuce základní farmakologie, především na lékařských fakultách, nalezneme řadu kapitol spíše klinického charakteru.

Ve **výuce budoucích lékařů** je většinou klinická farmakologie zařazena jako samostatný předmět ve formě určité nadstavby, která není povinná pro všechny studenty. Nicméně vzhledem k cílům studia lékařství se problematika klinické farmakologie zčásti vyučuje již v základní farmakologii. Zahrnuje jak výuku principů racionální farmakoterapie, tak i problematiku klinického hodnocení nových léků, nežádoucích účinků a lékových interakcí, TDM, zvláštností farmakoterapie u specifických skupin pacientů. Kvalita této výuky je nepochybně velmi závislá na tom, jak těsně jsou vyučující zapojeni do skutečné klinické praxe a klinické farmakologie jako lékařské specializace.

Ve snaze dosáhnout konsenzu v rámci Evropy byla provedena tzv. Delfskou metodou expertní studie, publikovaná v roce 2018 D. J. Brinkmanem a kol. (9). Z výsledků této studie je opět zřejmé, jak velký problém je shodnout se na tom, co všechno zahrnuje pojem klinická farmakologie. Výsledný návrh

**Obr 1.** Počet klinických farmakologů ve zdravotnické praxi podle studie Ormeho a Sjöqvista (7)

doporučeného rozsahu výuky zahrnuje vše od farmakodynamiky a farmakokinetiky během první poloviny studia medicíny až po řešení kazuistik racionální preskripce ve vyšších ročnících. Je z něj zřejmé, že všeobecné shody může být dosaženo pouze při použití nejobecnější definice klinické farmakologie, což na druhou stranu vede k nutnosti ji integrovat do výuky řady jiných oborů, od základní farmakologie až po všechny farmakoterapeuticky orientované klinické obory.

Dnes již není pochyb o tom, že i ve výuce **nelékařských specialistů** má klinická farmakologie (v širším smyslu) svoje místo, které je ovlivněno zejména tím, jaké kompetence mají příslušní specialisté v oblasti farmakoterapie (10). V zemích, ve kterých existuje nelékařská

preskripce léků, je pochopitelné na tuto problematiku kladen větší důraz, nicméně zejména při výuce budoucích zdravotních sester, záchranářů a porodních asistentek je výuka klinické farmakologie přínosem, pokud je ovšem přizpůsobena skutečným potřebám daného oboru.

Klinická farmakologie je zastoupena i v **postgraduální výuce** lékařů a dalších zdravotníků. Kromě specializace ve vlastním oboru je klinická farmakologie součástí specializačního vzdělávání v dalších oborech, přinejmenším interně a laboratorně orientovaných. Prakticky každý obor klinické medicíny využívá určitou část klinické (nebo „aplikované“) farmakologie a záleží především na míře dostupnosti pracovišť klinické farmakologie pro jejich využití v postgraduální výuce lékařů

jiných odborností. I v této otázce však existují značné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi.

### Klinická farmakologie v České republice

Jak je zřejmé z úvodního historického přehledu, odborníci z naší země se podíleli na vzniku a vývoji klinické farmakologie od samého začátku. Díky tomu je Česká republika také jednou ze zemí, ve kterých existuje klinická farmakologie nejen jako vědecký obor a akademická disciplína, ale i jako lékařská specializace a obor klinické medicíny přímo zapojený do léčebné preventivní činnosti.

Pokud jde o klinickou farmakologii v širším smyslu, dá se říci, že je pevně etablována především v rámci akademických pracovišť

na lékařských fakultách. Výzkum v oboru je nepochybně na dobré evropské úrovni, o čemž svědčí řada odborných publikací v mezinárodních časopisech i sdělení na mezinárodních odborných konferencích. Národní odborné konference pořádá každoročně jak Česká společnost klinické farmakologie, tak Sekce klinické farmakologie ČSEKFT v rámci Farmakologických dnů. Díky své vědecké úrovni mohou naše odborné společnosti také pořádat významné mezinárodní kongresy.

Výuka klinické farmakologie má také své pevné místo v kurikulu studia všeobecného lékařství. Je jednak integrována do výuky základní farmakologie, jednak na většině lékařských fakult existuje jako povinně volitelný obor v předposledních ročnících studia. V současné době jsme bohužel svědky jen těžko pochopitelných snah o redukcii výuky farmakologie na některých fakultách, jde však zatím, doufejme, o ojedinělé excesy dané nekompetentností momentálně a snad jen dočasně rozhodujících akademických funkcionářů.

Stagnaci zažívá i výuka klinické farmakologie v rámci specializační přípravy lékařů. Došlo například ke zrušení možnosti volitelné praxe na pracovištích klinické farmakologie v rámci specializace v interním lékařství. Klinická farmakologie v minimálním rozsahu je nadále alespoň součástí předatestačních kurzů v oborech interní lékařství, gastroenterologie a neurologie.

Naopak velmi dobře se etablovala výuka velmi široce definované klinické farmakologie ve výuce dalších zdravotnických oborů od zubního lékařství přes všechny pregraduální obory ošetřovatelství (11) i porodní asistence až po výuku zdravotnických záchranářů. V těchto oborech existuje podle mého názoru velký potenciál rozvoje klinické farmakologie jako akademické disciplíny,

zejména pokud bude výuka přizpůsobována jejich specifickým požadavkům a rozšiřujícím se kompetencím ve zdravotnickém systému.

Jak již bylo naznačeno v předchozím textu, existence klinické farmakologie jako lékařské odbornosti v rámci medicínské praxe je kritickým místem fungování a dalšího rozvoje oboru všude v Evropě. Česká republika má přitom historicky velmi dobrou pozici, neboť již od 70. let 20. století funguje klinická farmakologie nepřetržitě jako lékařská specializace v rámci zdravotnického systému. Komplexní shrnutí situace v tomto ohledu přinesl v roce 2008 článek Milana Grundmanna (4). Nicméně vývoj od té doby nelze při nejlepší vůli označit jinak než jako stagnaci. Podařilo se sice zachovat existenci lékařské specializace jako nadstavbového oboru na některé základní obory (interní lékařství, pediatrii a geriatrii), existuje kvalitní koncepce oboru, avšak počet kvalifikovaných specialistů v klinické praxi je pro další rozvoj naprosto nedostatečný. Pracoviště klinické farmakologie nadále existují pouze v rámci nemocnic nejvyššího typu, často jsou však součástí jiných oddělení, ústavů či center. Co je však ještě horší, většina pracovišť je personálně obsazena pouze jedním, v lepších případech dvěma kvalifikovanými lékaři. To prakticky znemožňuje jejich fungování v plné šíři výše uvedených kompetencí. Úplně nejhorší pak je, že mladých lékařů ve specializační přípravě prakticky přestalo přibývat. I když dnes máme v oboru vynikající odborníky s širokým rozsahem znalostí a dovedností, v souboji kvality s kvantitou bohužel nakonec téměř vždy vítězí kvantita. Pokud se nepodaří zvýšit počet lékařů se specializovanou způsobilostí, kteří vykonávají klinickou činnost ve zdravotnických

zařízeních, je klinická farmakologie jako lékařská specializace v praxi odsouzena k zániku.

Podrobnější vyhodnocení současného stavu klinické farmakologie v rámci českého systému zdravotnictví přesahuje možnosti tohoto textu, bylo by však vhodné takové vyhodnocení v rámci ČSKF co nejdříve zrealizovat. Zajisté se dnes nemusíme obávat o existenci klinické farmakologie jako vědeckého oboru či akademické disciplíny, k zachování našeho oboru jako platné součásti klinické medicíny v praxi však budeme muset vynaložit značné úsilí.

## Závěr

Už před lety bylo v celém ekonomicky vyspělém světě dosaženo stavu, kdy je zcela nepochybnitelný význam klinické farmakologie při výzkumu a vývoji nových léků a v oblasti lékových regulací. Lze také konstatovat, že klinická farmakologie v širším slova smyslu je také nedílnou součástí pregraduální i postgraduální výuky všeobecného lékařství a mnoha dalších zdravotnických oborů.

Ve vlastní klinické medicíně se však význam klinické farmakologie velmi liší mezi jednotlivými zeměmi, a to i v rámci Evropské Unie. Existence klinické farmakologie v užším smyslu, tedy jako lékařské specializace, není do budoucna ani zcela jednoznačně zajištěna. V České republice po velmi dobrých začátcích nyní prožíváme dlouhé období stagnace. Jestli se bude náš obor rozvíjet kvalitativně i kvantitativně v rámci českého zdravotnictví záleží výhradně na tom, jestli kliničtí farmakologové dokážou reálnými výsledky své práce přesvědčit kolegy z ostatních klinických oborů, že jsou užitečnými členy multidisciplinárních zdravotnických týmů a že jejich práce zvyšuje kvalitu péče o pacienty.

## LITERATURA

1. Strojil J, Jezdinský J. The first clinical pharmacology unit in the world was probably founded in Vienna in 1911. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(4): 776–780.
2. Birkett D, Brøsen K, Cascorbi I, et al. Clinical pharmacology in research, teaching and health care: Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 107(1): 531–59.
3. Elis J. Počátky klinické farmakologie v českých zemích. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(3): 161–163.
4. Grundmann M. 30 let klinické farmakologie ve zdravotnických zařízeních České republiky. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(4): 127–129.

5. Aronson JK. A manifesto for clinical pharmacology from principles to practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(1):3–13.
6. Page C. A response to: „A manifesto for clinical pharmacology from principles to practice“ by Jeff Aronson. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(6): 912–913.
7. Orme M, Sjöqvist F. Clinical Pharmacology in European health care—outcome of a questionnaire study in 31 countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(9): 1635–1639.
8. Coleman JJ, Samer C, Zeitlinger M, et al. The European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics—25 years' young and going strong. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75(6): 743–750.

9. Brinkman DJ, Tichelaar J, Mookink LB, et al. Key Learning Outcomes for Clinical Pharmacology and Therapeutics Education in Europe: A Modified Delphi Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104(2): 317–325.
10. Gill M, Andersen E, Hilsman N. Best practices for teaching pharmacology to undergraduate nursing students: A systematic review of the literature. *Nurse Educ Today*. 2019; 74: 15–24.
11. Štrbová P, Mikšová Z, Mazalová L. Výuka farmakologie ve vysokoškolském kvalifikačním vzdělávání všeobecných sester v České republice. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(4): 137–114.



# Terapeutické monitorování léčiv – review

Ivana Kacířová<sup>1,2</sup>, Milan Grundmann<sup>2</sup>

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

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

Terapeutické monitorování léčiv je specifická metoda oboru klinické farmakologie, která napomáhá monitorovat farmakoterapii celé řady onemocnění pomocí stanovení koncentrace léčiva v séru následované erudovanou interpretací. Jedná se o léčiva, jejichž klinický účinek je mnohem bližší dosažené koncentraci v organismu než podávané dávce. Cílem článku je prezentovat informace týkající se využití metody terapeutického monitorování léčiv v rutinní klinické praxi.

**Klíčová slova:** klinická farmakologie, terapeutické monitorování léčiv, koncentrace léčiva.

## Therapeutic drug monitoring

Therapeutic drug monitoring is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of pharmacotherapy using measurement of drug serum concentrations followed by erudite interpretation. The concept of the method rests on the assumption that clinical effect correlates better with drug concentration than with the dose. We would like to present informations relating to utilization of therapeutic drug monitoring method in routine clinical practice.

**Key words:** clinical pharmacology, therapeutic drug monitoring, drug concentration.

## Úvod

Základní strategií moderní lékařské praxe k dosažení co nejefektivnějšího klinického rozhodnutí optimálního pro zdraví pacienta i populace je personalizovaná medicína, jejíž činnosti se týkají jak diagnostiky, tak terapie. V případě personalizované farmakoterapie pak hovoříme o „správné léčbě správnému jedinci ve správný čas“ či „terapii šité na míru každému jednotlivému pacientovi“. Jako „klíč“ personalizované farmakoterapie řady onemocnění bývá označováno terapeutické monitorování léčiv (TDM), což je specifická metoda oboru klinické farmakologie používaná k monitorování farmakoterapie pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi (1). Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým účinkem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho dávkou. Správně provedené TDM má mít tři základní součásti: 1) stanovení koncentrace léčiva v biologickém materiálu pomocí moderních

analytických metod, 2) interpretace naměřené koncentrace léčiva erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem), 3) zpětná vazba s indikujícím klinikem, jeho akceptace doporučení a případná další kontrola. Výsledkem by mělo být nastavení optimální dávky léčiva u individuálního pacienta, což umožní racionální farmakoterapii s minimalizací rizika výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života pacienta. TDM je vhodné provádět z několika důvodů. Jedná se o léčiva, jejichž účinek je obtížně klinicky měřitelný (antiepileptika), s úzkou terapeutickou šíří (digoxin), s farmakokinetikou 0. řádu (fenytoin) nebo v případě intoxikace. Z hlediska pacienta lze takto objektivizovat lékové interakce či interakce léčiv se složkami potravy, adherenci pacienta k léčbě, změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, srdeční selhání) i změny farmakokinetiky při určitých fyziologických

stavech, jako je stáří, různá období dětského věku, těhotenství a laktace (2). Analýza koncentrací léčiv je v současné době prováděna především pomocí použití chromatografických metod jako jsou plynová chromatografie, kapalinová chromatografie a kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS). Posledně jmenovaná metoda se pomalu stává „zlatým standardem“, i když je pořízení přístroje finančně náročné. Farmakokinetická analýza je zajišťována řadou softwarů, z nichž je v České republice nejvíce používán MwPharm (3). Článek je prezentován s cílem přiblížit čtenářům praktické informace týkající se využití TDM v rutinní klinické praxi u základních skupin léčiv, pro které je TDM vhodné.

## Antibiotika

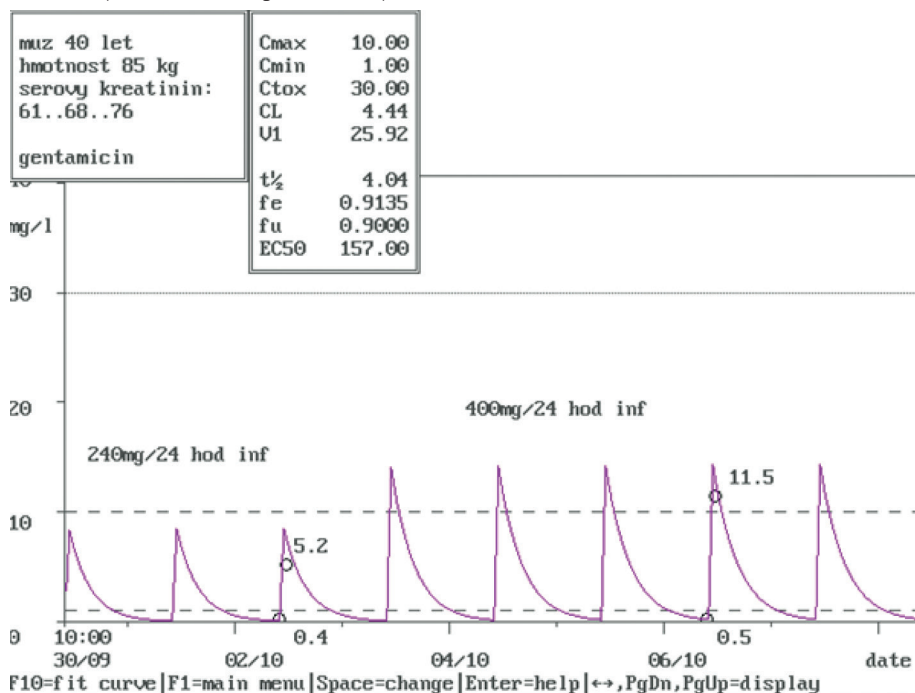
V případě antibiotik (ATB) je TDM rutinně prováděno zejména u aminoglykosidů amikacinu a gentamicinu, glykopeptidu vankomycinu a nověji také u beta-laktamových antibiotik

(4–7). Přestože jsou v literatuře uváděna různá doporučení a nomogramy k úpravě dávkování těchto léčiv, široká intra – a interindividuální variabilita jejich farmakokinetiky (tj. dosažení rozdílných koncentrací po podání stejné dávky) poukazuje na potřebu TDM. Pokud je použita pouze empirická úprava dávkování metodou ‘pokus a omyl’ s různými dávkovacími režimy, hrozí riziko poddávkování nebo prodloužení doby potřebné k dosažení cílové koncentrace, což je nežádoucí zejména u kriticky nemocného pacienta. Referenční rozmezí amikacinu, gentamicinu, vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou shrnuta v tabulce 1, příklady využití TDM při optimalizaci dávkování aminoglykosidových antibiotik a vankomycinu jsou znázorněny v grafech 1–3. Kromě uvedených ATB lze monitorovat řadu dalších látek jako jsou fluorochinolony, daptomycin nebo kolistin, u kriticky nemocných pak zvláště teikoplanin a linezolid (6). V České republice však rutinní TDM těchto antibiotik není dosud nabízeno.

## Aminoglykosidy

Aminoglykosidy účinkují zejména proti aerobním gram-negativním bakteriím a v kombinaci s dalšími ATB také proti gram-pozitivním kokům. Jsou minimálně vázány na plazmatické proteiny a v nezměněné formě eliminovány zejména glomerulární filtrací s malým podílem reabsorbce v proximálním tubulu. Vyznačují se úzkou terapeutickou šíří a jejich účinnost i toxicita významně souvisí s dosaženou koncentrací v séru. Subterapeutické koncentrace zvyšují riziko vzniku rezistence bakterií i mortality pacienta, supratherapeutické koncentrace jsou spojeny s výskytem nežádoucích účinků. K těm se řadí ototoxicita (většinou trvalé poškození sluchu a vestibulárních funkcí), neuromuskulární blokáda (potenciálně nebezpečná u pacientů s neuromuskulární chorobou či současně užívajících léčiva blokující neuromuskulární přenos) a zvláště nefrotoxicita, která se uvádí u 10–20 % pacientů a jejíž vyšší výskyt může nastat při kombinaci s dalšími nefrotoxickými léčivy. Akutní poškození ledvin může být u kriticky nemocných fatální, většinou je však po vysazení ATB reverzibilní. Riziko nefrotoxicity pomáhá snížit monitorace koncentrací aminoglykosidů a sérového kreatininu, omezení komedikace s dalšími nefrotoxickými léčivy a minimalizace trvání léčby (8). Aminoglykosidy se vyznačují

**Graf 1.** Úprava dávkování gentamicinu pomocí TDM (4)



40letý muž, 85 kg, vstupní sérový kreatinin 61 μmol/l, dg.: popáleniny II–III st., stav komplikován sepsí s pozitivní hemokulturou (*Staphylococcus hominis* sub. *hominis*) a vysokými zánětlivými parametry (CRP = 332 mg/l), nasazen gentamicin (MIC = 0,125 mg/l) v dávce 240 mg/24 hod v infuzi. 3. den po nasazení byla naměřena údolní koncentrace gentamicinu v referenčním rozmezí (0,4 mg/l), koncentrace za ½ hodiny po dokapání 1 hodinové infuze pod dolní hranici referenčního rozmezí (5,2 mg/l). Vzhledem k závažnosti klinického stavu a změně distribučního objemu při popálení bylo doporučeno zvýšení dávky až na 400 mg/24 hod inf i přes nízkou hodnotu MIC, s kontrolními odběry za 4 dny. Při kontrolním vyšetření po zvýšení dávky na doporučenou dávku 400 mg/24 hod inf byly naměřeny obě koncentrace v referenčním rozmezí (C<sub>min</sub> = 0,5 mg/l, C<sub>max</sub> = 11,5 mg/l). Během aplikace gentamicinu nedošlo k významnější změně renálních funkcí, klinický stav byl při antibiotické terapii upraven.

koncentračně-závislým baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem, který vyjadřuje supresi bakteriálního růstu, i když koncentrace léčiva dosáhne hodnoty pod minimální inhibiční koncentrací (MIC) bakterie. V současnosti se doporučuje aplikovat tato ATB v jedné denní dávce (případně prodloužit dávkovací interval ještě na delší dobu, tj. na 36 nebo i 48 hodin), kdy jsou prokázány srovnatelné, ne-li lepší klinické výsledky a nižší riziko toxicity v porovnání se stejnou celkovou dávkou podávanou v menších vícenásobných dávkách v průběhu dne. Jako farmakodynamický indikátor účinnosti se používá stanovení poměru maximální sérové koncentrace aminoglykosidu a minimální inhibiční koncentrace patogenu (C<sub>max</sub>/MIC), který by měl dosahovat přibližně 10násobku MIC a cílová maximální koncentrace antibiotika by tedy měla být založena na citlivosti přítomného patogenu. Obecné terapeutické rozmezí u aminoglykosidů tedy neexistuje. Nejenže v současnosti nepanuje jednotný názor na hodnoty C<sub>max</sub>, ale přesně není definována ani doba jeho dosažení, přičemž nejčastěji se uvádí za 30–60 minut po aplikaci 30 až 60-minutové infuze. Ideálně by měl každý

pacient mít svou vlastní optimální C<sub>max</sub>, která vyplývá z citlivosti bakterií, klinického i imunitního stavu a podávání dalších ATB a nefro – nebo ototoxických léčiv. Roli hraje i místo infekce, vysoká „once-daily“ dávka je potřebná zvláště v případě pulmonární nebo meningeální infekce, kde je průnik aminoglykosidů snížený. To se týká zejména pacientů s cystickou fibrózou, kde je některými autory v případě akutní pulmonární exacerbace doporučován jako anti-pseudomonádové aminoglykosidové ATB intravenózní amikacin v dávce 30–35 mg/kg aplikovaný v jedné denní dávce s dosažením C<sub>max</sub> až 80–120 mg/l nebo poměru C<sub>max</sub>/MIC ≥ 8 (9). Velikost dávky by tedy měla být co nejdříve upravena dle MIC vyvolávajícího patogenu, bohužel její stanovení může trvat déle než samotná terapie ATB. Významné je také monitorování minimální (neboli údolní) sérové koncentrace (C<sub>min</sub>), která souvisí s nefrotoxicitou (10–12). Alqahtani S et al. prokázali, že adherence kliniků k doporučení indikovat TDM u aminoglykosidů a jeho správné provedení zvyšuje počet pacientů dosahujících adekvátní sérové koncentrace těchto ATB, optimalizuje jejich klinický efekt a minimalizuje riziko toxicity



(zejména nefrotoxicity). To následně umožní redukcí nákladů spojených s léčbou případného závažného poškození funkce ledvin (13).

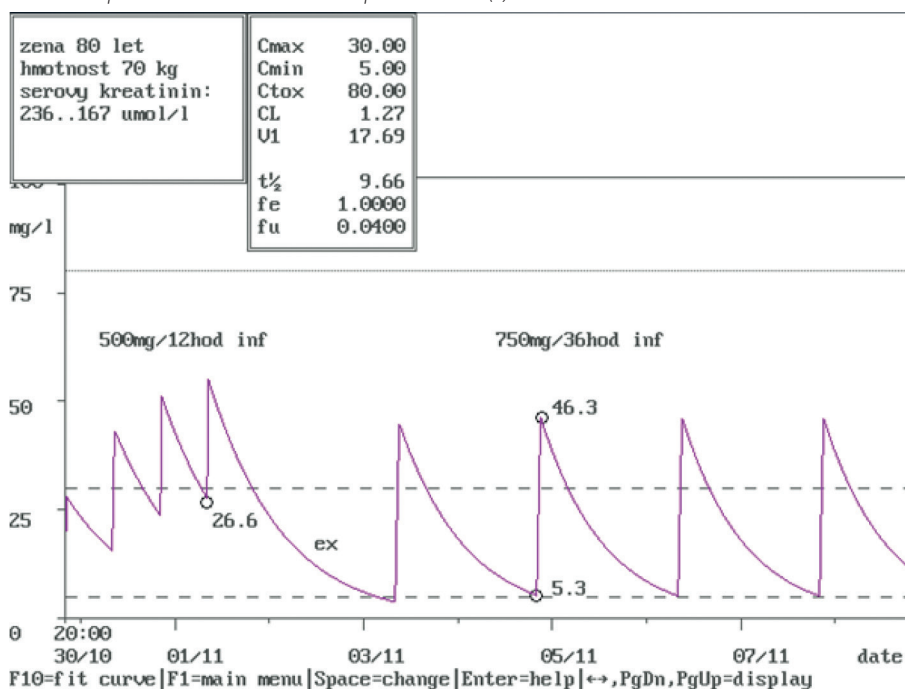
## Vankomycin

Baktericidní ATB vankomycin se používá proti gram pozitivním patogenům jako jsou stafylokoky (včetně methicilin-rezistentních stafylokokových infekcí), streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostridia. Je vyučován zejména glomerulární filtrací a stejně jako aminoglykosidy se vyznačuje úzkým terapeutickým rozmezím. Příliš nízká koncentrace je nejen neúčinná, ale významně zvyšuje riziko vzniku rezistence bakterií, příliš vysoká koncentrace může vést k oto- a nefrotoxicitě, a to zejména při použití s další nefrotoxickou medikací (14). Za nejvhodnější ukazatel účinnosti vankomycinu je považován poměr plochy pod křivkou za 24 hodin ( $AUC_{0-24}$ ) a minimální inhibiční koncentrace, přičemž jako cíl je doporučena hodnota  $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ . V rutinní praxi se používá jednodušší monitorování údolní koncentrace  $C_{min}$ , naopak  $C_{max}$  jen vzácně dosahuje toxických hodnot a jeho analýza se doporučuje pouze při farmakokinetickém modelování. V případě méně závažných stavů (infekce močových cest, mírné až středně závažné infekce kůže a měkkých tkání) je u  $C_{min}$  postačující koncentrace 10–15 mg/l s menším rizikem nefrotoxicity, u závažných infekcí (seps, infekční endokarditida, osteomyelitida, meningitida, nozokomiální pneumonie způsobená kmeny *Staphylococcus aureus* a závažné MRSA infekce kůže a měkkých tkání) je doporučováno dosažení vyšší  $C_{min}$  v rozmezí 15–20 mg/l. Při aplikaci vankomycinu kontinuální infúzí by se cílové průměrné koncentrace v ustáleném stavu měly pohybovat mezi 15–25 mg/l (15–18). Nejnovější data však ukazují, že  $C_{min}$  není dostatečnou náhradou za stanovení  $AUC_{0-24}$  a může vést k podhodnocení skutečné aktuální expozice vankomycinem. Zejména u kriticky nemocných pacientů se jeví jako vhodnější nástroj k úpravě dávkování monitorování  $AUC$  spojené s Bayesiánským modelováním (6).

## Beta-laktamová antibiotika

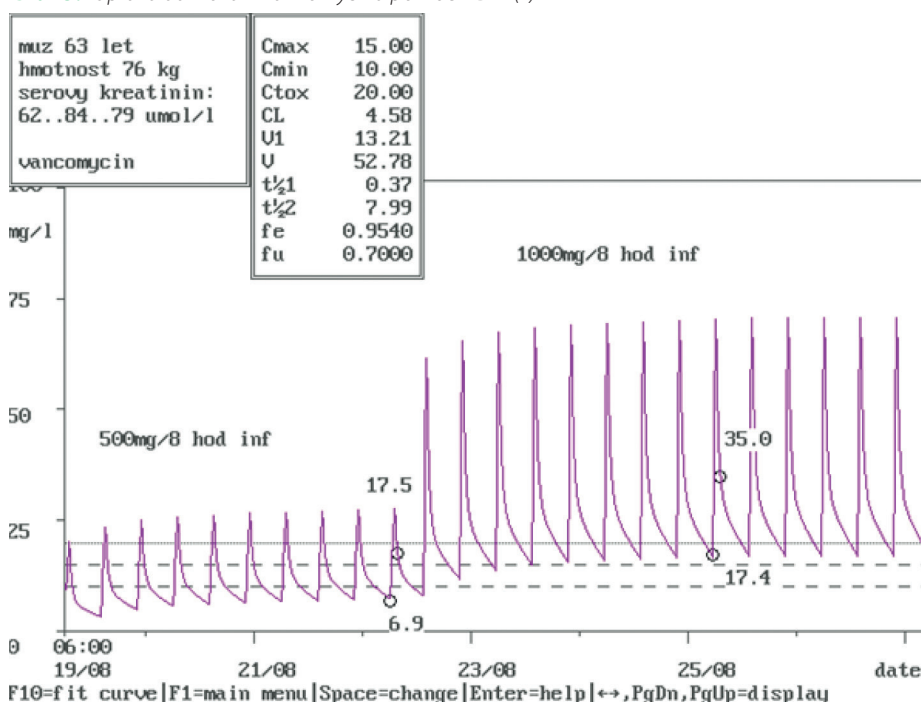
Beta-laktamová ATB jsou charakterizována závislostí časově-dependentní, tzn. že jejich účinek je vyjádřen časem, po který zůstává volná (na sérové bílkoviny nevázaná, tj. free – f) sérová koncentrace léčiva nad minimální in-

**Graf 2.** Úprava dávkování amikacinu pomocí TDM (5)



80letá žena, 70 kg, vstupní sérový kreatinin 236  $\mu\text{mol/l}$ , dg. seps; při dávce amikacinu 500 mg/12 hod inf byla stanovena koncentrace pouze před aplikací, a to vysoce nad horní hranici referenčního rozmezí (26,6 mg/l), po krátkodobém vysazení a znovunásazení v nižší dávce s prodlouženým intervalem (750 mg/36 hod inf) byly obě kontrolní koncentrace amikacinu v referenčním rozmezí se současným poklesem koncentrace sérového kreatininu.

**Graf 3.** Úprava dávkování vankomycinu pomocí TDM (4)



63letý muž, 76 kg, vstupní sérový kreatinin 62  $\mu\text{mol/l}$ , dg.: bypass aortocoronarius, pooperační stav komplikován osteomyelitidou sternu, ve střetu zrání prokázán *Staphylococcus aureus* ( $MIC = 0,5 \text{ mg/l}$ ); nasazen vankomycin v dávce 500 mg/8 hod v infuzi. 4. den po nasazení provedeny odběry, údolní koncentrace byla stanovena pod dolní hranici referenčního rozmezí (6,9 mg/l), koncentrace odebraná za 1/2 hodiny po dokapání 1 hodinu trvající infuze v referenčním rozmezí (17,5 mg/l). Doporučeno zvýšit dávku na vankomycin 1 000 mg/8 hod inf s kontrolními odběry za 3 dny. Při kontrolním odběru po zvýšení dávky na doporučenou dávku byly naměřeny obě koncentrace vankomycinu v referenčním rozmezí ( $C_{min} = 17,4 \text{ mg/l}$ ,  $C_{max} = 35,0 \text{ mg/l}$ ). Během aplikace vankomycinu nedošlo k významnější změně renálních funkcí, klinický stav byl po antibiotické terapii upraven.

hibiční koncentrací vyvolávajícího patogenu ( $FT > MIC$ ). Konkrétní čas pro  $\% FT > MIC$  nebyl dosud jednoznačně specifikován a pro zajištění

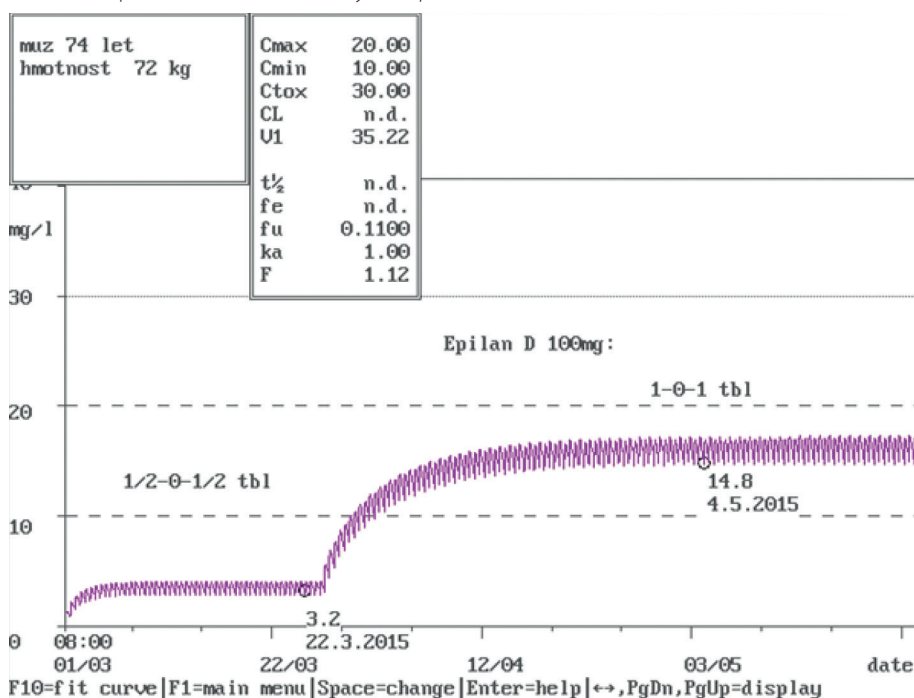
baktericidní aktivity beta-laktamů je uváděn většinou v rozmezí 40–70 % dávkového intervalu. Novější data však prokázala, že u kriticky

ky nemocných pacientů je vhodnější zajistit vyšší a delší expozici těmto ATB a k maximalizaci efektu je navrhováno dosažení 100 %  $FT > MIC$  až 90–100 %  $FT > 4-5 \times MIC$  (7, 19–21). Hypoalbuminemie může vést ke zvýšení volné frakce u beta-laktamů, které jsou silně vázány na sérové bílkoviny (např. ceftriaxon, ertapenem a semisyntetické peniciliny jako je oxacilin) a poté k jejich nízké koncentraci na konci dávkového intervalu. Většina beta-laktamových ATB se však vyznačuje střední (30–70 %) až nízkou (< 30 %) vazbou na sérové proteiny (6). Na našem pracovišti v současnosti monitorujeme meropenem, piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefotaxim a cefepim, u kterých stanovujeme celkovou sérovou koncentraci.

## Antiepileptika

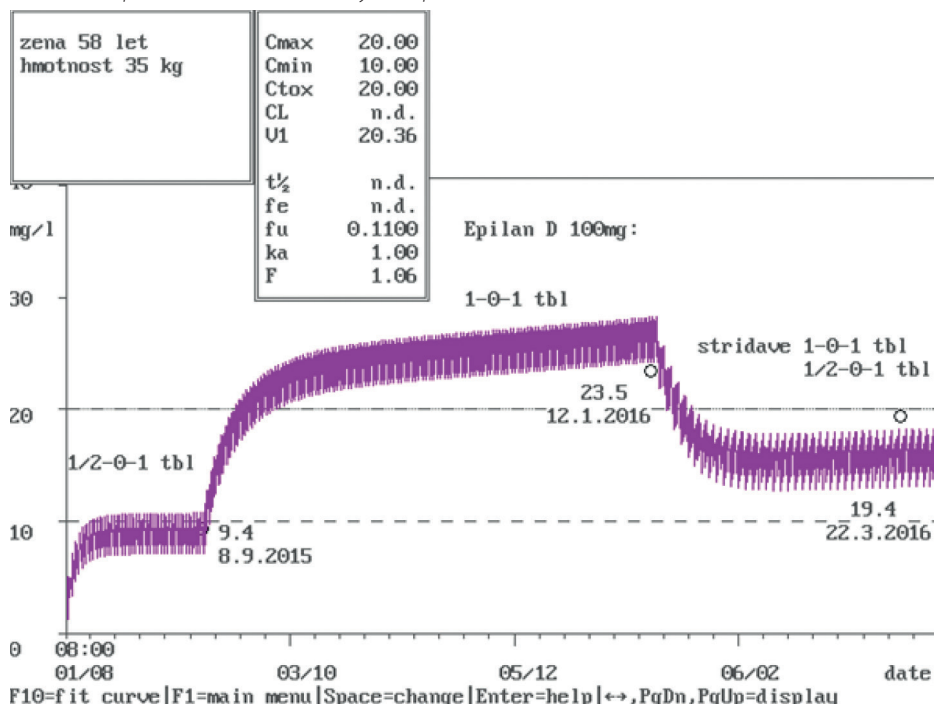
Již téměř 60 let napomáhá TDM antiepileptik (AEP) k optimalizaci farmakoterapie epilepsie s cílem potlačení záchvatů spolu s minimalizací nežádoucích účinků léčby. Tato metoda umožňuje vyhodnotit adherenci pacienta, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AEP, vliv lékových i potravinových interakcí a případnou toxicitu terapie. V odborné literatuře se k interpretaci naměřených sérových koncentrací používají různé termíny, a to zvláště „reference range“ a „individual therapeutic concentration“. Referenční rozmezí („reference range“) je uváděno laboratoří zpracovávající pacientské vzorky a lze jej specifikovat dolním limitem (pod nímž je již terapeutická odpověď nepravděpodobná) a horním limitem (nad kterým hrozí větší riziko toxicity). Toto rozmezí vychází z populačních dat získaných z výzkumu nebo klinických studií a může se v různých literárních zdrojích lišit. Novější koncept individuální terapeutické koncentrace („individual therapeutic concentration“) se řídí pravidly personalizované farmakoterapie „šité na míru“ a bere v úvahu interindividuální rozdíly v typu epilepsie a tíži záchvatů. Tato koncentrace bývá definována jako rozmezí koncentrací AEP, při kterém je dosažena optimální kompenzace u daného pacienta, a která se může mezi jednotlivými pacienty lišit. I zde platí stará známá pravda, že „neléčíme koncentraci, ale pacienta“. Někteří epileptici mohou dosahovat terapeutický efekt při koncentracích mimo referenční rozmezí (a to jak pod dolním tak nad horním limitem), naopak u jiných se mohou objevit známky toxicity i při koncentracích v referenčním rozmezí.

**Graf 4a.** Optimalizace dávkování fenytoinu pomocí TDM – 1 (23)



74letý muž, 72 kg, užíval fenytoin v dávce 100 mg/den a byla stanovena údolní koncentrace pod dolní hranici referenčního rozmezí. Vzhledem k nelineární kinetice fenytoinu bylo doporučeno zvýšení dávky pouze na 2násobek (200 mg/den) a při kontrolním odběru byla naměřena údolní koncentrace více než 4násobná, a to v referenčním rozmezí.

**Graf 4b.** Optimalizace dávkování fenytoinu pomocí TDM – 2 (23)



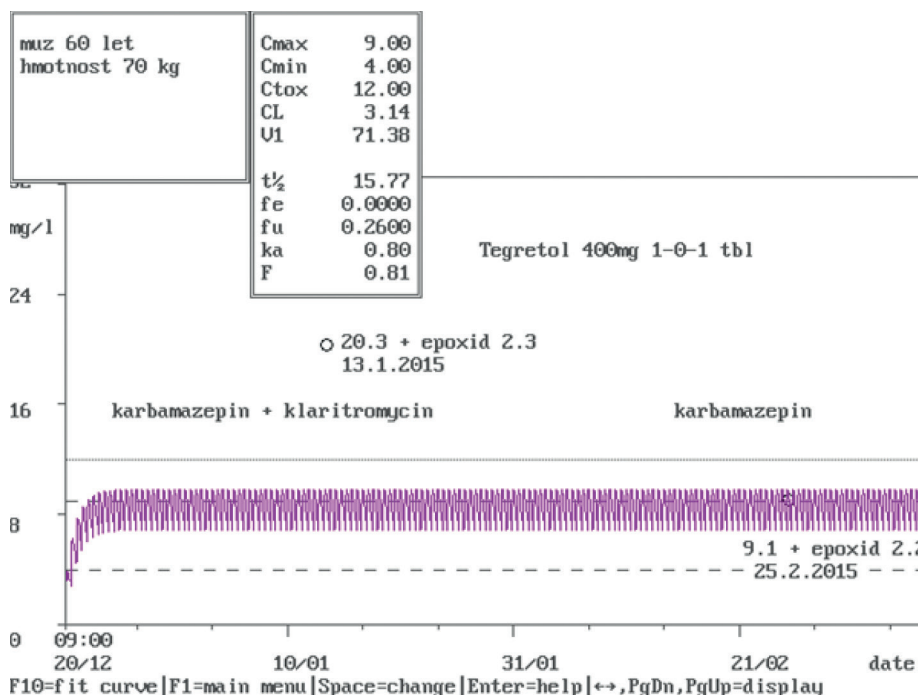
58letá žena, 35 kg, při dávce fenytoinu 150 mg/den byla naměřena koncentrace na dolní hranici referenčního rozmezí, přesto byla dávka zvýšena na 200 mg/den (o 33 %) a koncentrace stoupla o 150 % nad horní hranici referenčního rozmezí. Bylo doporučeno snížení dávky na střídavě 150 mg/den a 200 mg/den, poté dosáhla kontrolní koncentrace referenčního rozmezí.

Odběr na stanovení koncentrace AEP by měl být ideálně proveden nalačno před užitím ranní dávky (údolní – „trough“ koncentrace), a to po dosažení ustáleného stavu, tzn. za 4–5 biologických poločasů po nasazení nebo změně dávkování. U léčiv s dlouhým biologickým poločasem

(např. etosuximid, fenobarbital, fenytoin, perampal a zonisamid) je kolísání koncentrací během dávkovacího intervalu zanedbatelné a vzorek může být odebrán v jakýkoliv čas. U většiny AEP s kratším biologickým poločasem (např. karbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, lakosamid,

brivaracetam a topiramát) je však důležité standardizovat odběrový čas vzhledem k dávce. V některých případech může být užitečné odebrat dva vzorky, a to první vzorek jako údolní a druhý v době očekávané maximální koncentrace (nebo ve spojitosti s výskytem symptomů ukazujících na přechodnou toxicitu závislou na koncentraci AEP). V případě suspektní toxicity, podezření na předávkování nebo při status epilepticus by měl být odběr proveden co nejdříve, a to v jakémkoliv časovém odstupu od předchozí dávky. Ve většině případů stačí stanovení celkové koncentrace AEP, pokud však dojde ke změně vazby na sérové proteiny (těhotenství, renální nebo hepatální onemocnění), je vhodné monitorovat také volnou (tj. účinnou) koncentraci a to zejména u AEP s více než 90% vazbou (karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová). U lékových interakcí ovlivňujících vazbu na sérové proteiny (např. vytěsnění fenytoinu kyselinou valproovou) je stanovení celkové koncentrace fenytoinu závadějící a terapeutické i toxické účinky mohou být pozorovány při koncentraci nižší než očekávané (22). AEP 1. generace („klasická“, „stará“) jsou na rozdíl od 2. a 3. generace („nová“ AEP) charakterizována výraznou interindividuální variabilitou farmakokine-

**Graf 5.** Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (24)



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem v dávce 2x 400 mg v kombinaci s klaritromycinem a pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla stanovena za týden užívání klaritromycinu údolní koncentrace karbamazepinu, a to vysoce nad horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc byla údolní koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l), pacient byl bez dříve uváděných potíží.

**Tab. 1.** Referenční rozmezí vybraných skupin léčiv (4–21, 27–41, 47–49)

| antibiotika                | C <sub>min</sub>                                                                                              | C <sub>max</sub>                                                                                                       | kontinuální infuze                         |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| *vankomycin                | 10–15 mg/l<br>15–20 mg/l (závažná infekce)                                                                    | ≤ 50 mg/l                                                                                                              | 15–20 mg/l<br>20–25 mg/l (závažná infekce) |
| gentamicin                 | < 2 mg/l (aplikace 2–3x/den)<br>< 1 mg/l (aplikace 1x/den a dg. infekční endokarditida)                       | 5–10 mg/l (2–3x/den)<br>10–30 mg/l (1x/den)<br>optimálně 8–10x MIC <sup>1</sup>                                        |                                            |
| amikacin                   | < 10 mg/l (aplikace 2–3x/den)<br>< 5 mg/l (aplikace 1x/den)                                                   | 20–30 mg/l (2–3x/den)<br>30–80 mg/l (1x/den)<br>optimálně 8–10x MIC <sup>1</sup><br>(dg. cystická fibróza 80–120 mg/l) |                                            |
| beta-laktamová antibiotika | > MIC<br>(> 4–5x MIC závažná infekce)<br>patogenu vyvolávajícího nebo předpokládaného dle EUCAST <sup>2</sup> |                                                                                                                        |                                            |
| antimykotika               | profylaktický režim (C <sub>min</sub> )                                                                       | léčebný režim (C <sub>min</sub> )                                                                                      |                                            |
| vorikonazol                | 1,0–5,5 mg/l                                                                                                  | 1,0–5,5 mg/l<br>(2,0–6,0 mg/l závažná infekce)                                                                         |                                            |
| posakonazol                | > 0,7 mg/l                                                                                                    | > 1,0 mg/l                                                                                                             |                                            |
| itrakonazol                | > 0,5–4,0 mg/l                                                                                                | > 1,0–4,0 mg/l                                                                                                         |                                            |
| ostatní                    | C <sub>min</sub>                                                                                              | C <sub>min</sub>                                                                                                       | C <sub>min</sub>                           |
| digoxin                    | dospělí: 0,5–1,2 µg/l                                                                                         | děti: 0,8–2,0 µg/l                                                                                                     | těhotné: 2,0–2,5 µg/l                      |
| amiodaron                  | 1,0–2,5 mg/l (účinnost od 0,5 mg/l, dolní mez dle EKG)                                                        |                                                                                                                        |                                            |
| desethylamiodaron          | 1,0–2,5 mg/l (účinnost od 0,5 mg/l, dolní mez dle EKG)                                                        |                                                                                                                        |                                            |
| teofylin                   | 8–20 mg/l<br>(optimum 8–12 mg/l)                                                                              |                                                                                                                        |                                            |

\*vankomycin – vhodnější je poměr: AUC<sub>0–24</sub>/MIC ≥ 400

<sup>1</sup>MIC – minimální inhibiční koncentrace

<sup>2</sup>EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

tiky a mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi koncentrací a terapeutickými/nežádoucími účinky. U „nových“ AEP je předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků a více prediktabilní farmakokinetika, avšak korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky je zde méně zdokumentována. I v této skupině léčiv má však TDM své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabilitě metabolismu a clearance), u ostatních AEP napomáhá ke kontrole pacientovy compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Umožňuje také (stejně jako u „klasických“ AEP) optimalizovat dávkování u specifických skupin pacientů, jako jsou děti, těhotné a kojící ženy a staří pacienti (22–25). Referenční rozmezí nejčastěji monitorovaných antiepileptik jsou uvedena v tabulce 2, příklady využití TDM při léčbě AEP v grafech 4 a 5.

## Psychofarmaka

TDM je spolehlivou pomůckou personalizované farmakoterapie také v psychiatrii, a to zejména z důvodu značné interindividuí variability farmakokinetiky jednotlivých psychofarmak. Podobně jako u AEP se i v případě psychofarmak uvádí tzv. terapeutické referenční rozmezí, které je definováno dolní mezí (pod kterou je terapeutická odpověď nepravděpodobná) a horní mezí (nad kterou se snižuje tolerance léčiva nebo se již nepředpokládá terapeutické zlepšení). Toto rozmezí je opět pouze orientační a nemusí být použitelné pro všechny pacienty. Vhodnější je proto stanovit u konkrétního pacienta jeho individuální terapeutickou koncentraci, která se sice od terapeutického referenčního rozmezí může lišit, avšak při této koncentraci dosahuje daný pacient optimální terapeutickou odpověď. Uváděny bývají také tzv. laboratorní varovné koncentrace označující koncentraci psychofarmaka nad terapeutickým referenčním rozmezím, při které by pracovníci provádějící TDM měli ihned upozornit ošetřujícího lékaře a ten případně provede úpravu dávkování dle klinického stavu pacienta. V případě známek toxicity nebo intolerance by měla být dávka snížena, jestliže však je vysoká koncentrace léčiva pacientem dobře tolerována a snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení příznaků, dávkování se ne-

mění. Některá z psychofarmak se předepisují z důvodu různých indikací (např. antidepresiva jsou používána i k léčbě úzkosti), nicméně informace o optimálních sérových koncentracích v těchto indikacích jsou nedostatečné a uváděné terapeutické referenční rozmezí platí pouze pro primární indikaci. Stanovují se údolní celkové koncentrace psychofarmak po dosažení ustáleného stavu, tzn. za 4–5 biologických poločasů od zahájení terapie nebo po změně dávkování, a to ideálně jednou za 3–6 měsíců při udržovací terapii, aby se zabránilo relapsům a opakovaným hospitalizacím. Četnější analýzy jsou vhodné při podezření na non-compliance pacienta nebo v případě změny současně užívané medikace nebo kouření, které mohou ovlivňovat farmakokinetiku léčiv. Odběr je možné indikovat také kdykoliv po užití přípravku, jestliže se objeví neočekávané vedlejší účinky nebo známky toxicity. Někdy je žádoucí provést sérii měření ve vhodných časových intervalech k objasnění, zda je neočekávaná koncentrace výsledkem špatné compliance pacienta, snížené biologické dostupnosti nebo abnormálně rychlé eliminace (26). Referenční rozmezí nejčastěji monitorovaných psychofarmak jsou uvedena v tabulce 3.

## Kardiovaskulární léčiva

### Digoxin

Digoxin je srdeční glykosid indikovaný k léčbě chronického srdečního selhání a/nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. Je vylučován ledvinami a jeho biologický poločas se v případě nezměněné renální funkce pohybuje kolem 40 hodin. Pro svou úzkou terapeutickou šíři, změnu farmakokinetiky při snížené funkci ledvin a úbytku kosterního svalstva i pro riziko lékových interakcí se také zde k optimalizaci dávkování využívá TDM. Přestože je digoxin k léčbě chronického srdečního selhání používán již déle než 200 let, dostatečný průkaz jeho účinnosti byl proveden až ve studii DIG (27). Počáteční závěry této studie prokázaly významný pozitivní vliv na kvalitu života, avšak bez snížení rizika mortality. O šest let později byly Rathorem et al. (28) uveřejněny výsledky post-hoc analýzy studie DIG, ve které byli pacienti rozděleni do tří skupin v závislosti na dosažené koncentraci digoxinu: 0,5–0,8 µg/l, 0,9–1,1 µg/l a ≥ 1,2 µg/l. Nejnížší dosažené koncentrace (0,5–0,8 µg/l) zvyšovaly kvalitu života a současně snižovaly mortalitu, naopak koncentrace ≥ 1,2 µg/l vedly k signifikantnímu zvýšení kardiovaskulární i celkové mortality. Další re-analýza provedená

**Tab. 2.** Referenční rozmezí vybraných antiepileptik (22–24)

| antiepileptikum                     | referenční rozmezí                                               |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| brivaracetam                        | 0,2–2,0 mg/l                                                     |
| etosuximid                          | 40–100 mg/l                                                      |
| eslikarbazepin                      | 3–35 mg/l                                                        |
| fenobarbital                        | 10–40 mg/l                                                       |
| fenytoin                            | 10–20 mg/l                                                       |
| gabapentin                          | 2–20 mg/l                                                        |
| karbamazepin<br>karbamazepin-epoxid | 4–9 mg/l<br>v součtu s karbamazepinem < 12 mg/l                  |
| klobazam<br>N-desmetylklobazam      | 0,03–0,3 mg/l<br>0,3–3,0 mg/l                                    |
| klonazepam                          | 0,02–0,07 mg/l                                                   |
| kyselina valproová                  | 50–100 mg/l                                                      |
| lakosamid                           | 5–20 mg/l                                                        |
| lamotrigin                          | 2,5–15 mg/l                                                      |
| levetiracetam                       | 12–46 mg/l                                                       |
| perampanel                          | 0,18–0,98 mg/l                                                   |
| pregabalin                          | 2–8 mg/l                                                         |
| primidon                            | 5–10 mg/l                                                        |
| rufinamid                           | 4–31 mg/l                                                        |
| stiripentol                         | 4–22 mg/l při dg. absence<br>8–12 mg/l při dg. syndrom Dravetové |
| sultiam                             | 2–10 mg/l dospělí, 1–3 mg/l děti                                 |
| tiagabin                            | 0,02–0,2 mg/l                                                    |
| topiramát                           | 5–20 mg/l                                                        |
| vigabatrin                          | 0,8–36 mg/l                                                      |
| zonisamid                           | 10–40 mg/l                                                       |



autory Ahmed et al. (29) demonstrovala, že digoxin v rozmezí 0,5–0,9 µg/l významně snižuje 1- roční mortalitu a nutnost hospitalizace u pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou současně léčeni ACE inhibitory a diuretiky. Z tohoto důvodu došlo při této indikaci ke snížení terapeutického rozmezí z dříve doporučených 0,8–2,0 µg/l na 0,5–1,2 µg/l (30). V roce 2018 v post-hoc analýze studie ARISTOTLE bylo prokázáno, že také u pacientů s fibrilací síní užívajících současně digoxin je riziko úmrtí signifikantně vyšší při koncentraci > 1,2 µg/l (31). V dětské populaci není sérová koncentrace digoxinu významněji spojena s klasickými známkami toxicity a rozmezí 0,8–2,0 µg/l je považováno za přiměřené (32, 33). Digoxin se používá také k transplacentární léčbě supraventrikulárních i atriálních fetálních tachyarytmií. V tomto případě by však měla být cílová koncentrace v séru matky v průběhu těhotenství vyšší než v obecné populaci a měla by dosahovat 2,0–2,5 µg/l s kontrolou případné mateřské a fetální toxicity (34). Referenční rozmezí digoxinu je uvedeno v tabulce 1, příklad úpravy dávkování digoxinu pomocí TDM v grafu 6a a 6b.

## Amiodaron

Amiodaron patří mezi neefektivnější léčiva indikovaná k terapii srdečních arytmií, jeho širší využití je však značně komplikováno interindividuální variabilitou farmakokinetiky, závažnými nežádoucími účinky i rizikem významných lékových interakcí, a to včetně digoxinu (35). Dosud nebyl jednoznačně objasněn ani vztah mezi sérovou koncentrací amiodaronu (nebo farmakologicky aktivního metabolitu desethylamiodaronu) a klinickým efektem, nicméně v současnosti se jako vhodné jeví udržení jejich koncentrace nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l. Možností je také nastavení individuální terapeutické koncentrace u daného pacienta, při které je dosažena optimální klinická odpověď (36), viz tabulka 1.

## Antimykotika

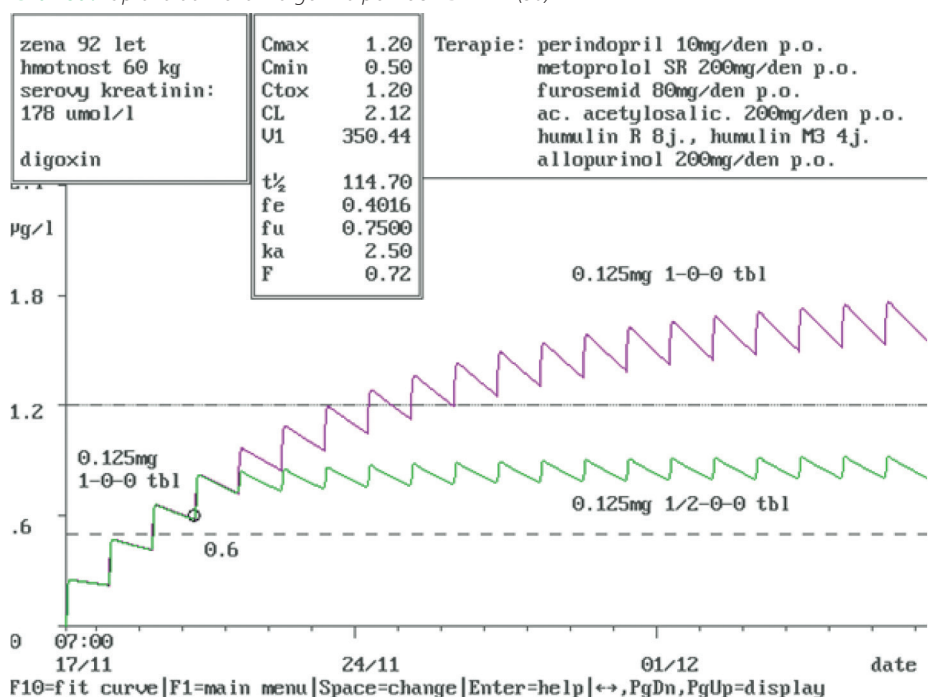
Invazivní plísňové infekce jsou spojeny s vysokým rizikem morbidity a mortality zejména u imunokompromitovaných pacientů, jako jsou kriticky nemocní s širokospektrou antibakteriální léčbou, kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy, s celkovou parenterální nutricí, HIV infekcí, hematologickými malignitami, pacienti po transplantaci kostní dřeně či orgánových transplantacích. Zásadní význam pro eradikaci těchto patogenů

**Tab. 3.** Referenční rozmezí vybraných psychofarmak (26)

| antidepresiva                      | referenční rozmezí (C <sub>min</sub> )    |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| agomelatin                         | 7–300 µg/l (za 1–2 hodiny po užití 50 mg) |
| citalopram                         | 50–110 µg/l                               |
| escitalopram                       | 15–80 µg/l                                |
| fluoxetin + norfluoxetin*          | 120–500 µg/l                              |
| mirtazapin                         | 30–80 µg/l                                |
| paroxetin                          | 20–65 µg/l                                |
| sertralin                          | 10–150 µg/l                               |
| trazodon                           | 700–1000 µg/l                             |
| venlafaxin + O-desmethylenlafaxin* | 100–400 µg/l                              |
| antipsychotika                     |                                           |
| amisulprid                         | 100–320 µg/l                              |
| aripiprazol                        | 100–350 µg/l                              |
| aripiprazol + dehydroaripiprazol*  | 150–500 µg/l                              |
| flufenazin                         | 1–10 µg/l                                 |
| flupentixol                        | 1–10 µg/l                                 |
| haloperidol                        | 1–10 µg/l                                 |
| klozapin                           | 350–600 µg/l                              |
| melperon                           | 30–100 µg/l                               |
| olanzapin                          | 20–80 µg/l                                |
| paliperidon                        | 20–60 µg/l                                |
| quetiapin                          | 100–500 µg/l                              |
| risperidon + 9- hydroxyrisperidon* | 20–60 µg/l                                |
| ziprasidon                         | 50–200 µg/l                               |
| zotepin                            | 10–150 µg/l                               |
| léčiva proti demenci               |                                           |
| donepezil                          | 50–75 µg/l                                |

\*terapeutické rozmezí platí pro součet mateřská látka + metabolit

**Graf 6a.** Úprava dávkování digoxinu pomocí TDM – 1 (30)



92letá žena byla přijata na kardiologické oddělení pro zhoršení stavu s diagnózou ICHS chron., stp. CABG, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus II. typu a hyperurikémie. K dosavadní terapii ACEI, beta-blokátoru a diuretikem byl přidán digoxin v dávce 0,125 mg/den. 3. den po nasazení byla změřena koncentrace digoxinu v séru – 0,6 µg/l. Spoužitím software MW-Pharm byla provedena farmakokinetická analýza a predikce ukázala, že při užívání nastavené dávky by se při steady-state dosáhlo koncentrace kolem 1,6 µg/l, tedy koncentrace, u které bylo popsáno zvýšené riziko mortality. Proto bylo na základě farmakokinetické modelace doporučeno podávání digoxinu v dávce 0,125 mg ½ tbl denně a na obrázku byla znázorněna predikce koncentrace mezi 0,8–0,9 µg/l. Kontrola byla doporučena za týden vzhledem k hospitalizaci.

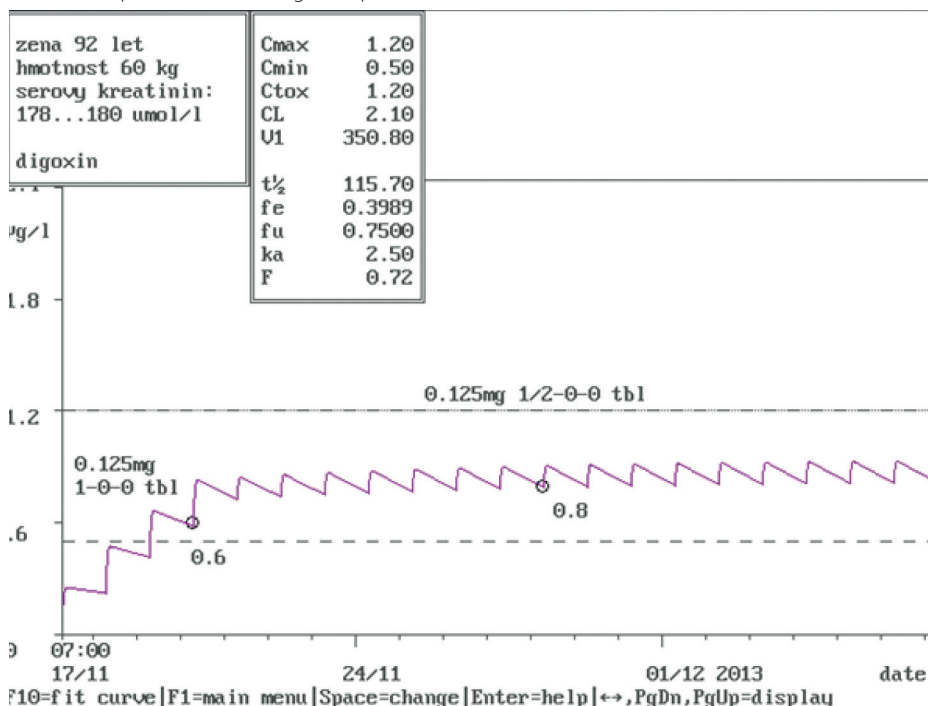


má včasná a dostatečně vysoká expozice vhodné antimykotické terapii. U většiny pacientů se však kromě základní diagnózy objevuje řada komorbidit, které mohou jednak zvýšit náchylnost k nežádoucím účinkům léčby a také ovlivnit absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci antimykotik. Tyto změny farmakokinetiky a zřejmá korelace mezi plasmatickou koncentrací a účinností (případně toxicitou) jsou důvody k aplikaci TDM také u této skupiny léčiv ke zlepšení jejich účinnosti i bezpečnosti. Monitorování je v současnosti prováděno zejména u triazolových antimykotik (itraconazol, posakonazol a vorikonazol) a to při použití jak k profylaxi, tak k terapii plísňových infekcí (37–41), tabulka 1. TDM lze uplatnit také u echinokandinů (anidulafungin, kaspofungin a mikafungin), zde je však jako farmakodynamický ukazatel třeba použít poměr  $AUC_{0-24}/MIC$  vyvolávajícího patogenu (6).

## Imunosupresiva

Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, kyselina mykofenolová, everolimus a sirolimus) jsou další skupinou léčiv doporučenou pro TDM a to jak u pacientů po orgánové transplantaci či transplantaci kostní dřeně, tak při použití v jiném než transplantologickém oboru (např. léčba psoriázy). Vyznačují se úzkým terapeutickým rozmezím, významnou inter- a intraindividuální variabilitou farmakokinetiky i farmakodynamiky a významným rizikem lékových interakcí. Poddávkování může vést k akutní rejekci transplantovaného orgánu a tvorbě donor-specifických protilátek, zatímco předávkování je spojeno se zvýšeným rizikem infekce, toxicity a malignit (42–44). Pro koncentraci imunosupresiv v plné krvi neexistují pevně stanovená terapeutická rozmezí, ta se mohou lišit podle doporučení jednotlivých transplantčních center a užívaných protokolů. Cílové koncentrace závisí na použité analytické metodě, typu transplantátu (jeho přirozené imunogenitě, či zda se jedná o kadaverózní orgán nebo štěp od žijícího dárce), souběžné imunosupresivní terapii (v důsledku farmakodynamické synergie), výskytu protilátek příjemce proti HLA antigenům dárce orgánu, časovém odstupu od samotné transplantace či zda se jedná o epizodu rejekce. Závisí také na dalších individuálních faktorech, jako je věk a aktuální zdravotní stav pacienta (např. manifestace nežádoucích účinků, probíhající akutní infekce), inter- a intraindividuální rozdíly ve farmakokine-

**Graf 6b.** Úprava dávkování digoxinu pomocí TDM – 2 (30)



Kontrolní vyšetření koncentrace digoxinu po 1týdenní změně dávky digoxinu na 0,125 mg ½-0-0 tbl při nezměněné další terapii astených ledvinových funkcí ukázalo správnou predikci. Změřená koncentrace digoxinu byla 0,8 µg/l a pacientka byla propuštěna do péče praktického lékaře s doporučením další kontroly koncentrace digoxinu dle klinického stavu, a to zejména v případě změny renálních funkcí.

tice, farmakodynamice a senzitivitě, současně podávaná přídatná medikace apod. (45, 46).

## Teofyliny

Teofyliny vykazují mírný protizánětlivý účinek, a to v nižších dávkách, než jaké jsou zapotřebí k účinné bronchodilataci. Z tohoto důvodu jsou v malých dávkách (100–250 mg/den), které bývají dobře tolerovány, doporučovány jako přídatná kontrolující antiastmatika zvláště u kuřáků, pro jejich schopnost zmírnit (kouřením navozenou) kortikorezistenci. Samotný bronchodilatační účinek teofylinů je ve srovnání s inhalačními beta2-agonisty s rychlým nástupem účinku (RABA) i inhalačními beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem (LABA) podstatně menší, přesto podávání dlouhodobě působících teofylinů u některých nemocných s obtížně léčitelným astmatem výrazně snižuje jejich morbiditu, zvláště u těch s neutrofilním typem zánětu dýchacích cest. Injekční teofyliny s krátkodobým účinkem lze použít jako úlevová (záchranná) antiastmatika. Nevýhodou teofylinů je jejich úzká terapeutická šíře, významné lékové interakce a riziko toxicity včetně srdečních arytmií a křečových projevů. Proto je i v tomto případě vhodné monitorovat terapii pomocí TDM jednak k nastavení optimální dávky pro daného pacienta a také při náhodné kontrole koncentrace teofylinů v séru objektiv-

zovat pacientovu compliance (47). Referenční rozmezí teofylinu se obvykle uvádí mezi 8–20 mg/l. Příznaky předávkování se většinou pozorují při koncentracích > 20 mg/l, mohou se však objevit i při koncentracích nižších (10–15 mg/l), přičemž při chronické intoxikaci se klinické příznaky objevují při nižších koncentracích než při akutní otravě. Citlivější k riziku intoxikace jsou pacienti starší 60 let a děti v prvních letech života. I zde platí, že i když je koncentrace teofylinu monitorována, klinik by měl upravit dávku se zřetelem ke klinickému stavu pacienta (48, 49), (tab. 1).

## Další skupiny léčiv

Hlavním cílem autorů této publikace bylo představit čtenářům – a to nejen z okruhu klinických farmakologů – praktické informace týkající se využití terapeutického monitorování léčiv v běžné rutinní klinické praxi. Metoda TDM se však stále více začíná objevovat i u dalších skupin, jako jsou antivirotika, protinádorová terapie (např. tyrosinkinázové inhibitory), biologická terapie používaná u chronických střevních zánětů, roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy či psoriázy, nebo další kardiovaskulární léčiva (nově antihypertenziva). V těchto případech umožňuje moderní vysoce vespělá laboratorní technika stanovení přesných koncentrací v biologickém materiálu, avšak zjištění vztahu ke klinickému účinku (případně nežadou-

cím účinkům) a nastavení referenčních rozmezí je často teprve úkolem do budoucnosti.

## Závěr

Terapeutické monitorování léčiv bývá označováno jako „klíč“ personalizované farmakoterapie řady onemocnění. Jedná se o specifickou

metodu oboru klinická farmakologie, jejímž základním předpokladem je existence užšího vztahu mezi farmakologickým účinkem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho dávkou. Správně provedené TDM pomůže pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi následované erudovanou interpretací klinickým farmakolo-

gem (případně farmaceutem) a zpětnou vazbou s indikujícím klinikem nastavit optimální dávku léčiva u konkrétního pacienta, což umožní racionalizaci farmakoterapie s minimalizací rizika výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidit, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života pacienta.

## LITERATURA

1. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(1): 25–32.
2. Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. *Čas Lék čes* 2010; 149: 482–487.
3. Dave V, Yadav RB, Yadav S, Sharma S, Sahu RK, Ajayi AF. A critique of computer simulation software's used in pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis. *Curr Clin Pharmacol* 2018; 13(4): 216–235.
4. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiolog Rev Int Med* 2015; 17(1): 57–64.
5. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování amikacinu a gentamicinu v rutinní klinické praxi. *Vnitř Lék* 2015; 61(1): 33–41.
6. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Intensive Care Med* 2020; 1–27.
7. Suchánková H, Matušková Z, Vanduchová A. Terapeutické monitorování beta-laktamových antibiotik. *Klin mikrobiol inf Lék* 2017; 23(1): 4–9.
8. Ben Romdhane H, Ben Fredj N, Chaabane A, et al. Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. *Nephrol Ther* 2019; 15(2): 110–114.
9. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 1047–1061.
10. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J* 2011; 41(6): 441–449.
11. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93–99.
12. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. *Drug Saf* 2013; 36(4): 217–230.
13. Alqahtani S, Alhumoud A, Abushomi H, Alsultan A, Balkhi B. Appropriate therapeutic drug monitoring of antibiotics contributed to lower nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2020 Feb; 58(2): 82–88.
14. Thomson AH, Staat CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(5): 1050–1057.
15. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 925–942.
16. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49(3): 325–327.
17. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52(3): 285–292.
18. Helgason KO, Thomson AH, Ferguson C. A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6): 1398–1399.
19. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Identifying „at-risk“ patients for sub-optimal beta-lactam exposure in critically ill patients with severe infections. *Crit Care* 2017; 21: 21(1): 283.
20. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58(8): 1072–1083.
21. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(7): 677–688.
22. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* 2018; 40(5): 526–548.
23. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
24. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 16–22.
25. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 271–280.
26. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1–02): 9–62.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
28. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–878.
29. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol* 2009; 103(1): 82–87.
30. Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie digoxinem. *Vnitř Lék* 2015; 61(5): 406–409.
31. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 13; 71(10): 1063–1074.
32. Moffett BS, Garner A, Zapata T, Orcutt J, Niu M, Lopez KN. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. *Cardiol Young* 2016; 26: 498–493.
33. Park M. Congestive heart failure. In: Park MK, (ed) *Pediatric Cardiology for Practitioners*, (4<sup>th</sup> ed) St Louis: Mosby; 2002: 403–406.
34. Gabarin N, Jaeggi ET, Spears DA, Sermer M, Silversides CK, Bhagra CJ. Concurrent maternal and fetal tachyarrhythmia in pregnancy. *Obstet Med* 2017; 10(4): 195–197.
35. Grundmann M, Koristkova B, Brozmanova H, Kacirova I, Komzakova I. The interaction between digoxin and amiodarone during routine TDM. *Ther Drug Monit* 2005; 27(2): 219–220.
36. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017 Jun; 161(2): 134–143.
37. Bellmann R, Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017 Dec; 45(6): 737–779.
38. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: i12–i18.
39. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018 May; 24 Suppl 1: e1–e38.
40. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST). EUCAST technical note on *Aspergillus* and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E248–250.
41. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, et al. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Sep 11; 16(1): 60.
42. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29: 78–84.
43. Snanoudj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noel LH, Legendre C. Nephrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine: présentation, problèmes diagnostiques et facteurs de risques (Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: presentation, diagnostic problems and risk factors). *Nephrol Ther* 2009; 5(Suppl 6): S365–370.
44. del Mar Fernandez De Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(2): 115–135.
45. Vikický O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2010; 24(2): 98–102.
46. Konsenzus IKEM; [https://www2.ikem.cz/plm\\_lp/HVEZ-DAADCG.htm](https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZ-DAADCG.htm); 6. 2. 2020.
47. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. *Semily: GEUM*; 2015.
48. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>; 4. 2. 2020.
49. Cooney L, Hawcutt D, Sinha I. The Evidence for Intravenous Theophylline Levels between 10–20 mg/L in Children Suffering an Acute Exacerbation of Asthma: A Systematic Review. *PLoS One* 2016 Apr 20; 11(4): e0153877.

# Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků

**Hana Brozmanová**

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Významnou součástí terapeutického monitorování léků jsou laboratorní metody, používané na stanovení koncentrace léčivých látek v plné krvi séru, plasmě, příp. dalších biologických matricích. V článku je uveden přehled rutinních analytických metod a postupně se zvyšující význam kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí v analytice léčivých látek.

**Klíčová slova:** imunoanalýza, kapalinová chromatografie, hmotnostní detekce, validace.

## Laboratory methods in therapeutic drug monitoring

An important part of therapeutic drug monitoring are laboratory methods used to determine the concentration of drugs in the whole blood of serum, plasma, or other biological matrices. The article provides an overview of routine analytical methods and the gradually increasing importance of liquid chromatography with mass detection in the analysis of drugs.

**Key words:** immunoassay, liquid chromatography, mass detection, validation.

## Úvod

Terapeutické monitorování léků (TDM) je součástí personalizované medicíny a využívá se v případě léčivých látek, které mají úzký vztah mezi koncentrací a účinkem, když je účinek léku obtížně klinicky měřitelný, dále u léků s nelineární kinetikou a také v případech, když má lék úzkou terapeutickou šíří. TDM zahrnuje stanovení koncentrace daného léčiva v krvi, popř. v séru nebo plasmě (mateřském mléku nebo slinách), případnou úpravu dávkovacího schématu často s využitím farmakokinetické analýzy, která zajistí dosažení optimální terapeutické koncentrace léčiva s minimálním výskytem jeho nežádoucích účinků.

Protože koncentrace léčivé látky se mění v průběhu každého dávkovacího intervalu, musíme znát jednak způsob a dobu podání léku a také dobu odběru krve. Standardně se krev odebírá před aplikací další dávky a stanoví se tak nejnižší, údolní koncentrace léčiva. Pokud chceme stanovit nejvyšší dosaženou koncentraci,

odběry krve se provádí v závislosti na způsobu aplikace: u intravenózního podání za 30 minut po skončení infuze, u intramuskulárního podání za 1 hodinu a u perorální aplikace stanovujeme nejvyšší dosaženou koncentraci v době  $t_{max}$ , která je u každého léku jiná.

Léčivé látky se nacházejí v krvi popř. séru jednak volné a jednak vázané na plasmatické bílkoviny. Míra a způsob této vazby závisí na vlastnostech jednotlivých látek a také na klinickém stavu pacienta. Množství plasmatických bílkovin a jejich vazebné vlastnosti mohou být ovlivněny probíhající chorobou, těhotenstvím nebo interakcemi se současně podávanými léky. Nutno mít na paměti, že se měří vždy celková koncentrace daného léčiva, a že volná, to je účinná složka může být ovlivněna především u látek s vysokou vazebností (98 %) jako je např. fenytoin nebo kyselina valproová (1). V současné době se diskutuje o významu stanovení volné frakce v souvislosti s TDM beta laktamových

antibiotik, především těch, která jsou významně vázána na bílkoviny plasmy jako např. ceftriaxon. Někteří autoři doporučují stanovovat volnou frakci těchto látek rutinně za použití ultrafiltrace nebo ji určit přepočtem na základě dostupných biochemických parametrů (2). Významnou součástí TDM je i měření koncentrace metabolitů, a to především aktivních, které se na konečném účinku léčiv podílí společně s parentní látkou (1).

Metody na stanovení koncentrace léčivých látek v biologických tekutinách se vyvíjely paralelně od šedesátých let minulého století a v současnosti je můžeme rozdělit na dvě základní skupiny: 1) metody imunoanalytické a 2) metody fyzikálně-chemické (spektrofotometrie, elektromigrační metody a především chromatografické metody).

## Imunoanalytické metody

Historie imunoanalytických metod se začíná psát v roce 1959, kdy američtí vědci R. Yalowová a S. Berson poprvé popsali princip imunoanalýzy

na příkladu radioimunoanalýzy inzulinu (3). Za tento počin získali mnoho vědeckých ocenění, které se v roce 1977 završilo Nobelovou cenou pro R. Yalowovou. Vstup imunoanalytických metod umožnil poměrně jednoduchou a přesnou kvantifikaci látek, které se doposud nedaly stanovit, anebo se používaly metody velmi pracné a méně přesné. Imunoanalytické metody se postupně rozšířily za hranice endokrinologie a začaly se využívat v biochemii, imunologii a také v TDM při stanovení koncentrace léčivých látek.

Základem všech imunoanalytických metod je reakce antigenu s protilátkou, z nichž jedna složka (častěji antigen-léčivá látka) je označena tak, aby mohlo dojít k následné identifikaci volné a vázané frakce. Protilátky jsou imunoglobuliny, které vykazují specifickou vazebnou aktivitu k antigenu, proti kterému byly připraveny. Protože léčiva patří mezi nízkomolekulární látky (tzv. hapteny), mohou vyvolat imunitní reakci a tvorbu protilátek jen když jsou navázány na bílkovinný nosič. Protilátky mohou být polyklonální nebo monoklonální a jejich kvalita významně ovlivňuje specifitu a selektivitu imunoanalytických metod.

Imunoanalytické metody se v podstatě dělí na heterogenní a homogenní podle toho, zda se musí před vlastním měřením vázaná a volná frakce antigenu oddělit (heterogenní), anebo zda separace vázaného imunokomplexu není nutná a celý proces proběhne tzv. v jedné zkumavce (homogenní). Dále se dělí na kompetitivní (kdy dochází k soutěži o protilátku/antigen) a nekompetitivní s protilátkou/antigenem v nadbytku většinou navázanou na vhodný nosič. Kvantifikace dané látky je pak umožněna buď

měřením koncentrace označeného imunokomplexu, který vzniká v rovnováze mezi značeným a nezačeným antigenem nebo stanovením koncentrace volného značeného antigenu. V obou případech se jedná o nelineární závislost.

Mezi první imunoanalytické metody patřila radioimunoanalýza (Radioimmunoassay RIA), kdy se k označení antigenu/protilátky používal radionuklid, především jód 125 nebo jód 131. Později se hledal jiný způsob značení, který by méně zatěžoval životní prostředí než radioizotopy. Vznikly první enzymoimunoanalýzy (Enzymoimmunoassay EIA), které k označení antigenu nebo protilátky používaly enzymy jako je alkalická fosfatáza, křenová peroxidáza, beta-galaktozidáza, glukózo-6-fosfát dehydrogenáza apod. Mezi prvními byla heterogenní kompetitivní enzymová imunoanalýza ELISA s enzymem peroxidázou (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), kde se detekce imunokomplexu prováděla fotometricky za vzniku barevného produktu. Mezi další heterogenní imunoanalýzy patří enzymová analýza na mikročásticích (Microparticle Enzyme Immunoassay, MEIA) která používala ke značení alkalickou fosfatázu a k detekci fluorescenční methylumbelliferon.

Dále se vyvíjely především homogenní kompetitivní enzymové imunoanalýzy jako EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) s glukózo-6-fosfát dehydrogenázou, kde se spektrofotometricky v UV oblasti detekovala měnící se koncentrace NADH. Další homogenní imunoanalýzou byla v analýze léků poměrně rozšířená polarizační fluoroimunoanalýza (Polarisation Fluorescence Immunoassay FPIA) s beta galaktozidázou a s fluoresceinem. Měřila se změna

v polarizaci emitované fluorescence po vytvoření imunokomplexu (4).

K dalším významným imunoanalytickým metodám na stanovení léků patří metody luminiscenční (Luminiscence Immunoassay LIA), které mohou pracovat na principu chemiluminiscence nebo elektrochemiluminiscence. Mezi první typ patří heterogenní chemiluminiscenční imunoanalýza (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA), kde je antigen označený akridinium esterem a protilátka je vázána na paramagnetické částice v pevné fázi. Měří se kvantitativní množství světla emitovaného během oxidace peroxidu vodíku v alkalickém prostředí. Dalším typem je elektrochemiluminiscenční imunoanalýza (Electro-chemiluminescence immunoassay ECLIA). Antigen je označen rutheniovým komplexem a protilátka je obvykle vázána na mikročástice, které se zachytí na povrchu elektrody. Po vložení napětí na elektrodu dochází k emisi světla, která je úměrná koncentraci analytu (5).

V současnosti patří mezi rozšířené imunoanalytické metody takové, které využívají k detekci imunokomplexu nefelometrii nebo turbidimetrii.

Imunoanalytické metody se často používají pro rutinní stanovení koncentrace léčiv vzhledem k možnosti automatizace, rychlosti analýzy a velké průchodnosti vzorků. Soupravy činidel spolu s přístrojovou technikou (automatickými analyzátory) jsou dodávány celou řadou firem především pro nejčastěji monitorované léky, jako jsou antiepileptika první a druhé generace, digoxin, teofylin, vankomycin, aminoglykosidová antibiotika a imunosupresiva.

**Tab. 1.** Přehled metod používaných pro TDM

| látko         | Fotometrie | Fluorescence | Luminiscence | Imuno turbidimetrie | HPLC | LC-MS/MS |
|---------------|------------|--------------|--------------|---------------------|------|----------|
| digoxin       | 21         |              | 214          | 122                 |      |          |
| gentamicin    | 28         | 20           | 47           | 143                 |      |          |
| teofylin      | 19         | 15           | 47           | 104                 | 4    | 9        |
| kofoin        |            |              |              |                     | 10   | 7        |
| karbamazepin  | 28         | 15           | 78           | 106                 | 9    | 7        |
| ethosuximid   |            |              |              |                     | 44   | 19       |
| fenobarbital  | 15         | 8            | 34           | 69                  | 32   | 8        |
| fenytoin      | 18         | 12           | 45           | 71                  | 27   | 8        |
| primidon      |            |              |              |                     | 44   | 17       |
| valproát      | 98         | 20           | 89           | 89                  |      |          |
| cyklosporin A | 7          |              | 113          |                     |      | 57       |
| takrolimus    |            |              | 95           |                     |      | 61       |
| sirolimus     |            |              | 29           |                     |      | 63       |
| everolimus    | 5          |              | 9            |                     |      | 64       |

Údaje z prvního cyklu EHK RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik) pro rok 2019 CS1/19 a AK1/19. V tabulce je uveden přehled používaných metod a počty analýz pro jednotlivé léčivé látky.

Zastoupení jednotlivých firem: Fotometrie (Roche, Becman Coulter, Siemens), Fluorescence (Roche), Luminiscence (Abbot, Roche, Siemens), Imunoturbidimetrie (Abbot, Becman Coulter, Roche, Siemens), HPLC (Chromsystems, Recipe, vlastní), LC-MS/MS (Chromsystems, Recipe, vlastní)



Nevýhodou imunoanalytických metod je možný výskyt zkřížených reakcí s metabolity léčiv, což vede k falešnému navýšení jejich koncentrace. Především imunoanalytické metody s polyklonálními protilátkami byly méně specifické a interference se projevovала hlavně u léčiv s velkým množstvím metabolitů jako je např. cyklosporin A a takrolimus nebo u látek, kde došlo jen k malé změně struktury. Poprvé byla tato interference popsána u vankomycinu podávaného pacientům se sníženou funkcí ledvin, kdy docházelo k jeho kumulaci v organismu a následně přeměně vankomycinu na látku strukturálně blízkou tzv. CDP (crystalic degradation protein), který vyvolával zvýšení koncentrace vankomycinu o více než 60 % (6). Podobně se chovaly metabolity cyklosporinu A, kde docházelo až ke 100 % navýšení koncentrace cyklosporinu A (7).

Tyto poznatky vedly k rozvoji imunoanalytických metod s monoklonálními protilátkami a k jejich standardnímu testování na zkřížené reakce s metabolity i dalšími strukturálně blízkými látkami. Nově zaváděné metody byly specifitější a interference, pokud k nim docházelo, byly už podstatně menší. U cyklosporinu A byly testovány především primární metabolity a prokázalo se, že metabolit AM1 zvyšuje koncentraci cyklosporinu A o 40 % u FPIA a metabolit AM9 o 20 % u EMIT v porovnání s kapalinovou chromatografií (HPLC) (8). Na našem pracovišti jsme porovnávali cyklosporin A měřený metodou RIA s monoklonální protilátkou s metodou HPLC a našli jsme významně rozdílné hodnoty především u nejvyšších koncentrací cyklosporinu A a také u AUC (9). Poměrně vysoké nadhodnocení

koncentrace cyklosporinu A (53,7 %) a takrolimu (48,1 %) bylo zjištěno i při porovnání chemiluminiscenční metody CMIA a metody kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí LC-MS/MS (10). Podobně jsme porovnávali výsledky vankomycinu, získané metodou FPIA s monoklonální protilátkou a metodou LC-MS/MS u tří skupiny pacientů, s normální a zvýšenou koncentrací kreatininu a u pacientů na dialýze. Pouze u dialyzovaných pacientů byla metodou FPIA naměřena koncentrace vankomycinu o 13 % vyšší (11).

V tab. 1 je uveden přehled metod a počet stanovení některých léčivých látek na základě údajů z prvního cyklu EHK (Externího hodnocení kvality) RfB (Referenstinstitut für Bioanalytik) pro rok 2019 CS1/19 a AK1/19. Do systému EHK musí být zapojeny všechny akreditované laboratoře s požadovanou četností 2× ročně. Imunoanalytické metody s různým typem detekce zde stále tvoří významný podíl v rutinním TDM.

## Fyzikálně-chemické metody

### Spektrofotometrie

Spektrofotometrické metody se v analytice léčivých látek příliš nerozšířily, protože jejich použití bylo limitováno jednak časovou náročností a také častým výskytem interferencí se současně podávanými léky nebo endogenními faktory. Např. koncentrace teofylinu měřená spektrofotometricky v UV oblasti byla několikanásobně navýšena u pacientů s kotrimoxazolem jako výsledek interference s jeho složkou sulfametoxazolem, který má podobné absorpční maximum.

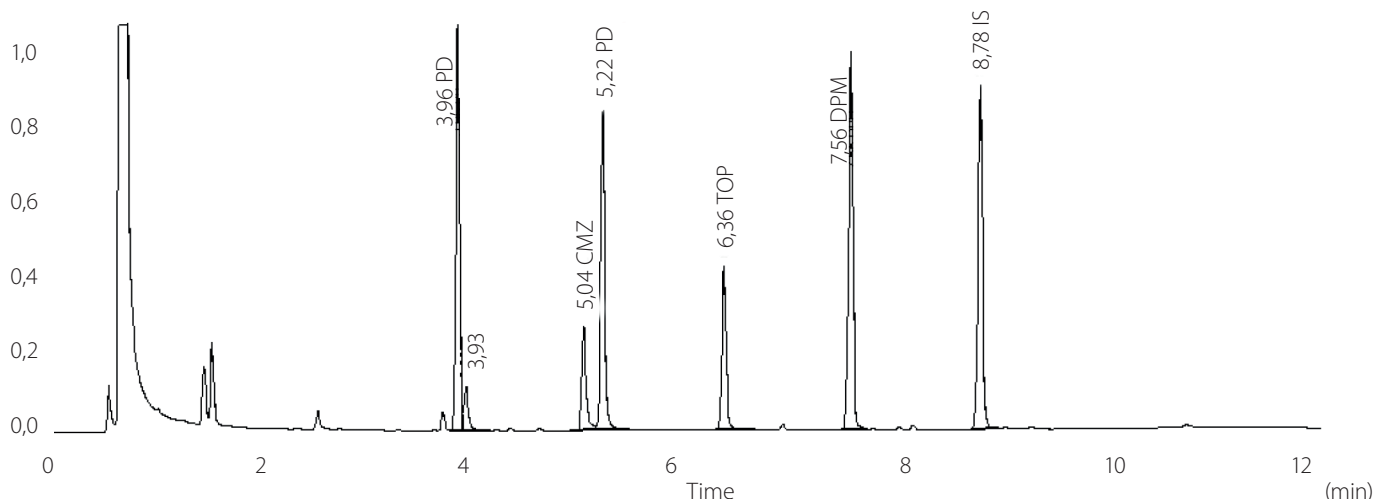
U intoxikací paracetamolem může zase zvýšená koncentrace bilirubinu interferovat při jeho stanovení a ovlivnit kvalitu výsledku. Protože na koncentraci paracetamolu závisí dávkování antidota N-acetylcysteinu, bylo použití této metody při zvýšené koncentraci bilirubinu nevhodné (12).

## Elektromigrační metody

Elektromigrační metody jsou techniky, které využívají pohyb nabitých částic v elektrickém poli a lze je použít pro detekci nízkomolekulárních i vysokomolekulárních látek. Mezi přednosti těchto metod patří vysoká separační účinnost a nízká spotřeba vzorku i chemikálií, což v konečném důsledku vede ke snížení nákladů na analýzu. Mezi elektromigrační separační metody patří kapilární elektroforéza (CE) a její módy, tj. kapilární zónová elektroforéza (CZE) a nevodná zónová elektroforéza (NACE), micelární elektrokinetická kapilární chromatografie (MEKC), a izotachoforéza (ITP). Běžné postupy přípravy vzorku před vlastní analýzou zahrnují precipitaci proteinů, extrakci na tuhé fázi (SPE) nebo extrakci z kapaliny do kapaliny. U některých stanovení lze využít i přímý nástřik vzorku.

CE využívá k dělení látek kapiláru naplněnou základním elektrolytem, který vede proud a následná separace je založena na odlišnosti elektroforetických mobilit iontů v elektrickém poli. Poloha píků určuje kvalitu a plocha nebo výška píků kvantitu analyzované látky. Jedná se o výkonnou separační techniku, která má vysoké rozlišení a podobný separační čas jako HPLC. Podobně je to u NACE, která se provádí v nevodném, především metanolovém prostředí a MEKC, kde se na

**Obr. 1.** Analýza antiepileptik metodou GLC (V)



Analýza antiepileptik plynovou chromatografií po derivatizaci trimethylfenylamonium hydroxidem s termionickou detekcí. (PB – fenobarbital, CMZ – karbamazepin, PD – primidon, TOP – topiramát, DPD – fenytoin a IS – vnitřní standard)

dělení spolupodílí detergenty např. dodecylsírán sodný. K detekci se používají UV/VIS detektory, elektrochemické a laserem indukované fluorescenční detektory a v poslední době i hmotnostní detektory (13). Citlivá vodivostní detekce se provádí u izotachofórey (ITP) založené na separaci iontů ve stejnosměrném elektrickém poli (14).

I když elektromigrační metody představují standardní analytický přístup, mají omezené rutinnímu použití. Testovaly se pro stanovení antiepileptik, benzodiazepinů, některých psychofarmak, diklofenaku a vybraných beta-blokátorů (13).

## Chromatografické metody

Chromatografické metody mají při analýze léčivých látek významné zastoupení. Jednotlivé chromatografické techniky se vyvíjely postupně a vždy ve své době představovaly významný pokrok. Na počátku to byla tenkovrstevná chromatografie (Thin Layer Chromatography, TLC) a plynová chromatografie (Gas Chromatography, GC), které dosáhly svůj vrchol ještě před rozšířením kapalinové chromatografie a v současnosti je jejich využití jen okrajové. Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) s různými typy detekce se začala rozvíjet od šedesátých let minulého století a v současnosti je to především ultraúčinná kapalinová chromatografie (UHPLC) s hmotnostní detekcí (Mass Detection, MS), která se stala zlatým standardem při analýze léčivých látek.

## Tenkovrstevná chromatografie

Tenkovrstevná chromatografie má své stálé místo v toxikologii při identifikaci léčivých látek. Po nanesení analyzované látky a standardu na start destičky pokryté stacionární fází se chromatografická destička vloží do vyvíjecí komory, která obsahuje směs rozpouštědel (mobilní fáze) a ponechá se zde tak dlouho, až rozpouštědlo dosáhne čelo destičky. Po dokonalém vysušení se jednotlivé látky detekují buď pod UV lampou nebo na základě barevné reakce s různými činidly. Hodnota RF (poměr vzdálenosti skvrny od startu a vzdálenosti čela rozpouštědel od startu) a barevná reakce jsou pro jednotlivé látky charakteristické a dokážou v mnoha případech jednoznačně identifikovat danou toxu i bez použití instrumentální techniky (15).

## Plynová chromatografie

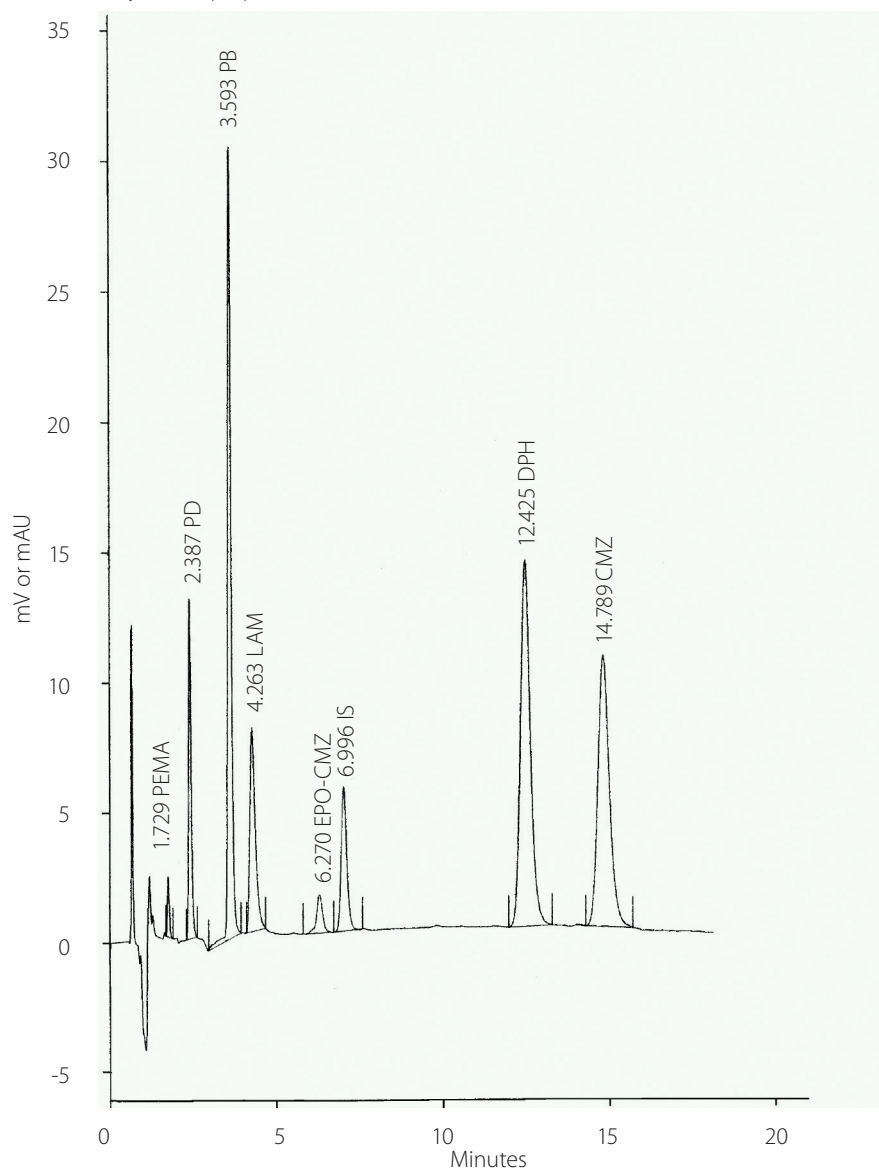
Plynová chromatografie (GC) se při analýze léčiv začala uplatňovat od 60. let minulého století

pro látky, které se daly při vysoké teplotě převést do plynného stavu, popř. tyto vlastnosti získaly chemickou reakcí tzv. derivatizací. Většinou se pracovalo v módu rozdělovací plynové chromatografie (Gas Liquid chromatography, GLC), kde k separaci jednotlivých látek dochází na základě interakcí mezi stacionární fází (tenkou vrstvou kapalné fáze navázanou na nosič) a analytem. Jako mobilní fáze se používají plyny, nejčastěji dusík, helium nebo vodík a detekce se provádí buď plamenově ionizačním detektorem (FID) nebo se používá upravená tryska s navázaným alkalickým kovem AFID nebo termionický detektor, oba se zvýšenou citlivostí na přítomnost dusíku a fosforu. Z počátku se používaly náplňové kolony, což byly skleněné nebo kovové trubice plněné stacionárními fázemi. Později to byly ka-

pilární kolony dlouhé až několik desítek metrů s tenkým filmem stacionární fáze naneseným na vnitřní straně kapilární kolony, které jsou spojené především s hmotnostními detektory.

Metoda GLC se používala hlavně pro stanovení antiepileptik první a druhé generace jako je kyselina valproová, fenytoin, fenobarbital, primidon a karbamazepin, ale dá se použít i pro topiramát, který představuje antiepileptikum třetí generace (16, 17, 18). Pracuje se s náplňovými kolonami se stacionárními fázemi na bázi polysiloxanu nejčastěji OV-17 nebo SE-30 a s dusíkem jako mobilní fází. Kyselina valproová se stanovuje přímo na fázi SP-1000. U ostatních antiepileptik, která jsou tepelně nestálá, se prováděla on column derivatizace za vzniku metylderivátů a jako derivatizační činidlo se používal tetramethylamonium hydroxid nebo

**Obr. 2.** Analýza antiepileptik metodou HPLC s UV/VIS detekcí



Analýza antiepileptik metodou kapalinové chromatografie s UV/VIS detekcí (PD – primidon, PB – fenobarbital, LAM – lamotrigin, IS – vnitřní standard, DPH – fenytoin, CMZ – karbamazepin a dva aktivní metabolity PEMA – phenethylmalonamid a EPO-CMZ-epoxy-karbamazepin)

trimethylphenylamonium hydroxid. V praxi to probíhalo tak, že po extrakci léčiva do organického rozpouštědla, nejčastěji éteru se éter odpařil, k odparce se přidal roztok derivatizačního činidla a vzorek se aplikoval na kolonu. Reakce pak proběhla přímo při nástřiku za vysoké teploty (16). Na obr. 1 je uveden příklad analýzy antiepileptik.

V současnosti se plynová chromatografie s hmotnostní detekcí používá především při toxikologické analýze. Po nástřiku extraktů z biologického materiálu na kapilární kolonu a následnou separaci se hmotnostní spektra jednotlivých látek porovnávají s knihovny spekter léčivých látek a dokážou poměrně průkazně identifikovat neznámé léčivo.

## Vysokoučinná kapalinová chromatografie

Vysokoučinná kapalinová chromatografie (HPLC) je v současnosti nejrozšířenější chromatografickou metodou. Je to separační technika, která využívá kontinuální opakování rovnovážné distribuce mezi pevnou (stacionární) a kapalnou (mobilní) fází. Mezi základní instrumentální vybavení patří vysokotlaká pumpa se zásobníky na mobilní fázi, dávkovací zařízení spojené většinou s automatickým dávkováním vzorků (autosampler), kolona, detektor a zařízení na záznam a zpracování signálu (chromatografický software a počítač). Pumpy mohou pracovat v izokratickém (stejně složení mobilní fáze) nebo gradientovém módu, kdy dochází v průběhu každé analýzy ke změně složení mobilní fáze ve prospěch organické složky a tím k urychlení separace složitějších směsí látek. Kolony představují kovové trubice nejčastěji o délce mezi 5–25 cm a vnitřním průměru 1, 2, 1, 3, 4, 6 mm, které jsou plněné sorbenty s velikostí částic 1,7, 2,6, 3, 5, a 7 µm. Na zpracování signálu v eluátu z chromatografické kolony se mohou použít různé typy detekce, podmínkou je, že musí poskytovat odezvu úměrnou koncentraci přítomných látek. Nejčastěji se používají spektrofotometrické UV/VIS detektory, které pracují v oblasti ultrafialového a viditelného spektra (200–600 nm) a hmotnostní detektory na principu trojitěho kvadrupólu. Detektory fluorimetrické nebo elektrochemické se v analýze léků využívají jen okrajově.

Nejprve se v kapalinové chromatografii používaly metody s polárními stacionárními fázemi představované silikagelem a nepolárními mobilními fázemi jako je pentan, hexan, chloroform apod. Tento typ se při analýze léčivých látek příliš neprosadil

a k významnějšímu použití došlo až s rozvojem techniky nepolární stacionární fáze tzv. reverzní fáze, kdy se na hydroxylové skupiny silikagelu navázaly uhlovodíkové řetězce C8 (oktyl) nebo C18 (oktadecyl), popř. fenyl nebo skupiny CN a NH<sub>2</sub>, které změnily významně jeho vlastnosti. Zbývající volné OH skupiny, kde už vazba nebyla ze sférických důvodů možná, byly často ještě upraveny např. trimethylmonochlorsilanem tak, aby se zabránilo chvostování separovaných látek. Jako mobilní fáze se pak používá voda, popř. pufr, acetonitril, metanol, tetrahydrofuran a jejich kombinace. Pro zlepšení a zrychlení separace se do mobilních fází přidávají v nízké koncentraci modifikátory jako je triethylamin, octan amonný, mravenčan amonný nebo se upravuje pH (19).

Běžné úpravy biologických vzorků (sérum, plasy, popř. plné krve) před vlastní analýzou zahrnují precipitaci proteinů (PPT) acetonitrem a metanolem, extrakci na tuhé fázi (SPE) nebo extrakci z kapaliny do kapaliny (LLE) za použití organických rozpouštědel jako je éter, chloroform, dichlórmetan a toluen. Po extrakci se organické rozpouštědlo odstraní, odparek se rozpustí ve vodě nebo mobilní fázi a nastříkuje se na kolonu. Protože u většiny extrakčních metod dochází ke ztrátám analyzované látky (extrakční výtěžek bývá ideálně 80–95 %, ale i méně) používají se tzv. vnitřní standardy (internal standard, IS). Jsou to látky strukturálně blízké stanovovaným léčivům s podobnými vlastnostmi, které se přidávají ke vzorku před extrakcí a jsou podrobeny stejným postupům jako stanovovaná látka. U HPLC s UV/VIS detekcí musí být jejich retenční čas odlišný v porovnání s analyzovanými léčivy, u kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS/MS) se jako vnitřní standardy často používají stejná léčiva jen izotopově značená např. deuteriem (meropenem a meropenem d6) a jejich retenční čas je totožný. (19, 20)

HPLC s UV/VIS detekcí se používá při analýze léčivých látek ve všech farmakologických skupinách. Jsou to např. antiepileptika včetně farmakologicky aktivních metabolitů, teofylin, kofein, methotrexat, amiodaron a desethyl- amiodaron, benzodiazepiny apod. (21, 22, 23, 24, 25). Příklad analýzy antiepileptik je uveden na obr. 2.

## Kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí

Kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí je založena na separaci a stanovení látek na základě poměru jejich hmotnosti a náboje (m/z).

Každý hmotnostní spektrometr se skládá ze tří základních částí - iontového zdroje, analyzátoru a detektoru. V iontovém zdroji dochází k ionizaci molekul za vzniku pozitivně nebo negativně nabitých iontů. Nejpoužívanějšími iontovými zdroji je elektrosprej (ESI) a chemické ionizace (APCI). V analyzátoru dochází k separaci iontů ve vakuu na základě poměru jejich hmotnosti a náboje a do detektoru jsou propouštěny jen ty, která mají odpovídající hodnotu m/z daného skenovacího režimu. V detektoru se měří změna signálu např. měřením změny elektrického proudu. Při analýze léčiv se nejčastěji používají trojitě kvadrupóly (tandemová hmotnostní spektrometrie, (MS/MS), které jsou vysoce citlivé a specifické. Tyto přístroje jsou složeny ze dvou kvadrupólů, které pracují jako hmotnostní analyzátoři. Třetí kvadrupól uložený mezi nimi slouží jako kolizní cela, kde za přítomnosti inertního plynu, nejčastěji argonu dochází k fragmentaci stanovované látky. Každá látka je pak charakterizována prekurzorovým (parentním) iontem a specifickými produktovými (dceřinými) ionty a na základě těchto údajů pak může být velmi přesně a specificky kvantifikována. Vzhledem k tomuto způsobu kvantifikace nemusí být jednotlivé látky na rozdíl od HPLC s UV/VIS detekcí zcela separovány, což urychluje analýzu složitějších směsí (26). Nutno ale mít na paměti, že pokud tato léčiva existují v organismu nejen volná ale i ve formě glukuronidů (např. kyselina mykofenolová) nebo sulfátů (např. cyklosporin A) musí se obě složky chromatograficky oddělit, jinak by došlo k falešnému navýšení koncentrace měřeného léčiva (27). Příklad analýzy kyseliny mykofenolové je uveden na obr. 3.

Hmotnostní průletové spektrometrie (Time of Flight, TOF) s vysokým rozlišením se ve spojení s kapalinovou chromatografií používají v toxikologii a v metabolomice při studiu metabolitů léčivých látek (26).

K úpravě vzorků krve, séra nebo plazmy se u hmotnostní detekce nejčastěji používá precipitace metanolem nebo acetonitrem, popř. jejich kombinace a také se přidává síran zinečnatý nebo jiná aditiva pro zvýšení účinnosti (28). Protože precipitace úplně neodstraní příměsi doprovodných složek přítomných v biologických vzorcích jako jsou endogenní fosfolipidy nebo aditiva heparin a EDTA, musí se tyto extrakty testovat na tzv. maticový efekt (29, 30). Ten se zjistí porovnáním plochy píku stanovované látky bez a po přidání

extraktu matrice (séra popř. krve) a rozdíl by neměl být vyšší než  $\pm 15\%$ . V opačném případě by mohlo dojít k významnému ovlivnění výsledku analýzy. Matricový efekt se dá snížit několika způsoby: používat co nejmenšího množství aditiv přítomných v odběrových systémech (pokud je to možné pracovat se vzorky séra), používat izotopově značené vnitřní standardy, které eluují ve stejném retenčním čase jako analyzovaná látka a pracovat v nízkých koncentracích, kde jsou matricové efekty významně nižší (31).

Metoda LC-MS/MS se používá při stanovení léčivých látek a jejich aktivních metabolitů ze všech farmakologických skupin. Jsou to především antiepileptika, psychofarmaka, imunosupresiva, antihypertenziva, antimykotika, antivirotika a antibiotika (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 20). Hmotností detekce umožnila přímo stanovovat i takové látky, které ve své molekule nemají chromofory, což jsou skupiny atomů, které umožňují absorpci světla. Tyto látky se při měření metodou HPLC s UV/VIS detekcí musely nejprve převést na barevné produkty chemickou reakcí tzv. derivatizací, což bylo časově náročné a nevhodné pro rutinní použití (40). Mezi takové látky patří např. topiramát, gabapentin a vigabatrin ze skupiny antiepileptik a celá skupina aminoglykosidových antibiotik, jako je amikacin, gentamicin a tobramycin, pro které se dříve výlučně používaly imunoanalytické metody. Ty se většinou vyvíjely v době, kdy se aminoglykosidová antibiotika podávala 3x denně v nižších dávkách s dosažením nižších vrcholových koncentrací, než je tomu u současného podávání jednou denně. Tato skutečnost často vede k vysokým píkovým koncentracím antibiotik, které se nacházejí nad rozsahem kalibračních křivek komerčních imunoanalytických metod, a proto se musí tyto vzorky často ředit a měření opakovat. LC-MS/MS má výhodu v nastavení optimálních podmínek analýzy např. rozsahu kalibračních křivek a umožňuje celkově nižší náklady na analýzu při zachování podobné průchodnosti vzorků (41).

## Validace chromatografických metod

Chromatografické metody se většinou vyvíjejí individuálně pro jednu nebo více léčivých látek z dané farmakologické skupiny vždy na základě požadavků z klinických pracovišť.

Označují se jako „home made“ metody a musí se před zavedením do rutinní praxe validovat podle FDA (Food and drug administration) kritérií. Mezi požadované validační parametry patří linearita, opakovatelnost, mezilehlá preciznost, kvantifikační a detekční limit. Opakovatelnost a mezilehlá preciznost se stanoví na základě měření 10 vzorků připravených nejméně ze tří různých koncentračních hladin a měřených buď během jednoho dne (opakovatelnost) nebo v průběhu několika následujících dnů (mezilehlá preciznost). Variační koeficienty (VK) musí být do  $\pm 15\%$  a jednotlivé koncentrace látek se musí pohybovat mezi 85–115 % nominální hodnoty. Pracovní rozsah měření je dán lineární závislostí mezi nejnižším a nejvyšším bodem kalibrační křivky. Kvantifikační limit je nejnižší koncentrace (obvykle nejnižší bod kalibrační křivky), která se dá měřit s akceptovatelnou chybou s VK do  $\pm 20\%$  a koncentrací mezi 80–120 % nominální hodnoty. Kvantifikační limit a detekční limit se dají odečíst i z chromatografického záznamu porovnáním s rozkmitem nulové linie jako 10S (kvantifikační limit) a 3S (detekční limit). Součástí validace je testování selektivity a robustnosti chromatografických podmínek a u metod s hmotnostní detekcí se testují matricové efekty vždy cíleně pro

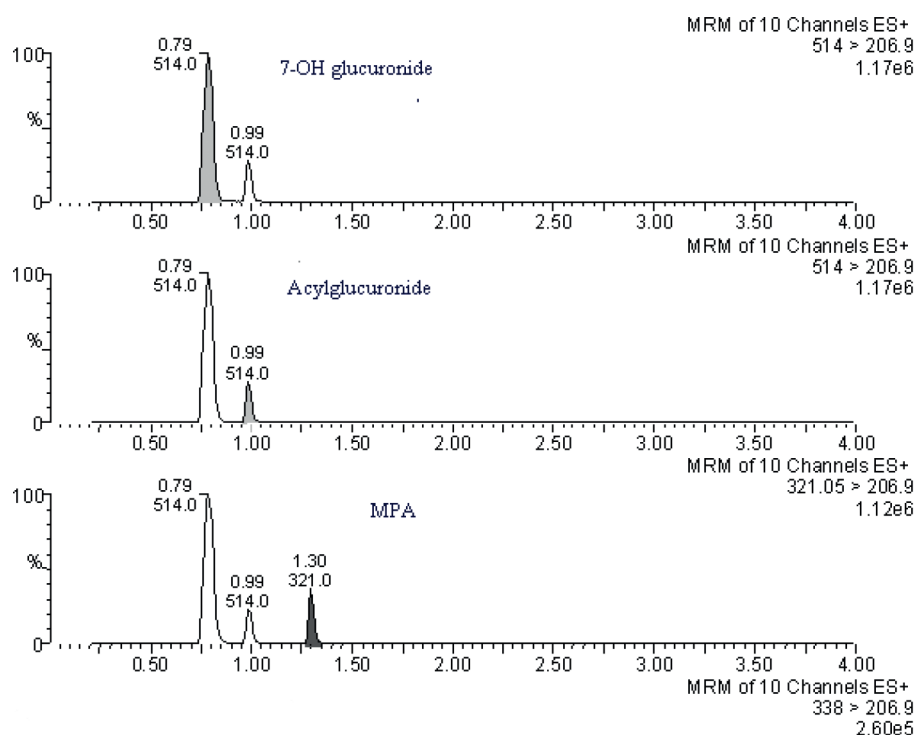
daný typ matrice jako je sérum, plasma, likvor nebo např. mateřské mléko. V rámci validace se zjišťuje stabilita jednotlivých analytů a tyto poznatky se využívají při transportu vzorků a během celé preanalytické fáze (42, 43).

HPLC i LC-MS/MS metody jsou v současnosti dostupné i ve formě komerčně dodávaných diagnostických souprav, které osahují vše potřebné k provedení analýzy, jako jsou kolony, standardy, mobilní fáze a pracovní postupy. Pracoviště musí být vybavena pouze vhodnou instrumentální technikou. Takovéto metody, podobně jako ostatní komerčně dostupné metody jsou plně validovány výrobcem a jejich diagnostické soupravy bývají označeny značkou CE.

## Závěr

Z celé škály analytických metod se v TDM nejčastěji používají metody imunoanalytické a metody kapalinové chromatografie s UV/VIS detekcí nebo s hmotnostní detekcí, která se stala zlatým standardem při analýze léčivých látek. Imunoanalytické metody se používají především pro TDM dále monitorovaných látek jako je digoxin, aminoglykosidová antibiotika, vankomycin, teofylin a antiepileptika první a druhé generace. U antiepileptik se poprvé začaly používat chromatografické metody, které

**Obr. 3.** Analýza kyseliny mykofenolové a jejich metabolitů metodou LC-MS/MS



Chromatogram kyseliny mykofenolové a jejich dvou metabolitů metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí. 7-OH glukuronid (RT 0,79), acylglukuronid (RT 0,99), MPA – kyselina mykofenolová (RT 1,30)



umožnily stanovit více látek různých generací i farmakologicky aktivních metabolitů v jedné analýze. Pro analýzu imunosupresiv, především cyklosporinu A a takrolimu bylo vyvinuto množství imunoanalytických metod od RIA, EMIT, FPIA a CMLA, ale žádná z těchto metod nedokázala

úplně eliminovat možnost zkřížených reakcí s metabolity a tím nadhodnocení parentní látky. Proto dochází k jejich postupnému nahrazování metodami chromatografickými. U sirolimu a everolimu, které se jako imunosupresiva začaly používat později, už nabídka imunoanalýz ne-

byla tak široká, a proto se především používají metody LC-MS/MS. Tyto metody se využívají i pro všechny další farmakologické skupiny, které se začaly monitorovat později, jako jsou psychofarmaka, beta-laktamová antibiotika, antivirotika, antihypertenziva a antimykotika.

## LITERATURA

- Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. Čas Lék Čes 2010; 149: 482–487.
- Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein binding of  $\beta$ -lactame antibiotics in critically ill patients: Can we successfully predict unbound concentration? Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 6165–6170.
- Yalow RS, Berson SA. Assay of Plasma Insulin in Human Subjects by Immunological Methods. Nature 1959; 184: 1648–1649.
- Doležalová V, a kol. Laboratorní technika v klinické biochemii a toxikologii. Učební text IDVPZ Brno 1995 ISBN 80-7013-198-5.
- Štern P. Pokroky v imunoanalýzách s luminiscenční elektrochemickou detekcí. Klin Biochem Metab 2016; 24(45): 120–126.
- Najjar TA, Al-Dhuhailie AA, Tekle A. Comparison of high-performance liquid chromatography with fluorescence polarization immunoassay for the analysis of vancomycin in patients with chronic renal failure. J Chromatogr B 1995; 672: 295–299.
- Safarčík K, Brozmanová H, Bartoš V, Jegorov A, Grundmann M. Evaluation and comparison of therapeutic monitoring of whole-blood levels of cyclosporin A and its metabolites in renal transplantation by HPLC and RIA methods. Clin Chim Acta 2001; 310: 165–171.
- Soldin SJ, Steele BW, Witte DL, Wang E, Elin RJ. Lack of specificity of cyclosporine immunoassays. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 19–22.
- Grundmann M, Peřinová I, Brozmanová H, Kořistková B, Šafarčík K. Significant discrepancy in cyclosporin A post-dose concentrations when analyzed with specific RIA and HPLC method. Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48: 87–92.
- Mei S, Wang J, Chen D, et al. Simultaneous determination of cyclosporine and tacrolimus in human whole blood by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and comparison with a chemiluminescence micro-particle immunoassay. J Chromatogr B 2018; 1087–1088: 36–42.
- Brozmanová H, Kacířová I, Uřinová R, Šišťík P, Grundmann M. New liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for routine TDM of vancomycin in patients with both normal and impaired renal function and comparison with results of polarization fluorimetric assay in light of varying creatinine concentrations. Clin. Chim. Acta 2017; 469: 136–143.
- Wiener K. A review of methods for plasma paracetamol estimation. Ann Clin Biochem 1978; 15: 187–196.
- Pavlíková L, Brozmanová H, Kvasnička F, Grundmann M. Terapeutické monitorování léků pomocí elektromigračních metod. Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 79–83.
- Budáková L, Brozmanová H, Kvasnička F, Grundmann M. Stanovení kyseliny valproové pomocí on-line spojení izotachoforézy a kapilární zónové elektroforézy s vodivostní detekcí. Čes slov Farm 2007; 56: 249–253.
- Večerková J. Postupy zachytu a identifikace léčiv a jejich metabolitů v biologickém materiálu pomocí chromatografie na tenkých vrstvách. Státní pedagogické nakladatelství Praha, 1983.
- Dudley KH, Bius DL, Kraus BL, Boyles LW. Gas Chromatographic on-column methylation technique for the simultaneous determination of antiepileptic drugs in blood. Epilepsia 1977; 18(2): 259–286.
- Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H, Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159(4): 569–575.
- Malakova J, Brozmanova H, Vorisek V, Prochazkova V, Palicka V. A capillary GC method using nitrogen phosphorus detection for determination of topiramate in patients with epilepsy. Chromatographia 2007; 66: 363–367.
- Novakova L, Douša M, a kol. Moderní HPLC separace v teorii a praxi I, Praha 2013 ISBN 978–80.260.42443-3.
- Rigo-Bonnin R, Ribera A, Arbiol-Roca, et al. Development and validation of a measurement procedure based on ultra-high performance chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous measurement of  $\beta$ -lactam antibiotic concentration in human plasma. Clin Chim Acta 2017; 468: 215–224.
- Budakova L, Brozmanova H, Grundmann M, Fischer J. Simultaneous determination of antiepileptic drugs and their two active metabolites by HPLC. J Sep Sci 2008; 31(1): 1–8.
- Schreiber-Deturmeny E, Bruguerolle B. Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of caffeine and theophylline for routine drug monitoring in human plasma. J Chromatogr B: Biomed Sci Appl 1996; 677(2): 305–312.
- Albertoni F, Rask C, Eksborg S, et al. Evaluation of clinical assays for measuring high-dose methotrexate in plasma Clin Chem 1996; 42: 139–144.
- Rodrigues M, Alves G, Rocha M, Queiroz J, Falcão A. First liquid chromatographic method for the simultaneous determination of amiodarone and desethylamiodarone in human plasma using microextraction by packed sorbent (MEPS) as sample preparation procedure. J Chromatogr B 2013; 913–9: 90–97.
- Mercolini L, Mandrioli R, Amore M, Raggi MA. Separation and HPLC analysis of 15 benzodiazepines in human plasma. J Sep Sci 2008; 31(4): 2619–2626.
- Herbert GC, Johnstone RAW. Mass spectrometry basics. CRC Press 2003, ISBN 0–8493–1354–6.
- Streit F, Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M. Validation of a Rapid and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for free and total mycophenolic acid. Clin Chem 2004; 50(1): 152–159.
- Brozmanová H, Peřinová I, Halvová P, Grundmann M. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of cyclosporine A and its three primary metabolites AM1, AM9 and AM4N in whole blood and isolated lymphocytes in renal transplant patients. J Sep Sci 2010; 33(15): 2287–2293.
- Van Eeckhout A, Lanckmans K, Sarre S, Smolders I, Michotte Y. Validation of bioanalytical LC-MS/MS assay: evaluation of matrix effects. J Chromatogr B 2009; 877: 2198–2207.
- Chin C, Zhang ZP, Karnes HT. A study of matrix effect on an LC-MS/MS assay for olanzapine and desmethyl olanzapine. J Pharm Biomed Anal 2004; 35: 1149–1167.
- Fan Y, Peng X, Yu J, et al. An ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to quantify vancomycin in human serum by minimizing the degradation product and matrix interference. Bioanalysis 2019; 11(10): 941–955.
- Hashi S, Nakanishi H, Masuda S, Katsurama T, Yano I. Detection of 22 antiepileptic drugs by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry applicable to routine therapeutic drug monitoring. Biomed Chromatogr 2012; 26(12): 1519–1528.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44(6): 195–235.
- Uřinová R, Brozmanová H, Šišťík P, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of five antidepressants and four atypical antipsychotics and their main metabolites in human serum. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci 2012; 907(15): 101–107.
- Sistek P, Uřinová R, Brozmanova H, Kacirova I, Silhan P, Lemr K. Fast simultaneous LC/MS/MS determination of 10 active compounds in human serum for therapeutic drug monitoring in psychiatric medication. Biomed Chromatogr 2016; 30(2): 217–224.
- Pohanka A, Rosenberg S, Lindh JD, Beck O. Experiences from using LC-MS/MS for analysis of immunosuppressive drugs in a TDM service. Clin Biochem 2016; 49(13–14): 1024–1031.
- Gunderon POM, Helland A, Spigset O, Hegstad S. Quantification of 21 antihypertensive drugs in serum using UHPLC-MS/MS. J Chromatogr B 2017; 1089: 84–94.
- Xiao Y, Kang Xu Y, Pattengale P, O'Gorman M, Fu X. A rapid high-performance LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of voriconazole, posaconazole, fluconazole, and itraconazole in human serum. J Applied Lab Med 2017; 1(6): 626–636.
- Quaranta S, Woloch Ch, Paccou A, Giocanti M, Solas C, Lacarelle B. Validation of an electrospray ionization LC-MS/MS method for quantitative analysis of raltegravir, etravirine, and 9 other antiretroviral agents in human plasma samples. Ther Drug Monit 2009; 31(6): 695–702.
- Vermeij TAC, Edelbroek PM. Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of pregabalin, gabapentin and vigabatrin in human serum by precolumn derivatization with o-phthalaldehyde and fluorescence detection. J Chromatogr B 2004; 810(2): 297–230.
- Biljeveld Y, de Haan T, Toersche J, et al. A simple quantitative method analysing amikacin, gentamicin and vancomycin levels in human newborn plasma using ion-pair liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its applicability to a clinical study. J Chromatogr B 2014; 951–952: 110–118.
- US Food and drug administration Guidance for industry. Bioanalytical method validation US department of health and human services, Food and drug administration, 2001.
- Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM), 2018.

# Vliv genetických a epigenetických faktorů jako kovariátů snášenlivosti a léčebné odpovědi na olanzapin v terapii psychotických onemocnění

**Jan Juřica**

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty VFU, Brno

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Olanzapin je zástupce antipsychotik druhé generace, který je doporučován jako jedno z léčiv první volby u prvních epizod schizofrenie. Přes výrazné pokroky v léčbě psychotických poruch je dlouhodobé remise dosahováno přibližně jen u 30 % pacientů. Nejen proto se neustále hledají způsoby, jak zvýšit úspěšnost léčby a zároveň predikovat odpověď na konkrétní léčivo, s cílem tuto léčbu maximálně personalisovat a vybrat vždy takové léčivo, u něž má konkrétní pacient nejvyšší šanci dosáhnout remise. Tento článek podává přehled genetických a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu (polymorfismy biotransformačních enzymů a transportních proteinů), a dále také přehled faktorů, které mohou ovlivnit léčebné cíle (polymorfismy genů pro 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> receptory, úroveň acetylace histonů a demethylaci DNA).

**Klíčová slova:** olanzapin, genetika, epigenomika, léčebná odpověď.

## The influence of genetic and epigenetic factors as covariates of the tolerability and therapeutic response to olanzapine in the treatment of psychotic diseases

Olanzapine as one of the second-generation antipsychotics, is recommended as a first-line treatment for the first episodes of schizophrenia. Despite significant progress in the treatment of psychotic disorders, long-term remission is achieved in only 30% of patients. Due to this, there are investigated various ways to increase the success rate of the treatment and ways to predict the response of particular treatment with the aim of personalized treatment – i.e. selection of the drug with the greatest probability of remission in distinct patient. This article provides an overview of the genetic and epigenetic factors that affect pharmacokinetics of olanzapine (polymorphisms of biotransformation enzymes and transport proteins), as well as an overview of factors that affect therapeutic targets (5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> receptor polymorphisms, histone acetylation and DNA demethylation).

**Key words:** olanzapine, genetics, epigenomics, treatment outcomes.

## Úvod

Schizofrenie (SCZ) je vážná psychotická porucha, která postihuje 1 až 1,5 % populace. Antipsychotika druhé generace (APG2) jsou dnes jednoznačně první linií léčby psychotických poruch, především vzhledem k jejich vyšší účinnosti a nízkému výskytu nežádoucích účinků (1).

Nástup AP2G pomohl odstranit některé vážné nežádoucí účinky a obecně nedostatky první generace. Tyto nežádoucí účinky a intolerance léčby přitom velmi často znamenaly spontánní vysazení terapie pacientem (2). Kromě vyšší bezpečnosti, prokazují některé studie dokonce lepší účinnost AP2G, zejména olanzapinu a risperidonu

ve srovnání s klasickými neuroleptiky, zejména s ohledem na negativní symptomy (3).

Přes obrovský posun v terapii psychotických onemocnění za posledních 50 let však bohužel stále až 30 % pacientů neodpovídá na farmakoterapii (4). Mezi nejčastější příčiny neúčinnosti farmakoterapie při dosažení remise patří non-

-compliance a farmakorezistence. Většina autorit a nakonec i autoři Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology se shodují na následující definici farmakorezistence: nejméně 2 léčebných pokusech, s ekvivalentní dávkou  $\geq 600$  mg chlorpromazinu, potřebě ověřit účinné plazmatické koncentrace i na dostatečné délce terapie (nad 6 týdnů) při setrvalé střední tíži onemocnění a menším než 2 % poklesu symptomatologie měřeno mezinárodně uznávanou škálou (PANSS, BPRS, SANS, SAPS) (5).

Pro vyloučení pseudo-farmakorezistence je vhodné ověřit, zda plazmatické hladiny antipsychotik jsou v doporučeném referenčním rozmezí. Vyloučíme-li non-compliance, nejpravděpodobnějšími příčinami farmakologické rezistence jsou genetické a epigenetické faktory spolu s exogenními vlivy ovlivňujícími příslušné plazmatické hladiny léčiva.

Tento článek shrnuje nejpodstatnější genetické a epigenetické faktory, které mohou ovlivnit účinnost a bezpečnost farmakoterapie olanzapinem. Léčebná odpověď je definována ve studiích variabilně, pokles od 20 do 50 % v uznávaných škálách je klinicky hodnocen jako responze (odpověď na léčbu) (6, 7).

Olanzapin je klasickým zástupcem AP2G, patří mezi tzv. multireceptorové antagonisty (MARTA, multi-acting receptor targeted antipsychotics). Olanzapin je tedy monoaminergní antagonist s vysokou afinitou k následujícím receptorům: serotonergní 5HT<sub>2A/2C</sub>; dopaminergní D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> a D<sub>4</sub>; muskarinové M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; histaminergní H<sub>1</sub>; a adrenergní receptory  $\alpha$ . Antipsychotická aktivita olanzapinu je pravděpodobně způsobena především kombinací antagonismu na D<sub>2</sub> receptorech v mezolimbické dopaminergní dráze a 5HT<sub>2A</sub> receptorech v prefrontálním cortexu. Antagonismus muskarinových, histaminových a adrenergních receptorů se spíše podílí na nežádoucích účincích, jako jsou anticholinergní účinky, somnolence a hypotenze, metabolické nežádoucí účinky a vzestup hmotnosti (H<sub>1</sub> + 5HT<sub>2C</sub> antagonismus) (8).

Olanzapin vykazuje ve srovnání s klasickými antipsychotiky méně extrapyramidových symptomů, méně akathisie a zvýšení prolaktinu je po olanzapinu mírné, přechodné a méně závažné, resp. lépe tolerované ze strany pacienta než po haloperidolu nebo risperidonu. Na druhou stranu, mezi rizika olanzapinu patří zvýšené

riziko diabetu, dyslipidemie a přibývání na váze. Mezi AP2G má olanzapin asi nejvyšší riziko metabolického syndromu (9). Méně akutních nežádoucích účinků a dobrá účinnost je pravděpodobně i důvodem, proč zůstává po roce léčby na olanzapinu nejvíce pacientů v porovnání s haloperidolem, quetiapinem, ziprasidonem nebo amisulpridem a po dvou letech téměř dvakrát tolik ve srovnání s haloperidolem (9).

Faktorů ovlivňujících účinnost a bezpečnost olanzapinu je celá řada. U zdravých dobrovolníků (10) i pacientů (11) byl studován vliv některých genetických polymorfismů pro metabolizující enzymy, transportéry a receptory na účinnost a nežádoucí účinky olanzapinu. V řadě případů se jedná o studie sledující obecně terapeutickou odpověď na atypická antipsychotika skupiny MARTA. Tyto genové polymorfismy mohou ovlivnit jednak farmakokinetiku olanzapinu - tedy absorpci, distribuci, biotransformaci nebo exkreci a tím i hodnotu efektivních koncentrací v místě účinku. Vedle toho jsou zde i faktory, které mají úzký vztah k místu účinku - tedy faktory farmakodynamické, především genové polymorfismy receptorů, transportních proteinů a signálních drah. Samostatně stojí faktor adherence pacienta k léčbě. Jako měřítko léčebného efektu se používají především škály CGI a PANSS, v některých, především starších studiích také Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) global score, jako měřítko bezpečnosti, resp. snášenlivosti, pak samotná četnost nežádoucích účinků nebo snášenlivost hodnocená škálou UKU.

## Faktory ovlivňující farmakokinetiku olanzapinu

Již dlouho je známo, že plazmatické koncentrace souvisí s terapeutickou odpovědí (12). Není tedy překvapující, že terapeutické monitorování plazmatických hladin léčiva patří mezi základní přístupy ke zlepšení jak bezpečnosti, tak i účinnosti a v Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology z r. 2017 je pro olanzapin nejlepší evidence (Level 1: „strongly recommended“) (13).

Pro tuto skutečnost existuje řada podpůrných argumentů: je známo, že nežádoucí účinky antipsychotik korelují s obsazeností receptorů D<sub>2</sub>, která by optimálně měla být mezi 60 a 80 %. Obsazenost receptorů zase úzce souvisí s densitou receptorů a koncentrací

rací léčiva v místě účinku. Zde je dobré zmínit, že steady state koncentrace dobře korelují s koncentracemi v mozku, a to mnohem lépe, než korelují s dávkami (13).

Logicky tedy mezi genetické faktory ovlivňující účinnost a bezpečnost terapie olanzapinem patří genetické faktory ovlivňující jeho farmakokinetiku. Stejně faktory pravděpodobně ovlivňují i míru farmakorezistence. Mezi tyto faktory patří především genotyp biotransformačních enzymů a transportních proteinů. V případě olanzapinu jde především o CYP1A2 a MDR1.

Metabolický fenotyp CYP1A2 ovlivňuje plazmatické hladiny olanzapinu (14), potažmo hladiny v místě účinku (CSF). Fenotyp je výsledkem kombinace genetických vloh, epigenetických mechanismů a vlivů vnějšího prostředí. Za zásadní vstupní proměnnou tedy považujeme genotyp CYP1A2, který může být dále podstatnou měrou ovlivněn např. kouřením (15), přičemž je známo, že plazmatické hladiny mohou být u kuřáků sníženy (16). Po náhlém přerušení kouření pak dochází ke vzestupu plazmatických hladin substrátů CYP1A2, což může ovlivnit tíži a frekvenci nežádoucích účinků (17). Jak již bylo zmíněno, zásadní vstupní proměnnou je však genotyp CYP1A2, který ale může v některých případech i ovlivnit reaktivitu právě na vlivy prostředí (změněná inducibilita, diskutováno níže).

V současnosti je známo více než 40 polymorfismů CYP1A2, přičemž nejméně 7 z nich má dopad na aktivitu CYP1A2 in vivo (18). Mezi polymorfismy s klinicky důležitou změnou v aktivitě proteinu pozorovanou in vivo patří CYP1A2\*1C, CYP1A2\*1 F, CYP1A2\*1 K, CYP1A2\*3 CYP1A2\*4, CYP1A2\*6 a CYP1A2\*7. S výjimkou polymorfismu CYP1A2\*1 F jde ve všech případech o mutaci kódující syntézu proteinu se sníženou aktivitou nebo sníženou expresí proteinu. Polymorfismus CYP1A2\*1 F kóduje protein se zvýšenou inducibilitou (tedy implikující vyšší rozdíl v metabolické aktivitě při expozici induktoru, jako např. polycyklické aromatické uhlovodíky cigaretového kouře, ale i grilovaného jídla (18).

Zajímavý je nálezk, kdy nositelé alely \*1 F (-163 A>C) měli větší prodloužení QT intervalu (19).

Doposud jediná studie sledovala vliv polymorfismu CYP1A2\*1 F na účinnost terapie olanzapinem. Nositelé této alely se zdají být znevýhodněni oproti pacientům s alelami nositelů wt/wt alel (20). CYP1A2\*1D (rs35694136)

**Tab. 1.** Přehled polymorfismů a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit odpověď na léčbu olanzapinem

|                          | Polymorfismus                   |                                     | Efekt                                                                                                                        | Frekvence alely [%] *    | Ref.     |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| <b>Farmakokinetika</b>   | CYP1A2                          | *1F (rs762551)                      | ↓ pravděpodobnost odpovědi na léčbu klozapinem                                                                               | 71                       | [20]     |
|                          | CYP1A2                          | *1D (rs35694136)                    | ↑ plazmatické koncentrace olanzapinu                                                                                         | 6,8                      | [21]     |
|                          | MDR1                            | C3435T (rs1045642)                  | ↑ C, AUC olanzapinu                                                                                                          | 47                       | [36]     |
|                          |                                 | G2677T (rs2032582)                  | ↑ odpověď na léčbu olanzapinem                                                                                               | Alela C = 55, T = 1,0    | [24]     |
|                          |                                 | G2677T (rs2032582)                  | ↑ pozitivní symptomatologie (bludy) u schizofrenie                                                                           | Alela C = 55, T = 1      | [37]     |
|                          |                                 | rs10248420                          | ↓ odpověď na léčbu klozapinem                                                                                                | 16 %                     | [35]     |
|                          | UGT1A4                          | rs2011425                           | ↓ koncentrace olanzapinu v séru                                                                                              | 9,5                      | [21–23]  |
| <b>Farmakodynamika</b>   |                                 |                                     |                                                                                                                              |                          |          |
|                          | 5HT2A                           | 1438A/G (rs6311)                    | častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol                                                                            | 41                       | [46]     |
|                          |                                 | rs6313                              | kontroverzní závěry-odpověď na léčbu klozapinem, více non-respondérů                                                         | 42                       | [47, 48] |
|                          |                                 | rs6314                              | častější u non-respondérů na klozapin                                                                                        | 9,1                      | [50]     |
|                          |                                 | rs7997012                           | homozygoti AA výraznější nežádoucí účinky olanzapinu                                                                         | 59                       | [55]     |
|                          | 5HT2C                           | -759C/T (rs3813929)                 | alela T: menší vzestup hmotnosti při léčbě antipsychotiky, zejména olanzapinem                                               | Alela G ≤ 0,01; T = 16,9 | [57]     |
|                          |                                 | -697C (rs518147)                    | menší vzestup hmotnosti při léčbě olanzapinem                                                                                | 67                       | [60]     |
|                          | BDNF                            | Val/Val (rs6265)                    | častější zlepšení klinických příznaků při léčbě olanzapinem                                                                  | 19                       | [40, 41] |
|                          |                                 | Val66Met-rs1519480                  | vzestup hmotnosti po terapii antipsychotiky                                                                                  | 69                       | [42]     |
|                          | DR3                             | rs6280                              | nekonzistentní klinické nálezy, lepší odpověď na léčbu antipsychotiky u heterozygotů než u homozygotů (gly/gly nebo ser/ser) | 68                       | [61, 62] |
|                          | DR2                             | rs1079598<br>rs1125394<br>rs1800497 | asociace s dobrou léčebnou odpovědí na klozapin                                                                              | 15,7<br>15,6<br>18,9     | [65]     |
| <b>Epigenetika</b>       |                                 |                                     |                                                                                                                              |                          |          |
| <b>Methylace DNA</b>     | 5HT2A v polymorfním místě T102C |                                     | ovlivnění exprese receptoru, biomarker schizofrenie                                                                          |                          | [79, 80] |
| <b>Polymorfismy HDAC</b> | HDAC3                           | rs14251                             | asociace se SCZ *                                                                                                            | 42                       | [75]     |
|                          | HDAC4                           | rs1063639                           | asociace se SCZ *                                                                                                            | 46                       | [70]     |
|                          | HDAC10                          | rs7290710                           | asociace se SCZ*                                                                                                             | 38                       | [75]     |
|                          | HDAC11                          | rs7634112                           | asociace se SCZ*                                                                                                             | 15,9                     | [75]     |

\* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

\*\*frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

mají vyšší plazmatické koncentrace olanzapinu než nositelé wt alely (21).

Polymorfismus UDP glukuronyl transferázy UGT1A4\*3 (-142 T.G, rs2011425), způsobující záměnu aminokyselin leucinu za valin (L48V) je spojen s nižšími koncentracemi olanzapinu v séru (21–23).

P glykoprotein (Pgp), je efluxní membránový transportér kódovaný genem MDR1 (Multidrug resistant protein 1). Tento membránově vázaný protein je exprimovaný na apikální straně membrány epiteliálních a endotelových buněk mnoha biologických bariér – mj. v tenkém střevě, lumenální membráně proximálního

tubulu, kanikulární membráně hepatocytů placenty, a právě na hematoencefalické bariéře. Pgp hraje významnou roli při absorpci, distribuci, ale i eliminaci léčiv, včetně antipsychotik (24, 25). Většina atypických antipsychotik, včetně olanzapinu je jeho substrátem (26). Obecnou úlohou Pgp je chránit organismus před toxickým působením xenobiotik (27, 28). První stupeň ochrany spočívá ve snížení prostupu bariérou tenkého střeva. Druhý stupeň ochrany pak limituje prostup xenobiotik (vč. léčiv) do určitých tkání, jako je právě mozek (29), zárodečné buňky nebo plod (30).

Některé studie prokázaly, že genové polymorfismy MDR1 ovlivňují plazmatické hladiny antipsychotik (31) nebo jejich metabolitů (32), popř. i léčebnou odpověď (33) a/nebo i výskyt nežádoucích účinků (31, 33–35). Konkrétněji, studovány byly následující polymorfismy C3435T (rs1045642), G2677T (rs2032582) a rs10248420.

V případě polymorfismu C3435T se jedná o nižší expresi proteinu Pgp u nositelů alely T. Homozygoti T/T měli nižší clearance, vyšší plazmatické hladiny a plochu pod koncentrační křivkou a nižší distribuční objem v porovnání s homozygoty C/C nebo heterozygoty (C/T). Tento rozdíl



byl sice statisticky signifikantní, a to i při korekci na faktor genotypu CYP3A a pohlaví (36); otázkou je však klinická významnost, neboť se jedná o malé rozdíly (byť jsou statisticky signifikantní), navíc jiné studie tento náález nepotvrdily (22, 24).

Záměna guaninu za thymidin nebo adenin v pozici 2677 na exonu 21 (G2677T/A) způsobí záměnu aminokyselin alaninu za serin nebo threonin na kodonu 893 na intracelulární straně P-glykoproteinu (37). Alela T byla v menší studii asociována s lepší odpovědí na léčbu v pozitivní škále PANSS (24). Na druhou stranu byla alela G asociována s těžšími bludy (37).

Trialelký polymorfismus se může projevit i mutací G2677A (threonin v kodonu 893), která je ovšem vzácná a její klinický význam není znám, a to ani v souvislosti s protinádorovou léčbou (38).

Alela A polymorfismu rs10248420 byla asociována s horší odpovědí na léčbu klopazinem v porovnání s alelou G (35).

## Genetické faktory ovlivňující molekulární cíle u schizofrenie

Vedle genetických faktorů ovlivňujících farmakokinetiku jsou již delší dobu zkoumány i genetické polymorfismy ovlivňující farmakodynamiku – především se jedná o polymorfismy serotoninových a dopaminových receptorů, transportérů, oxytocinových receptorů, ale také polymorfismy genu pro BDNF. Protože se jedná o faktory ovlivňující potenciálně odpověď na antipsychotika obecně, budou zmíněny i ty faktory, které mají vliv na odpověď na jiná antipsychotika 2. generace.

### BDNF

Změny v expresi jak růstového faktoru BDNF (Brain derived neurotrophic factor), tak i jeho receptorů jsou pravděpodobně zapojeny do patofyziologie psychotických poruch (39).

Také je známo, že terapie antipsychotiky zvyšuje BDNF (39) a mění poměr exprese aktivních a neaktivních forem receptoru pro BDNF (aktivní TrkB-FL a neaktivní TrkB-T1) ve prospěch aktivní formy u pacientů s lepší klinickou odpovědí. V souvislosti s odpovědí na léčbu a nežádoucí účinky bylo sledováno několik polymorfismů. Genotyp Val/Val byl častěji spojen se zlepšením klinických příznaků u pacientů léčených olanzapinem (38, 40). Byly studovány i jiné polymorfismy genu pro BDNF v souvislosti s odpovědí na antipsychotickou léčbu, např. Val66Met, avšak

žádné asociace nebyly konzistentně potvrzeny (41). Ojedinelé byla nalezena asociace mezi polymorfismem Val66Met-rs1519480 a vzestupem hmotnosti po terapii antipsychotiky (42).

### 5HT receptory

Co se týče souvislosti polymorfismů serotoninových receptorů, bylo prokázáno, že mezi pacienty se schizofrenií je častější výskyt alely C polymorfismu rs6313 genu 5-HT<sub>2A</sub>. Tento efekt byl výraznější v evropské populaci (43).

Haplotypy polymorfismu tří genů receptoru 5HT<sub>2A</sub> (-1438 A / G, -783 A / G a +102 T/C) byly spojeny s expresí 5HT<sub>2A</sub> receptoru (44). Davies a kol. uvádí, že jednonukleotidové polymorfismy v genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> mohou vysvětlit interindividuální rozdíly v odpovědi na atypická antipsychotika i jejich snášenlivost (45).

Polymorfismus 1438 A/G genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> (rs6311) byl častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol (46).

Dále byla nalezena souvislost mezi polymorfismem rs6313 a odpovědí na léčbu klopazinem. Pacientů s tímto polymorfismem je u non-respondérů více než u respondérů, efekt je signifikantní pouze u mužů, nikoli u žen (47). Publikovány byly ovšem i negativní výsledky studií – tedy žádná asociace mezi tímto polymorfismem a odpovědí na léčbu (48), ani další studie neprokázala žádnou souvislost mezi polymorfismem rs6313 a výskytem schizofrenie (49). Polymorfismus rs6314 receptoru 5-HT<sub>2A</sub> je také častěji nalézan u non-respondérů na léčbu klopazinem (50). Vesměs se výsledky větších studií shodují v tom, že polymorfismy 5-HT<sub>2A</sub> mohou přispívat k variabilitě odpovědi na léčbu klopazinem, ale pouze v interakci více polymorfních genů (tedy konkrétním haplotypu) se vztahem k neurotransmiterům (51, 52). Méně často byla studována souvislost mezi odpovědí na léčbu a polymorfismy jiných podtypů serotoninových receptorů (5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) (53).

Polymorfismus rs7997012 na intronové části genu 5HT<sub>2A</sub> (konkrétně mutovaná forma genu, alela G) je asociován s lepší léčebnou odpovědí na antidepresiva (54). U pacientů léčených olanzapinem měli homozygoti alely AA výraznější nežádoucí účinky ve srovnání s heterozygoty nebo s homozygoty GG (55).

Receptor 5HT<sub>2C</sub> je jedním ze základních cílů farmakoterapie celé řady neuropsychiatrických

onemocnění, včetně schizofrenie (11). Gen pro 5HT<sub>2C</sub> receptor se nachází na chromozomu X, takže muži jsou vždy hemizygotní (mají jen 1 alelu genu). Polymorfismy mohou ovlivnit jak účinnost, tak především nežádoucí účinky, zejména pak nárůst hmotnosti po atypických antipsychotících (56, 57).

Několik studií odkrylo různé riziko nárůstu hmotnosti vyvolaného olanzapinem a dalších metabolických účinků u několika polymorfismů 5HT<sub>2C</sub> receptorů, jmenovitě -759 T, -697 G / C, alel Cys23Ser (11). Krátkodobý hmotnostní přírůstek při léčbě olanzapinem byl signifikantně nižší u nositelů T-alel polymorfismu 5-HT<sub>2C</sub> -759 C/T (rs3813929) (55). Zajímavé jsou také nálezy zpětného ovlivnění exprese serotoninových receptorů farmakoterapií. V animálních studiích bylo totiž prokázáno snížení exprese 5-HT<sub>2A</sub> a 2C po terapii klopazinem, haloperidolem (58) a olanzapinem (59). Alela C polymorfismu -697 G/C je spojena s menším vzestupem hmotnosti po olanzapinu (57, 60).

### Dopaminové receptory

Nejčastěji zkoumanými polymorfismy dopaminových receptorů (DR) jsou polymorfismy DR<sub>2</sub> a DR<sub>3</sub>. Post mortem koncentrace DRD-3 v mozku byla zvýšena u pacientů se schizofrenií, kteří vysadili antipsychotika po dobu nejméně jednoho měsíce před smrtí ve srovnání s pacienty, kteří brali antipsychotika až do smrti (61).

Bylo zkoumáno mnoho polymorfismů DR<sub>3</sub> receptoru, namátkou: rs905568, rs2399504, rs167771. Polymorfismus DR<sub>3</sub> rs6280 znamená substituci serinu za glycin na N-terminálním konci receptoru DR<sub>3</sub>. To může mít za následek vyšší afinitu k dopaminu. Nutno přiznat, že nálezy asociace tohoto polymorfismu se schizofrenií jsou nekonzistentní (62, 63). Haplotyp Gly/Gly tohoto polymorfismu DRD-3 byl prediktorem statisticky a klinicky významně výraznějšího poklesu pozitivní symptomatologie při léčbě olanzapinem ve srovnání s jinými genotypy (ser-9-gly). V jiných studiích, s jinými antipsychotiky (klopazin, risperidon) a na jiných populacích (asiáté) však byla nalezena opačná asociace – menší redukce negativní symptomatologie nebo žádný rozdíl mezi Ser/Gly a Gly/Gly (64).

Další zkoumané jsou i polymorfismy DR<sub>2</sub> receptorů, ovšem opět s rozporuplnými výsledky. Asociace s odpovědí na léčbu (antipsychotiky obecně) byla nalezena u polymorfismů rs1079598, rs1125394 A/G, rs1800497, rs1799732 (65, 66). Obecně bylo sledováno mnoho poly-

morfismů nejen dopaminových receptorů, ale také receptorů pro oxytocin nebo serotoninového transportéru, avšak nálezy nejsou zdaleka konzistentní. Důvody jsou diskutovány v závěru.

## Epigenetické vlivy

Epigenetika studuje změny v genové expresi, které ovlivní výsledný fenotyp. Jak již název napovídá, sleduje vlivy stojící „mimo“ samotnou genetickou informaci, tedy změny, které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Epigenetické mechanismy se tak dotýkají kovalentních modifikací chromatinu (DNA-histon- proteinový komplex v buněčném jádře). Jedná se zejména o metylaci cytosinu v DNA a acylaci/deacylaci histonů. Tyto změny pak účinkují jako jistý most mezi danou nascentní genetickou informací a environmentálními vlivy. V jistém ohledu se však i v tomto případě jedná o vlivy prostředí, protože tyto epigenetické mechanismy lze ovlivnit i xenobiotiky. V terapii některých onemocnění (nádorová onemocnění, demyelinizační onemocnění a právě schizofrenie) se skutečně začínají tyto možnosti zkoumat - v terapii psychotických onemocnění např. způsoby modifikace histondeacetylázy (HDAC) vorinostatem (clinicaltrials.gov).

Aktuálním tématem dneška je však dobrá základní znalost epigenetických vlivů na léčebnou odpověď olanzapinu.

## Demethylace DNA

Modifikace chromatinu demethylací DNA v kortexu hraje roli při formování paměti (67, 68). Je známo, že methylace DNA genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> v polymorfním místě T102C ovlivňuje expresi receptoru (69). V mozcích pacientů se schizofrenií byla post mortem detekována snížená methylace DNA promotoru receptoru 5HT<sub>2A</sub>. Toto zjištění bylo potvrzeno v DNA extrahované ze slin pacientů se schizofrenií (69). Methylace cytosinu genu pro receptor 5HT<sub>2A</sub> v polymorfním místě T102C stanovované ze slin by mohla sloužit jako terapeutický biomarker u schizofrenie (69).

## Deacetylase histonů (HDAC)

Histondeacetylázy HDAC9, HDAC10, HDAC11 jsou specificky koexprimovány v dopaminergních a noradrenergických neuronech, zatímco v serotonergních drahách ani neuronech senzitivních na neuropeptidy exprimovány nejsou (70). Podobně i zvýšená acetylace histonů podáváním inhibitorů histon deacetylázy v preklinickém experimentu zlepšuje kognitivní funkce u myši (71, 72).

## Obecné prediktory léčebné odpovědi na antipsychotika

Jako možné prediktory odpovědi na antipsychotika byly zkoumány prediktory založené na neurovizuálních metodách, biochemické prediktory v krvi, mozkomíšním moku a také genetické prediktory (65). Mezi negenetické prediktory se řadí jednak vyšší aktivita a integrita prefrontálního kortexu a nižší poměr metabolitu dopaminu ku metabolitu serotoninu v cerebrospinální tekutině: homovanilová kyselina: 5-hydroxyindolacetic kyselina (65).

Pro další vývoj onemocnění je vcelku jisté důležitá adekvátní léčba schizofrenie hned od počátku. Kumulovaná doba všech neléčených fází onemocnění je pro další průběh velkou záležitostí, je dokonce škodlivější než celkový počet relapsů (78).

Včasně léčení každého relapsu je nejen prediktorem akutní, ale i dlouhodobé léčebné odpovědi. Je také známo, že období před započtím léčby je negativní prediktivní faktor pro dlouhodobou úspěšnost léčby (78).

\* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

\*\*frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

## Závěr

Nálezy asociací genových polymorfismů s léčebnou odpovědí nejsou konzistentní (krom prokázaného vlivu polymorfismů CYP a PgP), a tak jsou genetické a epigenetické

prediktory léčebné odpovědi na olanzapin zatím vzdálené klinické aplikaci. Je mnoho důvodů, proč se často nedaří závěry studií replikovat. Mezi ně můžeme zařadit heterogenitu populace, rozdílnou medikaci (molekulární cíl účinku), malý vzorek pacientů, absenci měření hladin (!) účinné látky, rozdílnou dobu pro sledování odpovědi/chybění odpovědi, rozdílné škály pro hodnocení léčebné odpovědi.

Jako prediktory léčebné odpovědi je možné, s různou měrou úspěšnosti, použít celou řadu genetických, biochemických i neurovizuálních parametrů. Neurovizuací abiochemické metody jsou mimo zaměření tohoto článku; existuje řada publikací i přehledů na toto téma (65, 81, 82). Podobně byly zkoumány i biochemické prediktory odpovědi na antipsychotika, zejména analýza metabolitů dopaminu a serotoninu, popř. glycinu, noradrenalinu nebo kortizolu v mozkomíšním moku nebo i v krvi (65), nicméně jejich klinická validita je také sporná. Jako relativně spolehlivý, jednoduchý, přímočarý prediktor budoucí absence terapeutické odpovědi se jeví časná odpověď na léčbu (2 týdny) (7). I časná odpověď na léčbu však může být ovlivněna adekvátními hladinami a tím i polymorfismy ovlivňujícími farmakokinetiku. Jako praktičtější než genotypizace se doposud jeví terapeutické monitorování plazmatických hladin, a to jak z pohledu nastavení správné dávky antipsychotika, tak i pro validní predikci terapeutické odpovědi. Pokud totiž pacient neodpovídá na terapii jen z důvodu subterapeutické nebo supratherapeutické plazmatické koncentrace, nemůže být absence terapeutické odpovědi ve 2. týdnu terapie validním ukazatelem dlouhodobé odpovědi.

*Práce vznikla za podpory grantu*

*MUNI/G/1464/2018: Nové směry v bioanalytických přístupech pro personalizovanou farmakoterapii schizofrenie a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1292/2019), kterou poskytl MŠMT.*

## LITERATURA

- Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C, eds. Postupy v léčbě psychiatrických poruch. 2. ed. Praha: Medical Tribune 2008.
- Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1534–1540.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics

- olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.
- Stone JM, Raffin M, Morrison P, McGuire PK. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24: 953–964.
- Češková E. Farmakorezistentní schizofrenie. Česká a Slo-

venská psychiatrie 2007; 103: 190–197.

- Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A, Meyer S, Kühn KU, Klingberg S, Heuser I, et al. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients—is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 370–378.
- Chen YL, Chen KP, Chiu CC, Tai MH, Lung FW. Early pre-

dictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 376.

8. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Cambridge University Press 2013: 608.

9. Citrome L, McEvoy JP, Todtenkopf MS, McDonnell D, Weiden PJ. A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 2559–2569.

10. Cabaleiro T, Lopez-Rodríguez R, Ochoa D, Roman M, Navalbos J, Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2013; 28: 205–214.

11. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT<sub>2C</sub> receptors in psychiatric disorders: A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016; 66: 120–135.

12. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 472–477.

13. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018, 51: e1.

14. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S, Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 119–127.

15. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas L, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14: 39–44.

16. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, Shibata N, et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Therapeutic Drug Monitoring* 2008; 30: 35–40.

17. Bondolfi G, Morel F, Crettol SV, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2005; 27: 539–543.

18. Gaedigk A, Leeder S, Miller N, Hoffman M, Lee M, Phillips M, Pratt V, et al. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). ed. *Children's Mercy in Kansas City, USA: Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar)* 2019.

19. Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1297–1302.

20. Yasar U, Babaoglu MO, Balibey H, Cetin M, Lundgren S, Rane A, Bozkurt A. Association of the cytochrome P450 1A2\*1 F polymorphism with clozapine response in schizophrenic patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: A196–A196.

21. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. CYP1A2\*1D and \*1 F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 152–160.

22. Ghotbi R, Mannheimer B, Aklilu E, Suda A, Bertilsson L, Eliasson E, Osby U. Carriers of the UGT1A4 142 T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure—an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 465–474.

23. Mao M, Skogh E, Scordo MG, Dahl ML. Interindividual variation in olanzapine concentration influenced by UGT1A4 L48V polymorphism in serum and upstream FMO polymorphisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 287–289.

24. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42: 89–97.

25. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, Snyder AZ, Finch RA,

Sartorelli AC, Piwnica-Worms D. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3900–3905.

26. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002; 71: 163–169.

27. Tiwari AK, Sodani K, Dai CL, Ashby CR, Chen ZS, Chen ZS. Revisiting the ABCs of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011; 12: 570–594.

28. Fardel O, Lecœur V, Guilloze A. The P-glycoprotein multidrug transporter. *General Pharmacology* 1996; 27: 1283–1291.

29. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CAAM, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 2517–2524.

30. Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME, Pippert T, Umbenhauer DR. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reproductive Toxicology* 1998; 12: 457–463.

31. Lin YC, Ellingrod VL, Bishop JR, Miller DD. The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; 28: 668–672.

32. Kuzman MR, Medved V, Bozina N, Grubisin J, Jovanovic N, Sertic J. Association study of MDR1 and 5-HT<sub>2C</sub> genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics Journal* 2011; 11: 35–44.

33. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 66: 1109–1117.

34. al Mouaffak F, Oussama K, Picard V, Bonhomme-Faivre L. Ultra-Resistant Schizophrenia Is Not Associated With the Multidrug-Resistant Transporter 1 (MDR1) Gene rs1045642 Variant. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31: 2.

35. Lee ST, Ryu S, Kim SR, Kim MJ, Kim JW, Lee SY, et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 441–448.

36. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, Mejía G, et al. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 474–485.

37. Tovilla-Zarate C, Vargas I, Hernandez S, Fresan A, Aguilar A, Escamilla R, Saracco R, et al. Association study between the MDR1 gene and clinical characteristics in schizophrenia. *Revista Brasileira De Psiquiatria* 2014; 36: 227–232.

38. Pan J, Han J, Wu J, Huang H, Yu Q, Sheng L. MDR1 Single Nucleotide Polymorphism G2677T/A and Haplotype Are Correlated with Response to Docetaxel-Cisplatin Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Respiration* 2009; 78: 49–55.

39. Fernandes B, Steiner J, Berk M, Molendijk M, Gonzalez-Pinto A, Turck C, Nardin P, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular Psychiatry* 2015; 20: 1108–1119.

40. Můj případ – Je kyselina acetylsalicylová v každé tabletě stejná? *Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR* 2015; 25: 57–58.

41. Huang E, Hettige NC, Zai G, Tomasi J, Huang J, Zai CC, Pivac N, et al. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2019; 19: 269–276.

42. Zai G, Zai C, Chowdhury N, Tiwari A, Souza R, Lieberman J, Meltzer H, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. *Progress in Neuro-*

*-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012; 39: 96–101.

43. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT<sub>2a</sub> receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 67: 53–62.

44. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biological Psychiatry* 2007; 61: 167–173.

45. Davies MA, Conley Y, Roth BL. Functional SNPs in Genes Encoding the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Modify the Affinity and Potency of Several Atypical Antipsychotic Drugs. *Biological Research for Nursing* 2011; 13: 55–60.

46. Gu L, Long JX, Yan Y, Chen Q, Pan RD, Xie XF, Mao XX, et al. HTR2A1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Neuroscience Research* 2013; 91: 623–633.

47. Joobor R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, et al. T102C polymorphism in the 5HT<sub>2A</sub> gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 141–146.

48. Chen RYL, Sham P, Chen EYH, Li T, Cheung EFC, Hui TCK, Kwok CL, et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2001; 105: 175–185.

49. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. No association or linkage between the 5-HT<sub>2a</sub>/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 74: 370–373.

50. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, Sodhi M, Roberts G, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and clinical response to clozapine. *Neuroscience Letters* 1996; 217: 177–178.

51. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesh KP, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–1616.

52. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Alvarez V, Coto E, Fernandez JM, et al. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT<sub>2A</sub>) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2007; 31: 741–745.

53. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010; 20: 274–276.

54. McMahon F, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush A, Wilson A, Sorant A, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American Journal of Human Genetics* 2006; 78: 804–814.

55. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2 (star)1 F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics Journal* 2010; 10: 20–29.

56. Li J, Hashimoto H, Meltzer HY. Association of Serotonin 2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2019; 10: 58.

57. Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Müller DJ. Role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011; 4: 83–93.

58. Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT<sub>2A</sub> and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Neuroscience Research* 2007; 59: 314–321.

59. Padin JF, Rodríguez MA, Domínguez E, Dopeso-Reyes IG, Buceta M, Cano E, Sotelo E, et al. Parallel regulation by olanzapine of the patterns of expression of 5-HT<sub>2A</sub> and D3 receptors in rat central nervous system and blood cells. *Neuropharmacology* 2006; 51: 923–932.

60. Godlewska B, Olajossy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, Olajossy M, Marmurowska-Michalowska K, Limon J, Landowski



- J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene. *Pharmacogenomics Journal* 2009; 9: 234–241.
61. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 225–232.
62. Reynolds G, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 143–151.
63. Adams D, Close S, Farmen M, Downing A, Breier A, Houston J. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2008; 23: 267–274.
64. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29: 1021–1028.
65. Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 327.
66. Zhang JP, Malhotra AK. Recent Progress in Pharmacogenomics of Antipsychotic Drug Response. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20: 24.
67. Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 2007; 53: 857–869.
68. Miller CA, Gavin CF, White JA, Parrish RR, Honasoge A, Yancey CR, Rivera IM, et al. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nature Neuroscience* 2010; 13: 664–666.
69. Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhaniha HR, Eskandari MR, Mostafavi S, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. Hypomethylation of the Serotonin Receptor Type-2 A Gene (HTR2A) at T102C Polymorphic Site in DNA Derived From the Saliva of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2011; 156 B: 536–545.
70. Kebir O, Chaumette B, Fatjó-Vilas M, Ambalavanan A, Ramoz N, Xiong L, Mouaffak F, et al. Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 160: 97–103.
71. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 40545–40559.
72. Peleg S, Sananbenesi F, Zovolis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, Cota P, et al. Altered Histone Acetylation Is Associated with Age-Dependent Memory Impairment in Mice. *Science* 2010; 328: 753–756.
73. Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP<sup>+/−</sup> mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 2004; 42: 947–959.
74. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends in Neurosciences* 2009; 32: 591–601.
75. Weiwer M, Lewis MC, Wagner FF, Holson EB. Therapeutic potential of isoform selective HDAC inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Future Med Chem* 2013; 5: 1491–1508.
76. Kebir O, Chaumette B, Fatjó-Vilas M, Ambalavanan A, Ramoz N, Xiong L, Mouaffak F, et al. Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 160: 97–103.
77. Kim T, Park JK, Kim HJ, Chung JH, Kim JW. Association of histone deacetylase genes with schizophrenia in Korean population. *Psychiatry Res* 2010; 178: 266–269.
78. Brousse G, Meary A, Blanc O, Lancon C, Llorca P, Leboyer M. Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2010; 179: 12–18.
79. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Voisey J. mRNA Expression and DNA Methylation Analysis of Serotonin Receptor 2 A (HTR2A) in the Human Schizophrenic Brain. *Genes (Basel)* 2017; 8.
80. Ghadirivasfi M, Nohesara S, Ahmadkhaniha HR, Eskandari MR, Mostafavi S, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. Hypomethylation of the serotonin receptor type-2 A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156 B: 536–545.
81. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2016; 26: S140–S140.
82. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia: the end of 30 years of solitude? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16: 491–503.





# Biosimilární infliximab v pediatrii

**Petra Matalová, Karel Urbánek**

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

První biosimilární přípravek monoklonální protilátky, zavedený v Evropské unii do klinické praxe, je infliximab CT-P13. Dnes máme k dispozici dostatečně robustní data, potvrzující jeho účinnost a bezpečnost ve všech indikacích v léčbě dospělých pacientů. Prokázána je také bezproblémová možnost záměny originálního přípravku za biosimilární. Biosimilární infliximab je také registrován pro léčbu dětí s idiopatickými střevními záněty od 6 let věku, u kterých selhala nebo je kontraindikována konvenční léčba. Doposud bylo publikováno osm klinických studií, které všechny dokazují účinnost a bezpečnost biosimilárního infliximabu v pediatrických indikacích i možnost jeho záměny za originální přípravek u dětí. Ukazují také nezanedbatelné finanční úspory a zlepšení dostupnosti biologické léčby při jeho použití.

**Klíčová slova:** infliximab, biosimilar, děti, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida.

## Biosimilar infliximab in pediatrics

The first biosimilar for monoclonal antibody introduced into clinical practice in the European Union is infliximab CT-P13. Today, we have sufficiently robust data confirming its efficacy and safety in all indications in the treatment of adult patients. The possibility of the safe switch from the original product to biosimilar has also been proved. Biosimilar infliximab is also approved for the treatment of children with idiopathic inflammatory bowel disease from 6 years of age in whom conventional therapy has failed or is contraindicated. To date, 8 clinical studies have been published, all of which prove the efficacy and safety of biosimilar infliximab in pediatric indications and the possibility of switch from the original product in children. They also show the significant financial savings and improved availability of biologic therapy due to its use.

**Key words:** infliximab, biosimilar, children, Crohn's disease, Ulcerative colitis.

## Koncept biosimilars a infliximab

Monoklonální protilátky jsou moderní skupinou léčiv se zásadním přínosem pro léčbu řady závažných onemocnění. Ačkoliv mají velké možnosti terapeutického využití, jejich běžnému používání stále brání vysoká cena. Tento problém se týká nejen zemí nepříliš ekonomicky silných, ale i vyspělého západního světa. Jeho řešení mohou představovat biosimilární přípravky, tedy kopie originálních, inovativních biologických léčiv.

Biologické léčivo je nepříliš vhodné, leč v českém jazyce nejužívanější označení léčiva vyráběného biotechnologickými procesy. Jde tedy o léčivo produkované živými, geneticky modifikovanými organismy, jako jsou bakterie,

kvasinky či zvířecí nebo i lidské buněčné linie. Obvykle jsou tímto pojmem označovány látky proteinové povahy.

Již po zavedení prvních biologických léčiv do praxe se začalo diskutovat, zda je po vypršení jejich patentové ochrany možné vyvíjet jejich kopie, které by zaručily ekvivalentní terapeutickou účinnost stejně, jako generika u běžných chemických léčiv. Postupem doby bylo dosaženo konsenzu, že v případě biotechnologicky vyráběných léčiv není možno použít jednoduchý model generik, protože dostupnými prostředky nelze zajistit takovou totožnost mezi originálem a kopií, jaké lze dosáhnout u nízkomolekulárních léčiv. Tak vznikla koncepce biosimilar jako biotechnologicky vyráběného léčivého přípravku,

který je variantou již registrovaného (originálního) biologického léku (1).

Biosimilars (biologicky podobné léky) jsou definovány jako látky bílkovinné povahy, vyrobené pomocí biotechnologie nebo přírodních zdrojů, dostatečně podobné biologickému léčivu, které už bylo regulační autoritou schváleno. Biosimilární přípravek musí prokázat podobnost s referenčním léčivým přípravkem ve smyslu kvality, biologické aktivity, bezpečnosti a klinické účinnosti prokázané v porovnávacích klinických studiích. Nelze tedy v případě biosimilars hovořit o přesných kopiích, ale o látkách podobných originálním biologickým lékům (2).

S určitým zjednodušením lze říci, že klíčovou charakteristikou konceptu biosimilárních léčiv je

**Tab. 1.** Porovnání charakteristik generických a biosimilárních kopií originálních léčivých přípravků

|                                    | Generická kopie                                                          | Biosimilar                                                       |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Původ</b>                       | Chemická izolace a syntéza                                               | Výroba živými buňkami                                            |
| <b>Složení</b>                     | Stejně kvalitativní a kvantitativní složení léčivých látek jako originál | Stejně fyzikální, chemické a biologické vlastnosti jako originál |
| <b>Léková forma</b>                | Stejná jako originál                                                     | Stejná jako originál                                             |
| <b>Shoda s originálním léčivem</b> | Chemická shoda a bioekvivalence prokázaná bioekvivalenční studií         | Podobnost prokázaná preklinickými a klinickými testy             |
| <b>Indikace</b>                    | Automaticky pro všechny indikace originálu                               | Extrapolace indikací                                             |
| <b>Registrační dokumentace</b>     | Zkrácená<br>Průkaz chemické totožnosti a případně bioekvivalence         | Kompletní<br>Preklinická a klinická hodnocení                    |
| <b>Terapeutická zaměnitelnost</b>  | Ano                                                                      | Ano                                                              |
| <b>Generická substituce</b>        | Ano                                                                      | Nedoporučuje se                                                  |

extrapolace indikací. Pokud biosimilární léčivý přípravek prokáže dostatečnou podobnost s referenčním přípravkem z hlediska klinické účinnosti a bezpečnosti v jedné indikaci, lze tento výsledek extrapolovat na další indikace referenčního léku. Tento proces ovšem není automatický, ale může být uskutečněn pouze na základě vědecky relevantních argumentů. Je tedy nutné prokázat, že mechanismus účinku a mechanismy vzniku nežádoucích účinků jsou v těchto indikacích stejné, jako u indikace, ve které již byla prokázána podobnost biosimilaru a originálu. Při posuzování této otázky se vychází z komplexu preklinických a klinických dat, získaného v celém průběhu hodnocení biosimilárního léku (1). To pochopitelně platí i pro schvalování biosimilarů pro použití u zvláštních skupin pacientů, mezi které patří i nemocní v dětském věku.

Biosimilární léky jsou v Evropské Unii registrovány centralizovanou procedurou Evropské lékové agentury, která je zřejmě nejkvalitnější a nejpřísnější na světě. Jako první byly v Evropské unii registrovány již v roce 2006 biosimilární přípravky somatotropinu, po kterých bezprostředně následovala řada biosimilárních přípravků epoetinů a filgrastimu. Přes určité počáteční obavy se tyto přípravky v klinické praxi plně osvědčily.

První monoklonální protilátkou, které v Evropské unii vypršela patentová ochrana, byl infliximab (originální přípravek Remicade®). Jedná se o chimérickou monoklonální protilátku proti TNF- $\alpha$ . Je používán již dvacet let a za tuto dobu se stal nedílnou součástí léčby autoimunitních chorob v gastroenterologii, revmatologii a dermatologii. Jako první biologicky podobný přípravek infliximabu byla Evropskou lékovou agenturou schválena v září roku 2013 molekula s názvem CT-P13, vyvinutá jihokorejskou firmou Celltrion a distribuovaná v ČR pod názvem

Remsuma® (3). Tento přípravek byl registrován ve všech indikacích originálního infliximabu. Je tedy určen i pro léčbu dětí s idiopatickými střevními záněty od 6 let věku, u kterých selhala nebo je kontraindikována konvenční léčba.

Dnes je možné jednoznačně konstatovat, že koncept biosimilárních léčiv se plně osvědčil. V Evropě máme již 15 let zkušeností s jejich používáním, během kterých nedošlo k žádnému vědecky opodstatněnému zpochybnění celé koncepce, přičemž ekonomický přínos jejich zavedení do medicínské praxe je naprosto nezpochybnitelný. Díky biosimilarům poklesly ceny mnoha biologických léčiv o desítky procent (4) a v řadě zemí prakticky vymizely čekací listy na biologickou léčbu některých závažných onemocnění.

Pokud jde o biosimilární infliximab CT-P13, máme již k dispozici dostatečně robustní data, která potvrzují účinnost a bezpečnost ve všech indikacích v léčbě dospělých pacientů. Potvrzena je také bezproblémová možnost záměny (switche) originálního přípravku za biosimilární (5). Pokud jde o děti, je dostupných údajů zatím o něco méně. Je to způsobeno jednak jistou opatrností při zavádění koncepčně nových léčivých přípravků u dětí, jednak samozřejmě i menším počtem nemocných, u kterých je tato léčba indikována. Byla však již publikována celá řada prací, které prokazují účinnost a bezpečnost biosimilárního infliximabu i v této skupině nemocných.

## Přehled publikovaných výsledků

První publikovanou prací popisující switch z originálního infliximabu na biosimilar CT-P13 u dětí byla prospektivní studie provedená ve třech fakultních nemocnicích v Polsku. Studie zahrnovala 32 dětí s Crohnovou chorobou (CD) a 7 dětí s ulcerózní kolitidou (UC). Průměrný věk

při diagnóze CD byl 11,1 roku a 12,3 při diagnóze UC. Všichni pacienti byli v úvodní fázi léčby léčení originálním přípravkem (průměrně 9,9 podání u pacientů s CD a 5,1 u UC). Poté byl proveden switch na biosimilární přípravek. Průměrná doba mezi podáním první dávky originálu a první dávky biosimilárního přípravku byla 67 týdnů. Při poslední dávce biosimilaru bylo v remisi 88 % pacientů s CD a 57 % s UC. Spektrum a počet nežádoucích účinků se nelišily od těch popisovaných u originálního přípravku (6).

Druhá (prospektivní) studie polských autorů se zabývala indukční terapií biosimilárním přípravkem u pacientů s CD. Celkem 36 dětským pacientům (průměrný věk v době diagnózy 11,8 let) byl podán biosimilární infliximab ve 3 dávkách 5 mg/kg v týdnech 0, 2 a 6. Hodnocení proběhlo ve 14. týdnu, před podáním čtvrté dávky. Indukční terapii dokončilo 34 pacientů, klinická odpověď byla dosažena u 31 pacientů (86 %) a u 24 (67 %) došlo k remisi. Nevyskytly se žádné neočekávané nežádoucí účinky. Alergická reakce, vedoucí k ukončení léčby, se vyskytla v jednom případě. Ačkoli počet pacientů zařazených do studie byl relativně malý, lze konstatovat, že bezpečnost a účinnost byla v této studii plně srovnatelná s originálním přípravkem (7).

Prospektivní studie provedená ve Velké Británii v letech 2015 - 2016 vyčíslila i úsporu při použití biosimilárního infliximabu CT-P13. Zahrnovala 40 dětí (průměrný věk 13,7 let; 29 s CD a 11 s UC; 60 % byli chlapci), u kterých byla nově zahájena biologická léčba biosimilárním infliximabem. Použití tohoto přípravku bylo spojeno se signifikantním zlepšením ve všech sledovaných parametrech účinnosti. Ve studii se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky. Autoři vyčíslili úsporu oproti použití originálního přípravku na 38 % nákladů (8).



**EGIS Biologicals**  
Beyond Reflexions

Crohnova  
choroba ✓

Ulcerózní  
kolitida ✓

# Remsima™

**Zkrácená informace o přípravku:** Remsima™ 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg infliximabum. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 10 mg infliximabum. **Terapeutické indikace:** Revmatoidní artritida: v kombinaci s methotrexátem k redukcí známek a příznaků, jakož i zlepšení fyzické funkce u dospělých pacientů s aktivní chorobou, jestliže odpověď na antirevmatická léčiva modifikující chorobu (DMARD), včetně methotrexátu, není postačující; dospělých pacientů s těžkou, aktivní a progresivní chorobou, dříve neléčených methotrexátem nebo ostatními DMARD. Crohnova choroba u dospělých: léčba středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby, u dospělých pacientů nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim kortikosteroidy a/nebo imunosupresiv, nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována; léčba dospělých pacientů s aktivní Crohnovou chorobou s píštělemi, nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim konvenční léčby. Crohnova choroba u dětí: léčba těžké aktivní Crohnovy choroby u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let, kteří nereagovali na konvenční léčbu zahrnující kortikosteroid, imunomodulátor a primární nutriční terapii; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Ulcerózní kolitida: léčba středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6MP) nebo azathioprinu (AZA), nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Ulcerózní kolitida u dětí: léčba závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-MP nebo AZA, nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Ankylozující spondylitida: léčba závažné aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali adekvátně na konvenční léčbu. Psoriatická artritida: léčba aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů v případě, že u nich nebyla předchozí odpověď na léčbu DMARD adekvátní. Psoriáza: léčba středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA. **Dávkování:** léčba přípravkem Remsima musí být zahájena a kontrolována kvalifikovanými lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, závažných onemocnění střev, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy nebo psoriázy. Přípravek Remsima se musí podávat intravenózně. Infuze přípravku Remsima by měla být podávána kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem proškoleným v rozpoznávání jakýchkoli problémů v souvislosti s podáváním infuze. V průběhu léčby Remsimou by měla být léčba současně podávány léky, jako např. kortikosteroidy a imunosupresiv, upravena. **Dávkování dospělí:** revmatoidní artritida: 3 mg/kg podané ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 3 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi a pak každý 8. týden. Přípravek Remsima musí být podáván současně s methotrexátem. Středně závažná až závažná aktivní Crohnova choroba: 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg 2 týdně po první infuzi. Udržovací fáze: Dodatečná infuze dávky 5 mg/kg ve 6. týdně po počáteční dávce, s následnými infuzemi každý 8. týden. Opětovné podání: Infuze dávky 5 mg/kg v případě, že se opět objevily známky a symptomy nemoci. Crohnova choroba s píštělemi: 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi. Udržovací fáze: infuze 5 mg/kg každý 8. týden. Opětovné podání: Infuze 5 mg/kg, objeví-li se znovu známky a symptomy nemoci, následované infuzemi 5 mg/kg každý 8. týden. Ankylozující spondylitida: 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi, a pak každý 8. týden. Psoriatická artritida, psoriáza: 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi, a pak každý 8. týden. **Pediatrická populace:** Crohnova choroba (6-17 let): 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi a pak každý 8. týdně. Ulcerózní kolitida (6-17 let): 5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdně po první infuzi a pak každý 8. týdně. **Kontraindikace:** pacienti s hypersenzitivitou na infliximab v anamnéze, na jiné myšl. proteiny, na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s tuberkulózou nebo s ostatními závažnými (abscesy a oportunní infekce), pacienti se středně závažným nebo závažným srdečním selháním (NYHA třída III/IV). \* **Upozornění a opatření pro použití:** v dokumentaci pacienta se musí zřetelně zaznamenávat ochranná známka a číslo šarže podávaného přípravku, proti infliximabu se mohou vyvinout protilátky, spojené se vzrůstem frekvence infuzních reakcí. **Infekce:** před započetím, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Remsima musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce včetně tuberkulózy. Tuberkulóza: u pacientů léčených infliximabem by měly být hlášeny případy aktivní tuberkulózy. Aktivní tuberkulóza: léčba přípravkem Remsima nesmí být započata. Diagnostikovaná neaktivní (latentní) tuberkulóza: musí být před zahájením léčby přípravkem Remsima započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulotiky. U rizikových pacientů by se měla před zahájením podávání přípravku Remsima zvážit antituberkulózní terapie. Hepatitida B: pacienti před zahájením léčby přípravkem Remsima mají být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B. Přenašeči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem Remsima, by měli být pečlivě monitorováni ohledně známek a příznaků aktivní infekce HBV během léčby a po několika měsících po jejím. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by se mělo podávání přípravku Remsima zastavit a měla by se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou. Neurologické příhody: používání TNF blokujících látek, včetně infliximabu, bylo spojeno s případy vzniku nebo exacerbací klinických symptomů a/nebo radiografického nálezu demyelinizačních poruch CNS a periferních demyelinizačních poruch. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními poruchami, je nutné pečlivě zvážit prospěch a riziko anti-TNF terapie před zahájením léčby přípravkem Remsima. Jestliže se tyto poruchy rozvinou, je nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Remsima. Malignity: u pacientů, kteří byli léčeni lécivem blokujícími TNF včetně infliximabu byl hlášen vzácný výskyt lymfomu, Hodgkinovy choroby, leukémie, melanomu a karcinomu děložního krčku; dále HSTCL a karcinomu Merkelových buněk. Hematologické reakce: byly hlášeny pancytopenie, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie. Přerušení léčby přípravkem Remsima by se mělo zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami. **Interakce:** kombinace přípravku Remsima s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako přípravek Remsima, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje. Současné podávání živých vakcín s přípravkem Remsima se nedoporučuje. U kojenčů, kteří byli inutero vystaveni infliximabu, se po narození doporučuje počkat alespoň 6 měsíců před podáním živých vakcín. **Fertilita, těhotenství a kojení:** ženy ve fertilním věku musí užívat adekvátní antikoncepci k zabránění otěhotnění a v jejím užívání musí pokračovat nejméně 6 měsíců po poslední kúře přípravkem Remsima. Infliximab prochází placentou a byl detekován v séru kojenčů po dobu až 6 měsíců od narození. **Nežádoucí účinky:** vřové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex), bolest hlavy, vertigo, závratě, hypestezie, parestezie, hypotenze, hypertenze, ekchymóza, návaly, zrudnutí, infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie), dyspnoe, epistaxe, bolest břicha, nauzea, průjem, dyspepsie, zvýšené transaminázy, urtikarie, exantém, pruritus, hyperhidróza, suchost kůže, reakce spojené s infuzí, bolest, bolest na prsou, únava, horečka, reakce v místě vpichu injekce. **Doba použitelnosti:** Před rozpuštěním: 60 měsíců při teplotě 2°C–8°C. Přípravek Remsima může být uchovávan při teplotách maximálně až do 25°C jednorázově po dobu až 6 měsíců, nesmí ale překročit původní dobu použitelnosti. Nová doba použitelnosti musí být napsána na krabičku. Po vyjmutí z chladničky nesmí být přípravek Remsima do chladničky vrácen. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Maďarsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/853/001, EU/1/13/853/003. **Datum revize textu:** 29. 5. 2020

Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Reference: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h853.htm>

EGIS Praha, spol. s r.o., Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1, tel: +420 227 129 111, [www.egispraha.cz](http://www.egispraha.cz)





Další observační studie provedená v Jižní Koreji prospektivně porovnávala 2 skupiny léčených. Všichni zařazení pacienti byli nejdříve léčeni minimálně 6 měsíců originálním infliximabem (74 dětí, průměrný věk 14,9 let). Následně došlo k rozdělení na skupinu léčenou nadále originálem (36 dětí) a na skupinu léčenou přípravkem CT-P13. Pacienti byli sledováni jeden rok. Po roce léčby byla trvalá remise zjištěna u 78 % dětí ve skupině s originálem a u 79 % ve skupině léčené biosimilárním přípravkem. Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v parametrech účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetice ani imunogenicitě (9).

V roce 2018 byla publikována další prospektivní studie z Velké Británie hodnotící výsledky biologické léčby dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty. Ve studii bylo mimo jiné zařazeno 175 dětí, léčených originálním infliximabem a 82 s biosimilárním přípravkem CT-P13. Jako kontrola byla použita historická data 398 dětských pacientů léčených originálem v období let 2011–2015. Účinnost a bezpečnost přípravku CT-P13 po roce sledování byly shodné s originálem. Autoři odhadli úsporu při použití biosimilárního přípravku mezi 10 a 30 % nákladů (10).

Další studií, zabývající se switchem z léčby originálním infliximabem na biosimilární je observační studie z let 2016–2018, probíhající ve třech centrech

ve Skotsku. Celkem 33 pacientů průměrného věku 13,7 let léčených originálem bylo převedeno na biosimilár a léčeno po dobu jednoho roku. Během 12 měsíců sledování nebyly zaznamenány žádné rozdíly v aktivitě onemocnění, biomarkerech, tvorbě protilátek, nebo farmakokinetice oproti terapii originálem. Odhadovaná úspora byla 1 500 liber na pacienta a rok (11).

Zcela recentní studie autorů z belgického Leuvenu je zajímavá tím, že se podrobně zabývala i stanovováním plazmatických koncentrací infliximabu u dětských pacientů. Zahrnula 42 dětí (26 s CD a 16 s UC), léčených v průměru 13,5 měsíce originálním přípravkem infliximabu, které byly po zařazení do studie sledovány 6 měsíců na původní léčbě, poté byly převedeny na biosimilární přípravek a sledovány dalších 6 měsíců. Průměrné vstupní minimální plazmatické koncentrace infliximabu u nich byly 5,7 µg/ml, zatímco v závěru studie to bylo 6,5 µg/ml. Po převedení se významně nelišil ani počet pacientů v remisi, ani hodnoty sedimentace, CRP, plazmatický albumin, hmotnost a BMI. Shodné byly i parametry bezpečnosti (12).

Ve finské studii byly naopak retrospektivně hodnoceny výsledky dětí s idiopatickými střevními záněty dosud neléčených biologickými přípravky. Z 51 zařazených dětí průměrného

věku 12 let mělo 65 % diagnózu CD. Léčba originálním infliximabem byla zahájena v roce 2015 u 23 z nich, zatímco 28 bylo od počátku roku 2016 léčeno biosimilárním přípravkem CT-P13. Ani zde nebyly po 13 měsících sledování nalezeny žádné významné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti. Ve skutečnosti řada sledovaných parametrů měla statisticky významně lepší výsledky ve skupině s biosimilárním přípravkem, což lze ovšem připsat spíše rozdílu vstupních charakteristik zařazených pacientů (13).

## Závěr

Zavedení biosimilárních přípravků do klinické praxe významně snížilo náklady na léčbu a zásadním způsobem rozšířilo dostupnost této moderní farmakoterapie. Biosimilární přípravek infliximabu CT-P13 byl na základě využití principu extrapolace registrován pro použití i u dětí s idiopatickými střevními záněty. Dosavadní publikované výsledky plně podporují oprávněnost tohoto postupu a dokazují, že je bezpečnou a efektivní léčbou i v pediatrii. Potvrzují také bezpečnost a zachování účinnosti při změně léčby z originálního přípravku na biosimilární i u pediatrických pacientů.

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2020\_009.*

## LITERATURA:

1. Urbánek K. Specifika regulace biosimilárních léčiv v Evropské unii. In: Tesař V a kol. Biosimilars. Mladá fronta, Praha 2017, pp. 23–33.
2. Strojil J. Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 14–18.
3. K. První biosimilární monoklonální protilátka – infliximab. Klin Farmakol Farm 2014; 28(1): 19–22.
4. Gulacsi L, Pentek M, Rencz F et al. Biosimilars for the Management of Inflammatory Bowel Diseases: Economic Considerations. Curr Med Chem. 2019; 26(2): 259–269.
5. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2019 Oct; 34(10): 1633–1652.
6. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiewicz A, Plocek A, Gawronska A, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. J Crohns Colitis. 2016; 10(2): 127–32.
7. Sieczkowska-Golub J, Meglicka M, Plocek A, Banaszkiewicz A, Jarzębicka D, et al. Induction Therapy With Biosimilar Infliximab in Children With Crohn Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 65(3): 285–288.
8. Richmond L, Curtis L, Garrick V, Rogers P, Wilson M, Tayler R, Henderson P, Hansen R, Wilson DC, Russell RK. Biosimilar infliximab use in paediatric IBD. Arch Dis Child. 2018; 103(1): 89–91.
9. Kang B, Lee Y, Lee K, Choi YO, Choe YH. Long-term Outcomes After Switching to CT-P13 in Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Prospective Observational Study. Inflamm Bowel Dis. 2018; 15: 24(3): 607–616.
10. Chanchlani N, Mortier K, Williams LJ, Muhammed R, Auth MKH, et al. Use of Infliximab Biosimilar Versus Originator in a Pediatric United Kingdom. Inflammatory Bowel Disease Induction Cohort. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(4): 513–519.
11. Gervais L, McLean LL, Wilson ML, Cameron C, Curtis L, et al. Switching From Originator to Biosimilar Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease Is Feasible and Uneventful. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 67(6): 745–748.
12. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, Van Assche G, Ferrante M, et al. Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity is Not Affected by Switching From Infliximab Originator to a Biosimilar in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. Ther Drug Monit. 2019; 41(3): 317–324.
13. Nikkonen A, Kolho KL. Infliximab and its biosimilar produced similar first-year therapy outcomes in patients with inflammatory bowel disease. Acta Paediatr. 2020 Apr; 109(4): 836–841.



# Monoklonální protilátky u těhotných s idiopatickými střevními záněty

**Barbora Pipek**

Centrum péče o zažívací trakt. Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD-inflammatory bowel disease) jsou skupinou onemocnění, které zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC) a postihují především mladé dospělé v produktivním věku. Anti-TNF látky představují první typ biologické léčby IBD a jejich podávání v průběhu těhotenství je již doloženo četnými observačními studiemi. V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti  $\alpha 4\beta 7$  integrinovému receptoru – vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových léčiv na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí spolehlivé důkazy o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.

**Klíčová slova:** idiopatické střevní záněty, těhotenství, monoklonální protilátky, adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab.

## Monoclonal antibodies in pregnant women with inflammatory bowel disease

Crohn's disease and ulcerative colitis are inflammatory bowel diseases which affect mainly young people in their reproductive age. Anti-TNF treatment presents the first type of biological treatment of IBD and its safety during pregnancy is already documented by numerous observational studies. However, in recent years, the spectrum of biological treatment of IBD has expanded owing to two new monoclonal antibodies with different mechanisms of effect: vedolizumab (humanized monoclonal antibody against leukocyte integrin receptors  $\alpha 4\beta 7$ ) and ustekinumab (human monoclonal IgG1 antibody against interleukin IL 12/23 unit).

Nonetheless, due to the small number of patients, the data are still limited and further monitoring is required.

**Key words:** inflammatory bowel disease, pregnancy, monoclonal antibodies, adalimumab, infliximab, vedolizumab, ustekinumab.

## Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) jsou skupinou chronických zánětlivých imunitně podmíněných onemocnění, které zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Etiologie a patogeneze obou nemocí je známá pouze částečně. Předpokládá se multifaktoriální působení genetické predispozice, poruchy homeostázy mezi střevním mikrobiomem a hostitelským organismem spolu se změnou imunitní odpovědi za současného působení zevních faktorů. Onemocnění tak

pravděpodobně vzniká v důsledku abnormální reakce imunitního systému u geneticky vnímavých jedinců (1, 2).

IBD postihuje především populace ekonomicky vyspělých zemí a jejich incidence a prevalence v západním světě neustále vzrůstá a odhaduje se, že chronickým střevním onemocněním trpí 0,5–1,5 % populace západní Evropy a Severní Ameriky. Za posledních 30 let se IBD populace zdvojnásobila a z dosavadního vývoje lze usuzovat, že tento vzestup bude i v budoucnu dále pokračovat (3). V Evropě je postiženo více než 3,5

milionu lidí, v České republice činí celkový počet pacientů s IBD téměř 50 tisíc. Epidemiologické studie prokázaly severojižní gradient s nejvyšší incidencí IBD ve skandinávských zemích a nejnižší v oblasti středomoří. V posledních letech byl potvrzen také západovýchodní gradient s nejvyšší incidencí IBD na atlantském pobřeží Evropy a nejnižší v asijských oblastech (4). Data získaná z prospektivního šetření, které probíhalo v České republice a v dalších zemích ukázala, že incidence IBD dosahuje hodnoty kolem 12–15/100 000 a odpovídá střední hodnotě mezi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@seznam.cz

Centrum péče o zažívací trakt. Vítkovická nemocnice, a.s., Ostrava

Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava-Vítkovice

Cit. zkr. Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 74–77

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2020

západní a východní Evropou a věrně tak odráží geografickou polohu ČR (5).

## IBD a gravidita

Chronické střevní nemoci jsou velmi často diagnostikovány v mladém produktivním věku a značná část pacientek otěhotní v průběhu nemoci. Proto i léčba v době těhotenství je u nemocných s IBD velmi aktuálním tématem. Současné poznatky jednoznačně prokazují, že nikoliv medikamentózní léčba, ale aktivita střevního zánětu je hlavním zdrojem komplikací v průběhu gravidity. Remise neboli klidová fáze nemoci se tak ukazuje jako nejdůležitější faktor zdárného průběhu těhotenství (6, 7).

U těhotných pacientek s IBD se ve srovnání se zdravými těhotnými ženami častěji vyskytují komplikace včetně spontánního potratu, předčasného porodu a nižší porodní hmotnosti dítěte. Tyto komplikace jsou do značné míry způsobeny aktivitou choroby. I proto je nutné dodržet již zmíněnou podmínku remise jako základního předpokladu nekomplikovaného průběhu plánovaného těhotenství. V případě aktivity ulcerózní kolitidy v době koncepce dojde ke zhoršení stavu u 50 % pacientek, 25 % je stabilních (s nezměněnou aktivitou onemocnění) a u 25 % dojde ke zmírnění příznaků onemocnění. Při aktivní Crohnově chorobě se v době koncepce u třetiny pacientek stav zhorší, u třetiny zůstane stabilně aktivní a u třetiny dojde ke zlepšení stavu. Snížení aktivity choroby často souvisí s ukončením kouření v době těhotenství a exacerbace v prvním trimestru může být způsobena svévolným přerušením léčby. Někdy pozorované zlepšení choroby po porodu charakterizované redukcí stenóz a snížením počtu resekčních výkonů je vysvětlováno vlivem těhotenství na imunitní odpověď, rozdílností hlavního histokompatibilního systému (HLA) matky a plodu a tvorbou hormonu relaxinu v době porodu (3, 6).

Dosažení a udržení klidového stadia IBD však vyžaduje často intenzivní protizánětlivou léčbu, včetně biologické léčby. Nejstarší typ biologické léčby, jehož podávání v průběhu těhotenství je s úspěchem doloženo observačními studiemi, jsou monoklonální protilátky proti TNF-alfa (8). V posledních několika letech se však spektrum biologické léčby IBD rozšířilo o další dvě nové monoklonální protilátky s odlišným mechanismem účinku: protilátku proti  $\alpha 4\beta 7$  integrinovému

**Tab. 1.** Přehled monoklonálních protilátek užívaných v léčbě IBD těhotných pacientek včetně mechanismu účinku, kategorie dle FDA, dávky a doporučené sérové koncentrace

| Název léčiva       | Mechanismus účinku                                          | Kategorie dle FDA | Dávka (udržovací léčba) | Dávkovací interval | Sérové koncentrace (cílová hladina) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| <b>Adalimumab</b>  | protilátka proti TNF- $\alpha$                              | B                 | 40 mg s.c.              | 2 týdny            | 7,5 $\mu$ g/ml                      |
| <b>Infliximab</b>  | protilátka proti TNF- $\alpha$                              | B                 | 5 mg/kg i.v.            | 8 týdnů            | 5 $\mu$ g/ml                        |
| <b>Vedolizumab</b> | antiintegrinová protilátka (podjednotka $\alpha 4\beta 7$ ) | B                 | 300 mg i.v.             | 8 týdnů            | není určeno                         |
| <b>Ustekinumab</b> | antiinterleukinovaná protilátka IL-12 a IL-23               | B                 | 90 mg s.c.              | 8 týdnů            | není určeno                         |

receptoru vedolizumab a protilátku proti interleukinu 12/23 – ustekinumab. I když dosavadně publikované údaje neprokazují jednoznačně negativní vliv těchto nových preparátů na průběh těhotenství a vývoj plodu, vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí zatím spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity (9–13).

## Anti-TNF léčiva

Kritéria FDA (Food and Drug Administration) patří ve světě k nejuznávanějším pro posuzování rizik jakékoliv léčby z hlediska početí, průběhu těhotenství, porodu a možnosti kojení (14, 15). Podle FDA jsou anti-TNF léčiva, tj. infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol zařazené do skupiny B, protože chybí kontrolované studie u těhotných žen. Jsou však k dispozici údaje o studiích s pokusnými zvířaty, které jsou vesměs bez průkazu nežádoucích účinků pro plod a fertilitu. Podobně i ECCO (European Crohns and Colitis Organisation) považuje tyto preparáty za pravděpodobně bezpečné a aktuální doporučení ECCO umožňují jejich používání pro léčbu IBD v graviditě a laktaci (6, 7).

V současné době je k dispozici velké množství dat o léčbě anti-TNF přípravky (infliximab, adalimumab) v graviditě.

*Golimumab* je plně humánní protilátka proti TNF- $\alpha$  schválená v ČR pro léčbu ulcerózní kolitidy v roce 2013. Využití golimumabu v klinické praxi je vzhledem k limitové účinnosti omezené a tudíž chybějí i informace ohledně vlivu léku na graviditu. S ohledem na charakter léku (imunoglobulin třídy IgG) lze však očekávat výsledky podobné ostatním lékům této kategorie.

*Certolizumab* pegol je pegylovaný Fab fragment schválený k léčbě Crohnovy choroby mimo země EU. Vzhledem k absenci Fc části molekuly imunoglobulinu není možný aktivní transplacentární přenos a přestup do krevního oběhu plodu při aplikaci v průběhu gravidity

může probíhat pouze pasivní difuzí. Na rozdíl od IFX a ADA dosahují koncentrace certolizumabu v krvi novorozenců jen zlomek hladin, které detekujeme v krvi matky. Pravděpodobně ani zde nebude léčba v průběhu gravidity spojena s vyšším rizikem komplikací u novorozenců (7).

Údaje o možných nežádoucích účincích na plodnost a těhotenství vycházejí původně z velkých revmatologických sledování, jednak z údajů národních a firemních registrů a z klinických studií.

Studie Piano je multicentrická, prospektivní studie u souboru 1289 pacientů, kdy byla sledována jak expozice monoterapií azathioprinu, tak anti-TNF léčba a také konkomitantní léčba azathioprinem a anti-TNF. Získané údaje byly hodnoceny ještě rok po narození dětí a bylo prokázáno, že ani azathioprin, ani anti-TNF přípravky nejsou asociovány s vyšším rizikem spontánního potratu, vrozených vad, předčasného porodu, intrauterinního zpomalení růstu, s vyšší frekvencí porodů císařským řezem nebo s pobytem na jednotce intenzivní péče. Pouze ve skupině léčené dvojkombinací se vyskytly častější infekce u dětí do jednoho roku věku (3, 15, 16). Současné poznatky tedy ukazují, že užití anti-TNF léčby v graviditě je relativně bezpečné a jen mírně zatížené vyšším rizikem vzniku infekčních komplikací u dítěte exponovaného kombinované léčbě. Intrauterinní expozice plodu infliximabu nebo adalimumabu nezvyšuje riziko komplikací v těhotenství, porodu nebo vrozených vad, nicméně chybí data na dlouhodobý vliv na imunitní systém (17, 18, 19, 20).

Infliximab a adalimumab jsou IgG1 protilátky a v průběhu těhotenství jsou aktivně transportovány přes placentární bariéru do krevního oběhu plodu. Tento transport se zvyšuje od druhé poloviny těhotenství a maxima dosáhne ke konci gravidity. Oba léky se proto objevují v krvi novorozence a jejich hladiny závisí na tom, ve které fázi

těhotenství byla podána poslední dávka. Bortlík ve svém souboru prezentuje, že plazmatická koncentrace infliximabu pozitivně koreluje s gestačním věkem v době poslední infuze i s hladinou léku v séru matky při porodu. V pupečníkové krvi novorozenců hladina infliximabu převyšuje hladinu u matky v době porodu tři až čtyřikrát (3, 8) (graf 1, 2). Vysvětlením je patrně nezralost retikuloendoteliálního systému dítěte, který se na eliminaci anti-TNF protilátek podílí. Detekovatelné hladiny tak v krvi novorozence přetrvávají až do dvanáctého měsíce po porodu, i když obvykle mizí do šesti měsíců. Tento fakt má zásadní význam při plánování očkování živými vakcínami. Stanovení koncentrací anti-TNF léčiva v séru dítěte se doporučuje před případným očkováním živými vakcínami v průběhu prvního půl roku až roku života dítěte. Pokud toto měření není k dispozici, doporučuje se odložit očkování (proti tuberkulóze a rotavirové infekci) minimálně do věku 6 měsíců. Očkování neživými vakcínami není omezeno (17). Abychom snížili intrauterinní expozici plodu a tím minimalizovali hladiny léku v krvi novorozence v době po porodu, lze ukončit léčbu monoklonální protilátkou na konci druhého trimestru. Poslední dávku infliximabu nebo adalimumabu aplikujeme na konci druhého trimestru gravidity, kdy u většiny pacientek je tento postup bezpečný z hlediska udržení remise do konce těhotenství. Pokud se gravidní žena nachází v riziku vzplanutí choroby (má komplikovaný průběh nemoci, přetrvávající aktivitu, vysoké riziko relapsu apod.) je možné pokračovat v léčbě po celou dobu. Anti-TNF protilátky přecházejí dle posledních dat do mateřského mléka ve velmi omezeném množství, laktace proto v průběhu léčby není omezena (6, 17).

Dávkování IFX a ADA není v průběhu gravidity změněno. V indukční fázi podáváme infliximab v dávce 5 mg na kilogram hmotnosti pacientky v podobě i.v. infuze v týdnech 0, 2 a 6. V udržovací léčbě pak v stejné dávce v intervalu co 8 týdnů. Adalimumab ve formě subkutánní injekce v dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2, 40 mg pak každých 14 dní v udržovacím režimu. Intenzifikace léčby (intervalem a/nebo dávkou) je možná i v průběhu těhotenství, pokud to vyžaduje situace. Cílová sérová koncentrace pro IFX je 5 µg/ml, u ADA 7.5 µg/ml.

## Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka typu IgG1cilená na integrin α4β7, která selektivně

brání migraci lymfocytů do střevní submukózy a tím zamezuje rozvoji zánětu v trávicí trubici. Je určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou, v České republice je dostupný od roku 2016. Provedený klinický výzkum nazvaný GEMINI I–III ukázal vysokou účinnost a bezpečnost vedolizumabu v léčbě nemocných se středně až vysoce aktivní Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Výhodou léčby vedolizumabem je vysoká účinnost také u nemocných, u nichž selhala léčba cílená proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa nebo jejichž organismus přestal na léčbu těmito přípravky odpovídat. Jeho velkou předností je setrvalý účinek, který v průběhu dlouhodobého podávání narůstá, minimální imunogenita a velmi vysoká bezpečnost, která je dána selektivním účinkem na gastrointestinální trakt. Určitou nevýhodou může být relativně pomalý nástup protizánětlivého účinku, omezené působení na mimostřevní projevy idiopatických střevních zánětů a malý potenciál pro léčení perianální formy Crohnovy nemoci.

Dávkování vedolizumabu je v podobě i.v. infuze v dávce 300 mg týdnů 0, 2 a 6. Poté v udržovacím režimu co 8 týdnů. U pacientů s Crohnovou chorobou je možno při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10. U těhotných žen dávkování ani intervaly neměníme, cílová sérová hladina zatím není stanovena (19).

Limitovaná data o léčbě vedolizumabem v době těhotenství neprokazují zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Při léčbě v graviditě je nutné sledování stavu matky, novorozence a dalšího vývoje dítěte obdobně, jako při terapii anti-TNF preparáty. Jedná se stejně jako u anti-TNF IgG1 (imunoglobulin G1) protilátku, která ve druhé polovině gravidity aktivně prostupuje placentární bariérou. Podle Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv FDA patří do kategorie B a nebylo u ní prokázáno zvýšené riziko poškození plodu. V souborech čítajících několik desítek pacientek exponovaných v graviditě nebyl zjištěn negativní vliv (vedolizumab a ustekinumab) na vývoj plodu nebo stav novorozenců (21, 22). Je však potřeba dalších dat k ověření bezpečnosti této léčby v graviditě. Obě biologika byly rovněž detekovány v séru novorozenců exponovaných těmito léky intrauterinně (12, 23). Vzhledem však k omezenému množství informací je vhodné u dětí exponovaných intrauterinně tomuto léčivu postupovat obdobně jako při expozici anti-TNF protilátkám.

## Ustekinumab

Ustekinumab je humánní monoklonální IgG1 protilátka proti podjednotce p40 interleukinu 12 a 23, které sehrávají zásadní roli v onemocnění zprostředkovaném imunitním systémem.

V České republice je dostupný od roku 2017 pro léčbu Crohnovy choroby. Klinické sledování UNITY (1,2) potvrdilo efekt ustekinumabu u pacientů s CN, kteří selhali na konvenční léčbě. Z výsledků provedených studií dále vyplývá, že ustekinumab je bezpečný a efektivní v rámci indukční i udržovací léčby, a to bez ohledu na předchozí léčbu inhibitory TNF-α.

Indukční dávka ustekinumabu spočívá v intravenózním podání v závislosti na tělesné hmotnosti – u pacientů s hmotností ≤ 55 kg se podává intravenózní infuze v dávce 260 mg, u osob s váhou 55 až ≤ 85 kg je doporučena dávka 390 mg a pro pacienty s váhou > 85 kg dávka 520 mg i.v. Udržovací terapie spočívá v subkutánním podávání 90 mg ustekinumabu. První dávku je doporučeno aplikovat v týdnu 8 a dále podle odpovědi a stavu pacienta ve 12týdenních, resp. 8týdenních intervalech. V těhotenství není dávkování změněno, cílová sérová hladina zatím není stanovena.

Dostupná data o léčbě ustekinumabem v těhotenství jsou zatím srovnatelná jako u vedolizumabu. V době těhotenství se zatím neprokázalo zvýšené riziko pro průběh gravidity, vývoj plodu ani stav novorozence. Nutné je však další sledování a vzhledem k omezenému množství informací spojených s léčbou UST v graviditě, k této situaci přistupujeme obdobně jako při léčbě anti-TNF protilátkami.

## Závěr

Biologická léčba představuje v dnešní době nejúčinnější medikamentózní léčbu chronických střevních zánětů. Monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru infliximab a adalimumab jsou již běžně využívány v léčbě IBD těhotných pacientek a jejich bezpečnost je opakovaně prokazována ve velkých observačních studiích. Vedolizumab a ustekinumab jsou biologika s krátkou dobou dostupnosti na trhu, ale i přesto dosavadní dostupná data nesvědčí pro negativní vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu. Vzhledem k celkovému malému počtu doposud studovaných pacientek chybí však zatím jednoznačná spolehlivá evidence o bezpečnosti této léčby v průběhu gravidity.

## LITERATURA

- Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 379–389.
- Mináriková P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci* 2019; 3: 201–204.
- Douda T. Fertilita, gravidita a kojení u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Remedia* 2017; 27: 384–388.
- Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2017; 71: 501–509.
- Burisch J, Pedersen N, Cučkovič-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014; 63: 588–597.
- Woude CJ, Ardizzone S, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(2): 107–124.
- Lukáš M. Obecné principy biologické léčby u IBD. In: Pavelka K et al (eds). *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění*. Praha: Grada 2014: 253–264.
- Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48(8): 951–958.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 699–710.
- Moens A, van Hoeve K, Humblet E, et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2018.
- Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7): 941–950.
- Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, et al. Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(3): 376–378.
- Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017; 30(3).
- Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 811–823.
- Zbořil V, a kol. *Idiopatické střevní záněty*. Praha: Mladá fronta, 2018.
- Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, et al. Achievement of developmental milestones among off- spring of women with inflammatory bowel disease: The PIANO Registry. *Gastroenterology* 2014; 146: S–1.
- Bortlik M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro podávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019; 73(1): 11–24.
- Nielsen O, et al. Safety of TNF- $\alpha$  inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013; 11: 174.
- Bortlik M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2016; 70: 11–26.
- Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495–501.
- Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3): 286–292.
- Scherl E, Jacobstein D, Murphy C, et al. A109 Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab in the Crohn's disease clinical development program. *J Canadian Association Gastroenterology* 2018; I(Suppl 2): 166.
- Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(3): 386–388.



# Aktuality vo farmakoterapii astmy bronchiale

Štefan Laššán, Monika Laššánová

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Ústav farmakológie aklinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského

Astma bronchiale je jedno z najčastejších chronických, neprenosných ochorení u detí aj dospelých, charakterizované premenlivosťou respiračných symptómov a variabilitou výdychového prietoku vzduchu. Astma je heterogénne ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku komplexnej interakcie génov s prostredím, s rôznorodými klinickými prejavmi, typom a intenzitou zápalu a prestavbou dýchacích ciest. Cieľom liečby je dosiahnuť dobrú kontrolu ochorenia s minimalizovaním symptómov a rizika nepriaznivých následkov ochorenia. Základom liečby astmy sú protizápalové a bronchodilatačné lieky, ktoré sa podávajú v tzv. krokovej schéme liečby. Farmakologická liečba je založená na cykle hodnotenia a prehodnocovania kontroly príznakov, rizikových faktorov, komorbidít, vedľajších účinkov a spokojnosti pacienta prostredníctvom zdieľaných rozhodnutí. V dokumente GINA z roku 2019 je jasne zdôraznená významná aktualizácia v liečbe miernej astmy. V dokumente sú jasné odchýlky od desaťročia zaužívannej klinickej praxe samostatného užívania krátkodobo pôsobiacich  $\beta_2$ -sympatomimetik (SABA), ako uvoľňovačov príznakov, u pacientov s miernou astmou. Nové biologiká na liečbu ťažkej astmy spolu s novými špecifickými biomarkermi, predstavujú sľubný prístup pre fenotypovo-špecifické intervencie a personalizovanú liečbu. Cieľom krátkeho prehľadu je zdôrazniť súčasný prístup a odporúčania na liečbu astmy, nakoľko dokument GINA 2019 predstavuje významné posuny v liečbe astmy v krokoch 1 a 2 z piatich krokov v tzv. krokovej schéme liečby.

**Kľúčové slová:** asthma bronchiale, fenotypizácia, personalizovaný prístup, GINA, farmakologická liečba astmy.

## Update in asthma pharmacotherapy

Asthma is one of the most common chronic, non-communicable diseases in children and adults and it is characterised by variable respiratory symptoms and variable airflow limitation. Asthma is a consequence of and a consequence of complex gene–environment interactions, with heterogeneity in clinical presentation and the type and intensity of airway inflammation and remodelling. The goal of asthma treatment is to achieve good asthma control in order to minimise symptom burden and risk of adverse disease outcomes. Anti-inflammatory and bronchodilator treatments are the mainstay of asthma therapy and are used in a stepwise approach. Pharmacological treatment is based on a cycle of assessment and re-evaluation of symptom control, risk factors, comorbidities, side-effects, and patient satisfaction by means of shared decisions. The GINA 2019 report highlights significant updates in mild asthma management and these recommendations represent a clear deviation from decades of clinical practice mandating the use of symptom-driven SABA treatment alone in those with mild asthma. New biological therapies for treatment of severe asthma, together with developments in biomarkers, represent a promising approach for phenotype-specific interventions and more personalised treatment. The objective of this short review is to highlight current approach and recommendations since the GINA 2019 document represents significant shifts in asthma management at Steps 1 and 2 of the 5 treatment steps.

**Key words:** Asthma bronchiale, phenotypes, personalized approach, GINA Global Initiative for Asthma, asthma pharmacological treatment.

## Úvod

Astma bronchiale (AB), podľa aktuálne platnej definície iniciatívy Global Initiative for Asthma (GINA) z roku 2019 (1), je heterogénne

ochorenie zvyčajne charakterizované chronickým zápalom v dýchacích cestách. Astma je z klinického hľadiska definovaná na základe výskytu respiračných symptómov akými

sú hvízдание, dýchavica, tieseň na hrudníku a kašeľ, ktoré sú variabilné v čase aj intenzite a sú spojené s limitáciou výdychového prietoku vzduchu.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Monika Laššánová, PhD., monika.lassanova@fmed.uniba.sk  
Ústav farmakológie aklinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovensko

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 78–83  
Článok prijat redakci: 12. 3. 2020  
Článok prijat k publikaci: 27. 4. 2020

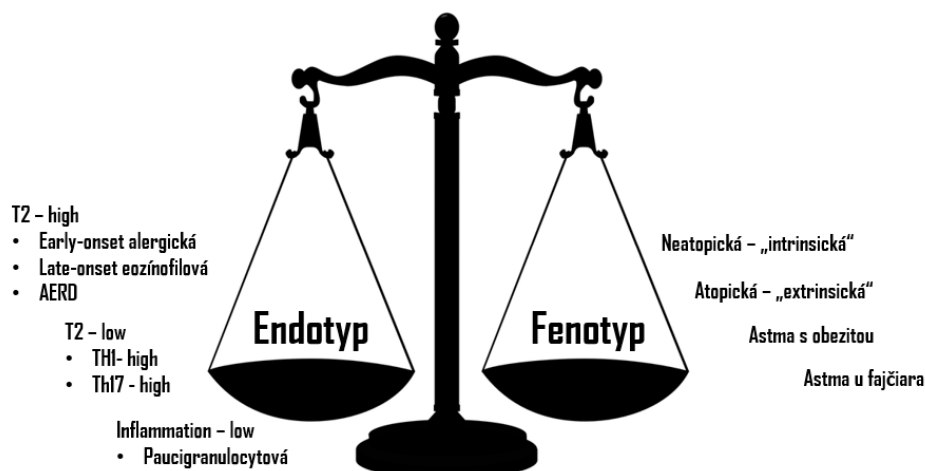
Medzi najväčšie medicínske a socioekonomické problémy zaťažujúce zdravotnícke a sociálne systémy v rozvinutých krajinách patrí v súčasnosti aj AB. Ako uvádza ostatné vydanie European Lung White book (2), v Európe aktuálne žije 204 miliónov ľudí vo veku 15 až 44 rokov, z ktorých 16 miliónov trpí AB. Títo astmatici podstúpia až 82 tisíc hospitalizácií ročne kvôli astme a 380 z nich ročne na astmu zomiera. AB patrí medzi vôbec najčastejšie ochorenia, s ktorými pacienti prichádzajú do ambulancií imunológov-alerológov a pneumológov-ftizeológov. Len na pneumologických ambulanciách je podľa údajov NCZI z roku 2018 liečených viac ako 111 tisíc pacientov s AB, čo predstavuje až 1/3 z celkového počtu pacientov dispenzarizovaných v rámci odboru tuberkulóza a respiračné choroby (3). Hoci AB nepatrí medzi ochorenia s vysokou mortalitou, existujú nenaplnené potreby týkajúce sa dlhodobého manažmentu pacientov s týmto ochorením. Ako ukázala prierezová štúdia ASCERTAIN s viac ako 900 astmatikmi v krajinách strednej Európy, až 37,8 % pacientov prekonallo v uplynulom roku  $\geq 1$  exacerbáciu, 30,7 % užíva jeden kontrolór ( $\pm$  uvoľňovač), 17,1 % kombináciu kontrolórov ( $\pm$  uvoľňovač), až 44,8 % len uvoľňovač a dokonca 7,4 % neužíva žiadne lieky (4). Dlhodobo nedostatočne kontrolovaná astma je rizikom z pohľadu prepuknutia exacerbácií, zníženia kvality života, absenteizmu i prezenteizmu v pracovnom prostredí a tým, samozrejme, aj záťažou na verejný zdroj (5).

Na výskyte charakteristických symptómov by mala byť založená správna diagnostika astmy. Jednak na dôkaze variabilného obmedzenia výdychového prietoku vzduchu – z testovania reverzibility po podaní bronchodilatátora, alebo aj z iných testov (variabilita v meraní PEF, bronchoprovokačný test, terapeutický efekt aspoň 4 týždňovej protizápalovej liečby). Je veľmi dôležité zdokumentovať dôkazy na diagnózu AB ešte pred podaním protizápalového lieku – kontrolóra, lebo je oveľa ťažšie potvrdiť diagnózu, ak sa začala liečba, najmä ak je úspešná. Hoci je AB spravidla charakterizovaná zápalom v dýchacích cestách (DC) a ich hyperresponzivitou, tieto črty nie sú potrebné, alebo dostačujúce pre diagnózu AB (1).

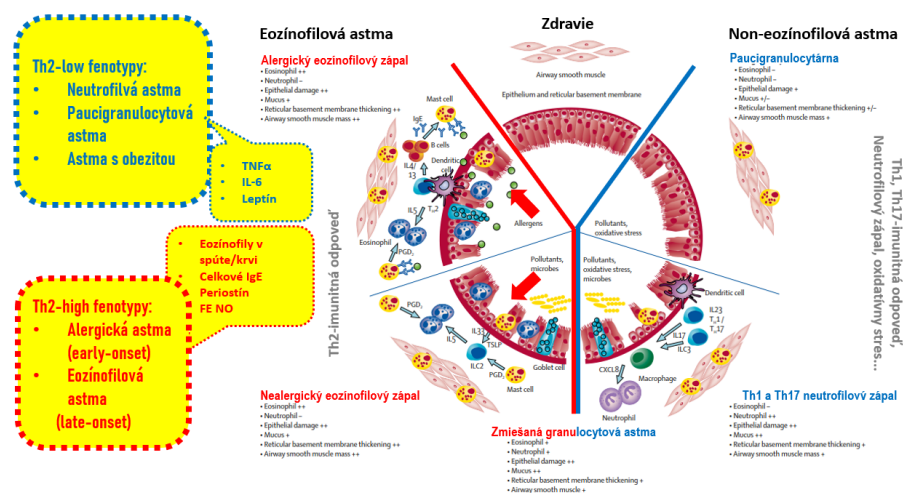
## Súčasný pohľad na astmu bronchiálnu

Súčasný pohľad na AB presahuje hranice jedinej chorobnej jednotky. Variabilita symptómov

**Obr. 1.** Praktické uvažovanie na úrovni endotypu a fenotypu astmy (upravené podľa 6)



**Obr. 2.** Najčastejšie zápalové endotypy bronchiálnej astmy (upravené podľa 8)



i patofyziologických procesov zdôvodňuje označenie AB viac za syndróm s heterogénnymi klinickými charakteristikami. Do popredia sa dostáva koncept astmatických fenotypov, ktoré majú vzájomne odlišné niektoré klinické i biologické vlastnosti (obrázok 1). Popri „štandardných“ fenotypoch s častým výskytom v populácii (napr. eozinofilová alergická alebo nealergická astma) predstavujú výzvu z pohľadu liečebného manažmentu fenotypy spojené často s ťažko liečiteľnou alebo ťažkou astmou – akými sú napríklad aspirínom exacerbované respiračné ochorenie (AERD), astma indukovaná námahou, nočná astma, astma v súbehu s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, astma so zníženou citlivosťou na liečbu kortikosteroidmi, astma v kontexte alergickej bronchopulmonálnej mykózy, astma s obezitou a non-eozinofilovým zápalom, eozinofilová astma s neskorým nástupom apod. (7). Rozširujúce sa liečebné možnosti nás vedú k pátraniu po konkrétnych molekulár-

ných a patologických mechanizmov v kontexte (zápalových) endotypov (obrázok 2). Dnes, keď sú dostupné monoklonálne protilátky pre liečbu ťažkej astmy s Th-2 typom zápalovej odpovede (anti-IL5/IL5R, anti-IgE, anti-IL4R), je dôležité uvažovať o endotypoch alergickej / nealergickej eozinofilovej astmy, zmiešanej granulocytovej astmy, paucigranulocytovej astmy alebo astmy spojenej s neutrofilovým zápalom charakteru pri Th1 a 17 (9).

Z uvedených faktov vyplýva nenaplnená potreba personalizovať prístup k manažmentu astmatika v celej škále možnej variability jeho ochorenia. K tomu nám môžu napomôcť aj nové špecifické biomarkery či molekulová fenotypizácia a endotypizácia, ktoré poskytnú vyššiu mieru pravdepodobnosti terapeutického úspechu pri diverzifikovanom využití doterajších liečebných modalít alebo nových látok z oblasti biológii. Spomedzi biomarkerov vo vzťahu k príslušným endotypom už dnes s úspechom

**Tab. 2.** Významný posun v krokoch 1–2 podľa dokumentu GINA 2019 (1, 13)

| Krok                                                                                 | Možnosti kontrolóra                | GINA 2018                                                                            | GINA 2019                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Krok 1</b><br>(pacienti so symptómami < dvakrát mesačne a bez rizika exacerbácií) | Preferovaná<br><br>Ďalšie možnosti | SABA p. p. bez kontrolóra<br><br>Nízka dávka ICS pravidelne                          | Nízka dávka ICS-formoterol p. p.<br><br>Nízka dávka ICS vždy pri užití SABA (vo fixnej alebo vo voľnej kombinácii)                                                                                                                                                          |
| <b>Krok 2</b>                                                                        | Preferovaná<br><br>Ďalšie možnosti | Nízka dávka ICS pravidelne<br><br>LTRA pravidelne<br>Nízka dávka ICS-LABA pravidelne | Nízka dávka ICS pravidelne<br>Nízka dávka ICS-formoterol p.p.<br><br>Nízka dávka ICS vždy pri užití SABA<br>LTRA pravidelne<br>Nízka dávka ICS-LABA pravidelne (výraznejšie zlepšenie symptómov a FEV <sub>1</sub> oproti ICS, ale drahšie a riziko exacerbácií je podobné) |

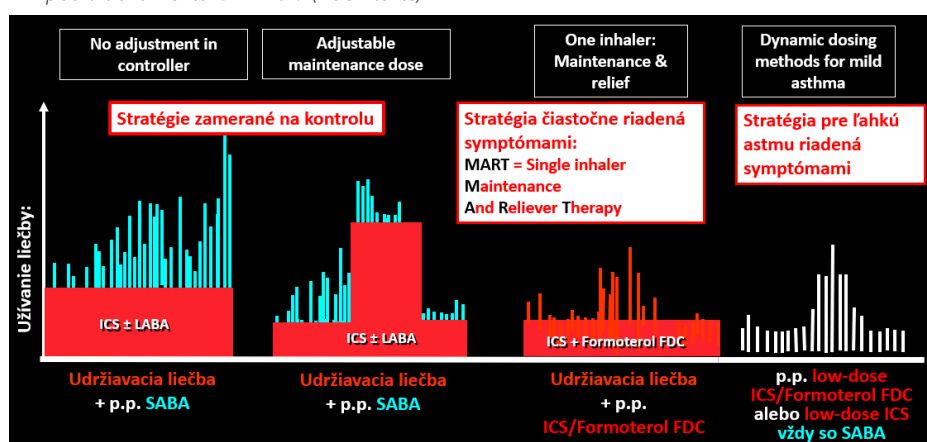
LTRA – leukotriénový antagonist; ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetikum; SABA – krátkodobo pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetikum

využívame kožné prick-testy, stanovovanie hladiny protilátok v triede IgE v krvi, eozinofily v spúte/krvi či FeNO pri alergickej astme. Tieto zrejme onedlho doplní monitoring hladiny perióstínu najmä z pohľadu predikcie odpovede na biologiká. Týka sa to hlavne relatívne malej (3,7 % z celkového počtu) podmnožiny astmatikov s tzv. ťažkou astmou (čiže vyžadujú liečbu v krokoch 4–5 podľa dokumentu GINA 2019 a napriek tomu vykazujú nízku kontrolu ochorenia pri dobrej adherencii a inhalačnej technike), ktorí predstavujú terapeuticky najproblematickejšiu skupinu spotrebúvajúcu viac ako 80 % celkových nákladov na liečbu ochorenia (1).

## Ciele manažmentu astmy bronchiale

Hlavnými cieľmi manažmentu AB je minimalizovať symptómy a obmedzenie aktivít, ako aj znížiť riziko nepriaznivých následkov ochorenia, akými sú: akútna exacerbácia, pokles pľúcnych funkcií a nežiaduce účinky liečby (1). Napriek dostupnosti moderných liečebných modalít existujú stále nenaplnené potreby a nároky na liečbu tohto ochorenia. Ako sa ukazuje, na Slovensku stále väčšina pacientov (55 %) nespĺňa kritéria kontroly astmy, čo sa týka tak novo diagnostikovaných, ako aj kontinuálne liečených pacientov vo všetkých stupňoch závažnosti ochorenia (10). Až 47 % pacientov v SR prekonáva ročne aspoň 1 akútnu exacerbáciu (medián 2 exacerbácie/pacient/rok), pričom takmer 1/5 vyžaduje z tohto dôvodu hospitalizáciu. Oddialenie liečby kontrolórom po takejto ťažkej exacerbácii zvyšuje riziko rekurencie exacerbácie do 6 mesiacov až trojnásobne. Napriek týmto dobre známym faktom je adherencia

**Obr. 3.** Porovnanie stratégií v liečbe astmy – dynamické dávkovacie schémy ako nový prístup v krokoch 1–2 podľa dokumentu GINA 2019 (viac v texte)



ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetikum; SABA – krátkodobo pôsobiace inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetikum; FDC – fixná kombinácia spríslušnou dávkou liekov

k liečbe kontrolórmí (hlavne inhalačnými kortikoidmi – ICS) pri astme neuspokojivá. Pacienti často zotrvávajú na liečbe uvoľňovačom (krátkodobo pôsobiace  $\beta_2$ -sympatomimetiká – SABA) bez kontrolóra a SABA významne nadužívajú (11). Nadužívanie SABA bez protizápalového lieku vedie ku zhoršeniu výsledkov liečby a ku komplikáciám (exacerbácie, úmrtia), ako aj k nárastu zápalu v dýchacích cestách, čím sa bludný kruh uzatvára (12).

Súčasná odporúčania GINA (1) vo vzťahu k liečbe zdôrazňujú dôležitosť kontinuálneho procesu kontroly odpovede na podávanú liečbu (symptómy, exacerbácie, nežiaduce účinky, spokojnosť pacienta, pľúcne funkcie), hodnotenie kontroly symptómov a rizikových faktorov, inhalačnej techniky, adherencie a pacientových preferencií, čo spoločne generuje signál k úprave liečby nielen farmakologickej, ale aj nefarmakologických postupov, či elimináciu modifikovateľných rizikových faktorov. Odporúčania GINA využívajú na kontrolu

symptómov a minimalizáciu budúceho rizika tzv. krokovú schému liečby, s využitím vyššieho kroku pri nedostatočnej kontrole AB (step-up) a naopak pri dobre kontrolovanom ochorení krok nižšie (step-down) na intenzitu liečbu, ktorá zabezpečí udržanie tejto kontroly. Pri voľbe kontrolóra sa rozhoduje pre liečbu, ktorá má najvyšší potenciál na kontrolu symptómov a redukciu rizika, pričom sa zohľadňuje jednak charakteristika pacienta (fenotyp: napr. fajčenie, časté exacerbácie, vysoká hladina IgE v krvi, eozinofília v krvi, spúte apod.), tak aj pacientove preferencie (obavy a očakávania vyplývajúce z manažmentu AB), či praktické problémy vo vzťahu k individuálnemu zvládnutiu inhalačnej techniky, bariéram vedúcim k nedostatočnej adherencii, alebo ku neúnosným nákladom na liečbu. V porovnaní s predchádzajúcou verziou dokumentu z roku 2018 (13), iniciatíva GINA, v stále aktuálnom dokumente, významne inovovala prístup k liečbe pacientov

**Tab. 3.** Porovnanie biológik schválených na terapiu Th2-high ťažkej astmy v EÚ

|                             | Mepolizumab                                                                                          | Reslizumab                                 | Benralizumab                                       | Omalizumab                                                                                                                     | Dupilumab                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mechanismus účinku</b>   | Anti-IL5                                                                                             | Anti-IL5                                   | Anti-IL5Rα                                         | Anti-IgE                                                                                                                       | Anti-IL4α                                                                                      |
| <b>Indikácia</b>            | Ťažká refraktérna eozinofilová astma                                                                 | Ťažká eozinofilová astma                   | Ťažká eozinofilová astma                           | Ťažká perzistujúca alergická astma                                                                                             | Ťažká eozinofilová astma                                                                       |
| <b>Časový interval</b>      | 1x za 4 týždne                                                                                       | 1x za 4 týždne                             | Prvké dávky 1x za 4 týždňov, potom 1x za 8 týždňov | 1x za 2–4 týždne                                                                                                               | 1x za 2 týždne                                                                                 |
| <b>Dávka/spôsob podania</b> | Fixná dávka 100 mg od 12 rokov 40 mg od 6 rokov subkutánne                                           | Podľa hmotnosti 3 mg/kg infúzia 20–50 min. | Fixná dávka 30 mg subkutánne                       | Podľa hmotnosti a hladiny IgE max. dávka 600 mg 1x za 2 týždne subkutánne                                                      | Podľa závažnosti astmy a komorbidít prvá dávka 400 al. 600 mg. ďalej 200 al. 300 mg subkutánne |
| <b>Vek (EU)</b>             | ≥ 6 rokov                                                                                            | ≥ 18 rokov                                 | ≥ 18 rokov                                         | ≥ 6 rokov                                                                                                                      | ≥ 12 rokov                                                                                     |
| <b>Úhrada v SR</b>          | Vysoké dávky ICS/LABA 3x ≥ 300 eoz/μl (1x za posledný rok) FEV <sub>1</sub> pod 80 % n.h. ≥ 18 rokov | Registrácia v EÚ V SR nedostupný           | Registrácia v EÚ V SR nedostupný                   | Vysoké dávky ICS/LABA Časté exacerbácie Časté symptómy Celoročný alergén IgE 76–1500 IU/ml FEV <sub>1</sub> /PEF pod 80 % n.h. | Registrácia v EÚ V SR nedostupný                                                               |

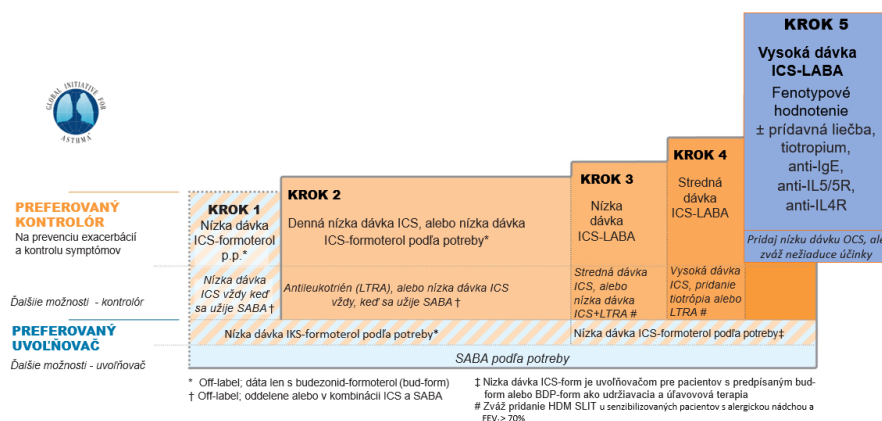
ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β<sub>2</sub>-sympatomimetikum; eoz – eozinofily; FEV<sub>1</sub> – objem úsilného výdychu za prvú sekundu; n.h. – náležitá hodnota; PEF – hodnota vrcholovej prietokovej rýchlosti pri výdychu

s ľahšími klinickými formami astmy (pre ktoré postačuje liečba v krokoch 1 a 2) a zapracovala do odporúčaní pre krok 5 určený pre ťažkých astmatikov, nové dôkazy o účinnosti a bezpečnosti dostupných biológik (tabuľka 1). Pozornosť venovaná pacientom s ťažkou astmou dokonca viedla k vydaniu špeciálnej prílohy komplexne postihujúcej celé spektrum otázok manažmentu tejto najrizikovejšej skupiny pacientov (14). Nájdeme tu odpovede nielen v oblasti preskripčného rozhodovania pri biológikách, ale aj algoritmicky spracované postupy vrátane ukončenia či zmeny liečby (medzi jendotlivými triedami biológik). Zameranie a rozsah tohto materiálu presahuje rámec tohto článku.

Odporúčania GINA kladú ďalej dôraz aj na posúdenie prítomnosti a dôslednú liečbu komorbidít s potenciálom zhoršiť kontrolu astmy, najmä chronickej rinosínusitídy, gastroezofageálneho refluxu, obezity, spánkových porúch dýchania, depresie alebo úzkosti.

## Stupňovitý manažment liečby astmy bronchiale

V prvých dvoch krokoch stupňovitého manažmentu liečby AB podľa dokumentu GINA 2019 (tabuľka 2) sa objavujú tzv. dynamické dávkovacie režimy: nízka dávka ICS vždy pri užití SABA (uvoľňovač) a nízka dávka ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom (dlhodobo pôsobiace inhalačné β<sub>2</sub>-sympatomimetikum = LABA) podľa potreby. Jedná sa o dávkovací režim zohľadňujúci dôkazy o účinnosti a bez-

**Obr. 4.** Odporúčania na liečbu bronchiálnej astmy pre dospelých a deti nad 12 rokov podľa dokumentu GINA 2019 (1)

LTRA – leukotriénový antagonist; ICS – inhalačný kortikoid; LABA – dlhodobo pôsobiace inhalačné β<sub>2</sub>-sympatomimetikum; SABA – krátkodobo pôsobiace inhalačné β<sub>2</sub>-sympatomimetikum; OCS – orálne kortikoidy; form – formoterol; BDP – beklometazón dipropionát; SLIT – sublingválna imunoterapia; FEV<sub>1</sub> – objem úsilného výdychu za prvú sekundu

pečnosti užívania lieku v súvislosti s výskytom symptómov pri ľahkej astme, kde sa jedná o podobne bezpečnú alternatívu v porovnaní s pravidelným užívaním kontrolóra (ICS) v oblasti rizika exacerbácií pri celkovo nižšej spotrebe ICS (štúdie BEST, BASALT alebo TREXA v prípade nízkej dávky ICS vždy pri užití SABA respektíve štúdie SYGMA 1, SYGMA 2 a Novel START pri nízkej dávke ICS s formoterolom podľa potreby) (15–20). Takáto filozofia rešpektuje prirodzený prístup ľahkých astmatikov k (ne)pravidelnosti užívania ich záchrannej a kontrolnej medicíny, pričom najdôležitejším posolstvom je dávka protizápalového lieku – ICS (kontrolóra) vždy v spojení s rýchlo pôsobiacim bronchodilatátorom, čo vedie okrem symptomatickej úľavy aj k potlačeniu zápalu,

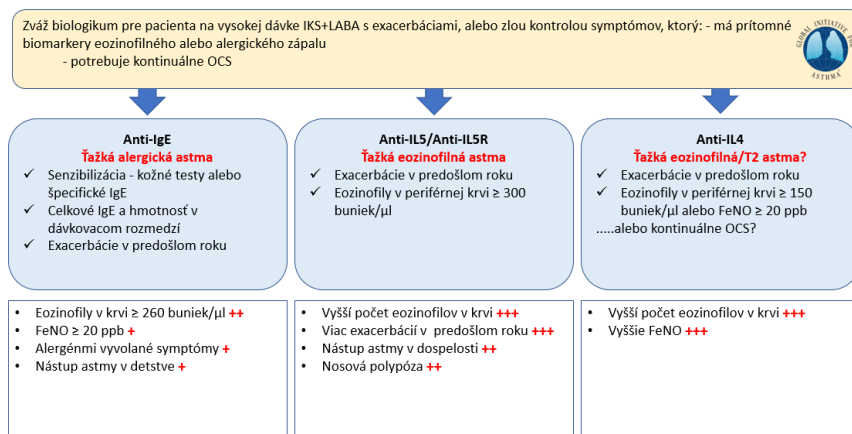
ktorý je hlavnou príčinou ťažkostí astmatika. Ku dávkovacím režimom založeným na kontrole a tzv. režimu MART („Single-Maintenance-and-reliever-treatment“ – uvoľňovač a kontrolór v jednom inhalátore) teda pribudli dynamické dávkovacie režimy. Ukazuje sa, že tieto režimy sú vhodné predovšetkým pre ľahšie formy astmy, pokiaľ závažnejšie formy (od kroku 3 nahor) už profitujú od pravidelnej liečby jedným alebo viacerými kontrolórmi. Prehľad dávkovacích režimov v liečbe astmy uvádzame na obrázku 3.

Čo teda odporúča iniciatíva GINA v jednotlivých krokoch (obrázok 4)? V prvom kroku pacienti kvôli bezpečnosti už nemajú užívať iba čisto liečbu uvoľňovačom SABA podľa potreby, pretože pridanie ICS významne znižuje riziko



závažných exacerbácií. Preto je vhodné zvoliť niektorý z vyššie uvedených dynamických dávkovacích režimov (nízka dávka ICS vždy pri užití SABA a nízka dávka ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom podľa potreby). V kroku dva je prednostnou liečbou buď nízka dávka ICS podávaná pravidelne (s veľkou databázou dôkazov v prospech zníženia rizika exacerbácií, hospitalizácií a úmrtí kvôli astme) alebo ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom podľa potreby s podobným dopadom na zmiernenie rizika vážnych udalostí pri nižšej celkovej spotrebe kortikoidu. Ďalšími možnosťami sú nízka dávka ICS vždy pri užití SABA podľa potreby alebo leukotriénový antagonista (LTRA) pravidelne. V kroku tri sa preferuje nízka dávka ICS najlepšie vo fixnej kombinácii s dlhodobopôsobiacim  $\beta$ 2-mimetikom (LABA) pravidelne. Ako alternatíva môže slúžiť pravidelné podávanie stredne vysokej až vysokej dávky ICS v monoterapii, alebo kombinácia nízkej dávky ICS s LTRA. Možno pristúpiť aj k liečbe nízkou dávkou ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom v režime MART. V režime MART (kontrolór a uvoľňovač v jednom inhalátore) predstavuje pre pacientov táto kombinácia aj úľavovú liečbu na rozdiel od ostatných pacientov, u ktorých je odporúčané užitie SABA. Kombinácia liečba ICS vo fixnej kombinácii s formoterolom je preferovaným uvoľňovačom u pacientov, u ktorých je aj udržiavacia liečba vedená pomocou takejto kombinácie. U pacientov s využitím (fixnej alebo voľnej) kombinácie ICS s odlišným LABA je možné použiť ako záchrannú liečbu SABA. U dospelých pacientov s alergickou rinitídou,  $FEV_1 > 70$  % náležitej hodnoty, ktorí majú potvrdenú precitlivosť na roztoc, je možné zvážiť doplnenie liečby o sublingválnu imunoterapiu. Krok štyri umožňuje pravidelné podávanie stredne vysokej až vysokej dávky kombinácie LABA s ICS, respektíve alternatívne vysoké dávky ICS v kombinácii s LTRA alebo s inhalačným tiotropíom. Využitie režimu MART a záchranná liečba sa riadia rovnakými princípmi ako v kroku 3. Krok päť je určený pre pacientov s ťažkou astmou, ktorí vyžadujú liečbu vysokými dávkami ICS s LABA a poprípade aj tiotropíom či systémovými kortikosteroidmi. Ako uvádza stanovisko Európskej respiračnej spoločnosti (9), je jednou z priorít viesť liečbu astmy tak, aby sa minimalizovala dávka systémového kortikoidu respektíve aby ho bolo

**Obr. 5.** Terapeutické rozhodovanie medzi jednotlivými triedami biologík u pacienta s ťažkou astmou v kroku 5 podľa dokumentu GINA 2019 (1)



$FeNO$  – frakcia oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu; OCS – orálne kortikoidy; ICS – inhalačný kortikoid

možné plne z dlhodobej liečby vysadiť. Preto je dôležité uprednostniť v prípade splnenia indikačných kritérií biologickú liečbu pred systémovou kortikoterapiou. Na tomto mieste zohráva dôležitú úlohu fenotypizácia ťažkého astmatika a hodnotenie naplnenia indikačných kritérií pre biologickú liečbu astmy s prevažujúcou Th2-zápalovou odpoveďou (1, 14). Biologiká sú pridávané ku základnej, predovšetkým inhalačnej, liečbe u pacientov s exacerbáciami/nízkou kontrolou symptómov napriek vysokým dávkam ICS s LABA alebo aj orálnym kortikoidom, ktorí majú pozitívne biomarkery svedčiace pre alergický či nealergický eozinofilový zápal. Na výber máme v súčasnosti tri skupiny biologík: anti-IgE, anti-IL5/anti-ILR a anti IL4R. Kritériá pri voľbe a základné charakteristiky jednotlivých biologík uvádzame v tabuľkách 3 a 1. Pokiaľ pacient vyhovuje kritériám pre indikáciu príslušného biologika, odporúča sa liečba v dĺžke najmenej 4 mesiacov na posúdenie terapeuticko-odpovede. V prípade dobrých výsledkov je možné pokračovať v skúšobnom podávaní do 6 až 12 mesiacov (čo je odporúčaná doba na prehodnotenie účinnosti a bezpečnosti liečby mepolizumabom, monoklonálnou protilátkou proti IL-5). Pokiaľ liečba nie je účinná, je možné ju ukončiť, alebo ak pacient spĺňa kritériá aj pre inú triedu biologík, liek zmeniť. Nejedná sa pritom o zriedkavý scenár. Ako ukázala re-analýza dát prierezovej observačnej štúdie IDEAL (21), vhodných na liečbu mepolizumabom bolo 20 %, benralizumabom 9 %, reslizumabom 13 % a omalizumabom 41 % ťažkých astmatikov, pričom medzi jednotlivými skupinami boli významné prieniky. Napríklad,

US National Health and Nutrition Examination Survey spĺňalo až 47 % pacientov astmatikov s ťažkou astmou indikačné kritériá pre anti-IgE aj anti-IL5 liečbu. Štúdia OSMO u pacientov s nekontrolovanou eozinofilovou AB na liečbe omalizumabom preukázala, že prechod na mepolizumab priniesol významnú redukciu exacerbácií vo všetkých stupňoch závažnosti, zlepšil pľúcne funkcie, kontrolu AB aj kvalitu života (22). Samozrejme ku zmene liečby možnom pristúpiť aj v opačnom smere, o čom svedčia početné publikované kazuistiky a retrospektívne vyhodnotených skupiny prípadov aj z nášho regiónu.

## Záver

Bronchiálnu astmu je možné racionálne a efektívne kontrolovať u väčšiny pacientov prostredníctvom intervencie zameranej na potlačenie zápalu, ako aj bronchokonstrikcie, či pridružených symptómov. Voľba dávkovacieho režimu inhalačnej liečby je súčasťou terapeutického majstrovstva lekára-špecialistu a jeho percepce individuálnych potrieb a postojov pacienta k ochoreniu. Preto, hoci astmu nemožno vyliečiť, pri vhodnom manažmente musí byť adekvátna spolupráca medzi lekárom a pacientom (rodinou), ktorá napomáha dosiahnutiu spoločných cieľov. Racionálna farmakoterapia astmy odporúča postup v krokoch, pričom zámerom je dosiahnuť stanovené ciele s čo najnižšou možnou intenzitou medikácie. Naopak, v skupine pacientov s najťažším priebehom ochorenia sa postupne rozširuje ponuka inovatívnych liečiv zo skupiny biologík, ktoré umožnia účinnú a cielenú liečbu v závislosti od konkrétneho zápalového fenotypu.

## LITERATÚRA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Dostupné na: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. The European Lung White Book. Respiratory health and disease in Europe. ISBN 978-1-84984-042-2
3. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2018. ISBN 978-80-89292-71-4
4. Meilinger M, Horváth I, Laššán Š, et al. Asthma control and perception from patient perspective in the Central European region. The ASCERTAIN survey. Pneumo Update Europe Poster. 9–10 June 2017, Vienna.
5. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, et al. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900491.
6. Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes and mechanisms of disease. *Clin rev Allergy Immunol* 2019; 56(2): 219–233.
7. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, et al. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(9): 733–743.
8. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783–800.
9. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588.
10. Laššán Š, Téglás I, Laššánová M. Targeting asthma control in real-life clinical practice by using ICS/LABA combination. *Klin Farmakol Farm* 2018; 33(3): 21–27.
11. Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019; 20: 183.
12. Barnes PJ, Szefler SJ, Reddel HK, et al. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1180–1186.
13. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Dostupné na: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
14. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. V2.0 April 2019. Dostupné na: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
15. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040–2052.
16. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of Physician-, Biomarker-, and Symptom- Based Strategies for Adjustment of Inhaled Corticosteroid Therapy in Adults with Asthma. The BASALT Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2012; 308(10): 987–997.
17. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650–657.
18. O'Byrne PM, FitzGerald M, Bateman ED, et al. Inhaled Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–1876.
19. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. Inhaled Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–1887.
20. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–2030.
21. Hinds D, Gibbons DC, Gunsoy NB, et al. Eligibility for newer biologic therapies in severe asthma, re-analysis of the IDEAL study. Poster No. 1008 (A5926). ATS International Conference, Dallas, May 17–22, 2019.
22. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019; DOI: 10.1111/all.13850.

# Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

**Anna Zatloukalová**

Lékařská fakulta, Centrum epidemiologického výzkumu, Ostravská univerzita

Univerzita Palackého Olomouc, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

Ústav zdravotnického managementu, Univerzita Palackého Olomouc

V současné době nová přímá perorální antikoagulancia (DOAC) postupně nahrazují dosavadní historicky nejčastěji užívaný warfarin. Jedná se o dvě skupiny léčiv přímo inhibující faktor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) a trombin (Pradaxa). Nabízí mnohá pozitiva, která ocení i samotní pacienti. Jedná se zejména o odpadnutí nutnosti pravidelné monitorace, minimum lékových a potravinových interakcí či příznivý bezpečnostní profil. Nicméně jako jednu z nevýhod lze vnímat nepřítomnost antidota při předávkování. Své specifické antidotum – Idarucizumab – má v současné době pouze Pradaxa. Ostatní jsou ve vývoji, stejně tak jako nové molekuly samotných antikoagulantů.

**Klíčová slova:** antikoagulancia, antidota, koagulační faktory, betrixaban, otamixaban.

## New direct oral anticoagulants - new molecules in research

Currently, new direct oral anticoagulants (DOAC) are gradually replacing the historically most frequently used warfarin. These are two classes of drugs directly inhibiting factor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) and thrombin (Pradaxa). It offers many positives that patients themselves will appreciate. These include, in particular, no need for regular monitoring, minimal drug and food interactions, or a favorable safety profile. However, one of the drawbacks is the absence of antidotes for overdose. Only Pradaxa currently has its specific antidote - Idarucizumab. Others are in development as well as new molecules of anticoagulants themselves.

**Key words:** anticoagulants, antidotes, coagulation factors, betrixaban, otamixaban.

Antikoagulační terapie byla v praxi několik desetiletí majoritně řešena zejména antagonisty vitamínu K. Konkrétně nejčastěji užívaný warfarin byl od svého zaregistrování jakožto humánního léčiva užíván od padesátých let minulého století. Léčba antagonisty vitamínu K ale s sebou nese mnohá negativa jako je například nutnost časté monitorace léčby, četné lékové a potravinové interakce a také častý výskyt nežádoucích účinků. Poté se na trhu postupně začala objevovat po dlouhé cestě klinického testování nová přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants – dále DOACs), která pro pacienty představují vhodnou alternativu s mnoha výhodami. U DOAC odpadá nutnost monitorace a navíc je velmi výhodný i jejich bezpečnostní

profil. DOAC lze rozdělit dle místa jejich účinku v koagulační kaskádě. Jedná se o přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto, apixaban – Eliquis, edoxaban – Lixiana) a přímé inhibitory trombinu (dabigatran – Pradaxa) (1, 2, 3). Nová antikoagulancia měla do roku 2015 značnou nevýhodu, a to nedostupnost specifického antidota pro případ vzniku významného krvácení nebo nutnosti urgentního chirurgického výkonu. Od podzimu roku 2015 bylo schváleno antidotum pro dabigatran etexilát – idarucizumab, monoklonální protilátka k vyvázání a k inaktivaci léčiva. Přípravek je registrován a dostupný na farmaceutickém trhu. Také byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein (Andexanet alfa), který váže přímé inhibitory FXa v místě jejich ak-

tivity. Andexanet alfa byl v USA (United States of America) oficiálně schválen dne 3. května 2018 (4). K reverzi účinku xabanů je ve 3. fázi klinického hodnocení ciraparantag (Aripazine, PER977), který působí jako univerzální antagonist antikoagulačního účinku xabanů i heparinů (5). Současně se testují nové molekuly z této skupiny nových přímých antikoagulantů respektive inhibitory faktoru Xa, a to konkrétně betrixaban, darexaban (YM150) a otamixaban.

## Nová antikoagulancia ve výzkumu

Mezi hlavní zástupce nových antikoagulantů ve výzkumu se řadí zejména betrixaban, darexaban a otamixaban. V tabulce 1 jsou uvedeny

k srovnání základní charakteristiky dostupné z klinických studií.

## Betrixaban

**Betrixaban** je mimořádně účinný inhibitor faktoru Xa. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho zatím jako jediný schválil pro dlouhodobou profylaxi žilní tromboembolie (VTE) u akutně nemocných pacientů. Ve studiích in vitro byla zjištěna cílová koncentrace betrixabanu inhibující tvorbu trombinu 5–25 ng/ml.

V první fázi klinických studií byl proto na zdravých dobrovolnících testován perorálně podávaný betrixaban v dávkách 30–80 mg, tyto dávky byly organismem dobře tolerovány. Ve druhé fázi výzkumu ve studii EXPERT u 214 pacientů s náhradou kolenního kloubu nebyla prokázána lepší účinnost oproti enoxaparinu, avšak byla prokázána účinná antitrombotická aktivita při dávkách 15 a 40 mg, které byly dobře tolerovány, což umožnilo uskutečnění další studie. U 561 pacientů s nevalvulární fibrilací síní vykazovaly dávky 40, 60 a 80 mg betrixabanu v rámci studie zaměřené na prevenci mrtvice EXPLORE-Xa nejnižší výskyt případných krvácivých příhod ve srovnání s warfarinem. Ve třetí fázi klinického výzkumu (studie APEX) se testovala bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání betrixabanu u akutně nemocných pacientů s vysokým rizikem žilní tromboembolie (VTE). Díky minimální renální clearance, kterou betrixaban disponuje, mohli být poprvé do výzkumu zařazeni také pacienti s těžkým poškozením ledvin. Celkově studie APEX neprokázala lepší účinky betrixabanu ve srovnání s enoxaparinem při redukci kompozitu VTE v profylaxi VTE s prodlouženou dobou trvání u vysoce rizikové populace se zvýšenými D-dimery. Nicméně díky betrixabanu došlo u některých pacientů ke snížení příhod VTE bez zvýšení krvácení ve srovnání s enoxaparinem. Studie APEX tedy prokázala, že dlouhodobé užívání betrixabanu snižuje VTE bez významného zvýšení krvácení ve srovnání se standardní léčbou enoxaparinem. Betrixaban je jediným antikoagulačním činidlem, které významně snižuje riziko vzniku venózních tromboembolických příhod bez zvýšení významného krvácení dle uvedených studií. Pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti rozšířené profylaxe betrixabanem u akutně nemocných pacientů bude rozhodující vývoj vhodných kritérií pro identifikaci pacientů. Betrixaban má potenciál stát se významným

DOAC v klinické praxi, zejména díky jedinečným vlastnostem jako je dlouhý poločas rozpadu kolem 37 hodin, nedostatek hlavních interakcí CYP3A4 nebo biliární clearance (6, 7, 8, 9, 10).

**Darexaban** (YM150) je perorální inhibitor faktoru Xa vyvinutý pro profylaxi venózní a arteriální tromboembolie. Darexaban se rychle vstřebává a je extenzivně metabolizován na darexaban glukuronid (YM-222714), který je hlavním aktivním metabolitem darexabanu, převážně určujícím jeho antitrombotický účinek.

Studie zkoumající antikoagulační účinky darexabanu in vitro u myši a v lidské plazmě, naznačily, že darexaban má potenciál být perorálním antikoagulantem s lepším bezpečnostním profilem než warfarin díky jeho specifické farmakokinetice a farmakodynamice. Současně naznačují, že darexaban má širší terapeutické účinky a nižší riziko krvácení než warfarin, což ho činí slibným perorálním antikoagulantem pro profylaxi a léčbu tromboembolických onemocnění.

V první fázi klinických studií se testovalo léčivo na zdravých osobách. Cílem této studie bylo zhodnotit klinickou farmakokinetiku (PK), farmakodynamiku (PD), bezpečnost a snášenlivost vzestupných vícenásobných perorálních dávek darexabanu u zdravých bělošských a japonských žen i mužů ve věku 20 až 55 let, s BMI mezi 18 a 27. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná a testovala jednorázové a vícenásobné dávkování. Testované dávky byly 20, 60, 120 a 240 mg darexabanu. Studie dospěla k závěru, že jednorázové a opakované dávky darexabanu jsou bezpečné a dobře tolerované až do 240 mg s předvídatelnými profily P a PD u bělochů i Japonců, a že etnicita neovlivňuje PK, PD ani snášenlivost. V další studii fáze I se zkoumala vliv přímého inhibitoru faktoru Xa darexabanu podávaného ve formulaci s modifikovaným uvolňováním (darexaban-MR) na farmakokinetický (PK) profil digoxinu, používaný k léčbě srdečního selhání s fibrilací síní.

Současné podávání digoxinu s darexabanem-MR bylo dobře snášeno, bez neočekávaných nežádoucích účinků nebo bezpečnostních rizik. Současné podávání darexabanu-MR neovlivnilo rovnovážný PK profil digoxinu. Také byly provedeny dvě studie k vyhodnocení účinků potravy na farmakokinetiku glukuronidu darexabanu po podání darexabanu 15 mg tablety nebo 30 mg. V této studii nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v podávání léku s jídlem nebo nalačno. Darexaban tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy. V klinických studiích u pacientů po totální náhradě kyčle byla prokázána dobrá snášenlivost a snížení incidence žilní tromboembolie bez ohrožení výskytem závažného krvácení.

Klinická studie fáze II OPAL-2 měla za cíl definovat optimální dávkování a režim dávkování dlouhodobě podávaného darexabanu pro profylaxi cévní mozkové příhody u subjektů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF). V této dvojité zaslepené, randomizované, studii s paralelní skupinou se zkoumala bezpečnost a snášenlivost darexabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s NVAF. Tato studie ukázala, že všechny testované dávky darexabanu jsou bezpečné a obecně dobře snášeny a naznačuje, že darexaban 120 mg denně poskytuje podobné potlačení trombogeneze s potenciálně nižším rizikem krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.

Cílem studie II fáze ONYX-2 bylo analyzovat účinnost a bezpečnost darexabanu pro prevenci VTE po plánované totální arthroplastice kyčle. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl u dávek, pokud jde o výskyt jakékoliv krvácivé události. Darexaban má potenciál pro použití v profylaxi VTE po elektivní totální arthroplastice kyčle, zejména v dávkách 30–120 mg.

Studie fáze II RUBY-1 se zaměřila na stanovení bezpečnosti, snášenlivosti a nejslibnějšího režimu darexabanu pro prevenci ischemických příhod u akutního koronárního syndromu

**Tab. 1.** Základní charakteristiky nových molekul ve výzkumu

|                                      | betrixaban | darexaban    | otamixaban |
|--------------------------------------|------------|--------------|------------|
| <b>cíl inhibice</b>                  | F Xa       | F Xa         | F Xa       |
| <b>biologická dostupnost</b>         | 34 %       |              | 100 %      |
| <b>vazba na plazmatické proteiny</b> | 60 %       | 73,9–84,3 %* | <25 %      |
| <b>T<sub>max</sub> (h)</b>           | 3–4        | 0,75–1,5     | 0,5        |
| <b>metabolismus přes CYP450</b>      | < 1 %      | 0            |            |
| <b>renální exkrece (%)</b>           | 6–13 %     | 46,40 %      | <25 %      |
| <b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>           | 37         | 14–18        | 2–3        |

Legenda: T<sub>max</sub> – maximální koncentrace, T<sub>1/2</sub> – poločas rozpadu, \*záleží na dávce



(ACS). Míra krvácení byla číselně vyšší ve všech režimech darexabanu ve srovnání s placebem. Darexaban vykazoval dobrou snášenlivost bez známek jaterní toxicity. Darexaban, pokud je přidán k duální antiagregační léčbě po ACS, vede k očekávanému dvou až čtyřnásobnému zvýšení krvácení v závislosti na dávce. Studie však nebyla dostatečně průkazná, stanovení potenciálu nízkých dávek darexabanu při prevenci závažných kardiálních příhod po ACS by vyžadovalo rozsáhlou studii fáze III.

Zatím jediná publikovaná studie III fáze proběhla u japonských pacientů podstupujících velkou chirurgickou abdominální operaci. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou studii s mechanickou profylaxí, jejíž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost darexabanu 15 mg dvakrát denně v prevenci VTE. Z původního počtu 210 splnilo kritéria pro účast ve studii 156 pacientů ve věku 40 let a starší bylo randomizováno na darexaban 15 mg 2x denně nebo mechanickou profylaxi po dobu 28 dnů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt celkového VTE dvanáctý den. Výsledky z této studie naznačují, že darexaban je účinný jako profylaxe VTE u pacientů podstupujících velkou operaci břicha (11–19).

## Otamixaban

Jedná se o syntetický, silný, vysoce selektivní přímý inhibitor Xa faktoru k intravenóznímu (IV) podání s krátký poločas rozpadu (přibližně 30 min po podání) a rychlým nástupem účinku. Experimenty in vivo ukázaly, že otamixaban je účinný u hlodavců, psů a prasat. Hlavní cestou eliminace otamixabanu je moč. Redukční metabolismus se pravděpodobně vyskytuje v gastrointestinálním traktu.

Studie fáze I zaměřená na dávkování otamixabanu, které se účastnilo 80 zdravých dobrovolníků (otamixaban podáván 60 a zbývajícím 20 placebo) byla navrženo k posouzení bezpečnosti, farmakokinetických a specifických farmakodynamických markerů antikoagulace. Celkově byl otamixaban dobře snášen v průběhu 100-násobného dávkovacího režimu (od 1,7 do 183 mg/kg/h, 6-hodinová infuze). Předpokládaná cílová antitrombotická a terapeutická plazmatická koncentrace otamixabanu (100 ng/ml) byla dosažena po 6-hodinové infuzi po dávce 53 mg/kg/h. Při této dávce se aPTT i PT nezměnily výrazně, nicméně čas srážení se

jeví jako citlivější marker, u něž došlo ke 2,7-násobnému zvýšení. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyly pozorovány žádné významné lékové interakce na koagulaci nebo agregaci krevních destiček při současném podávání otamixabanu s tirofibanem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Další studie fáze I zkoumala farmakokinetiku, farmakodynamiku a snášenlivost přípravku Otamixaban u pacientů s mírným, středním a těžkým poškozením ledvin. Cílem bylo studovat účinek mírného, středně závažného a závažného poškození ledvin (RI) na farmakokinetiku otamixabanu a posoudit PD účinky otamixabanu u těchto pacientů a se shodnými subjekty s normální funkcí ledvin. Mezi 4 skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických parametrech (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR)). Parametry PD vzrostly bezprostředně po bolusové IV dávce a byly zvýšeny během 24hodinové infuze. Po ukončení IV infuze otamixabanu se parametry vrátily k základní hodnotě. Většina nežádoucích účinků byly krvácivé příhody. Nejčastěji uváděné bylo krvácení z místa vpichu. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Těžké nežádoucí účinky pak zahrnovaly krvácivé příhody epistaxi, krvácení z dásní, pozitivní okultní krvácení a krvácení v místě punkce. Nežádoucí účinky mimo krvácení hlášené u více než 1 subjektu byly průjem, bolest hlavy a anémie. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné abnormality u výsledků laboratorních hodnot nebo pro vitální funkce a EKG.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé multicentrické studii II fáze s cílem posoudit předběžnou bezpečnost, PK a PD otamixabanu u 119 pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (CAD), vykazoval otamixaban rychlý nástup koagulace, s anti-FXa aktivitou a antikoagulačním účinkem. V této studii s eskalující dávkou byly údaje hodnoceny u 119 pacientů, kteří byli rozděleni na čtyři dávkové skupiny. Léčba jednotlivých skupin sestávala z bolusu otamixabanu 15, 30, 45 a 60 µg/kg intravenózně po dobu 1 minuty, následovanou kontinuální infuzí otamixabanu 50, 100, 125 a 150 µg/kg/hod po dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace otamixabanu se zvýšily více než úměrně dávce. Účinek byl měřitelný 3 minuty po zahájení podávání. Po ukončení léčby tyto

účinky rychle poklesly a do 6 hodin po ukončení infuze se vrátily k výchozím hodnotám. Padesát procent pacientů mělo mírnou renální dysfunkci. Poškození ledvin však neovlivnilo systémovou clearance otamixabanu. Nebylo pozorováno žádné závažné nebo menší krvácení.

SEPIA-PCI byla dvojité slepá, dvojité slepá studie fáze II s paralelními skupinami, která porovnávala pět různých režimů dávkování otamixabanu vztahených k tělesné hmotnosti. Otamixaban snížil fragmenty protrombinu významně více než UFH v režimu s nejvyššími dávkami, mezi skupinami s otamixabanem a UFH nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu krvácení TIMI.

Studie SEPIA-ACS1 TIMI 42 byla dvojité slepá studie fáze IIb provedená u 3241 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který srovnával pět dávek otamixabanu plus eptifibatid. Skupina s nižší dávkou byla brzy ukončena v důsledku zvýšených trombotických příhod. Na základě výsledků studie autoři navrhli, že pro další testování ve fázi III mohou být vhodné dávky otamixabanu 0,105 a nebo 0,140 mg/kg/hod.

Otamixaban byl testován ve studii fáze III TAO - Léčba akutních koronárních syndromů Otamixabanem u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou invazivní strategii. Cílem bylo porovnat klinickou účinnost a bezpečnost otamixabanu, nového intravenózního inhibitoru faktoru Xa, s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem. Primárním výsledkem účinnosti byl souhrn úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu do 7. dne. Výsledek primární účinnosti byl 5,5 % randomizovaných k podávání otamixabanu a 5,7 % randomizovaných k podávání nefrakcionovaného heparinu plus eptifibatidu. Primární bezpečnostní výsledek trombózy u infarktu myokardu nebo menšího krvácení do 7. dne byl zvýšen otamixabanem. Otamixaban nesnížil rychlost výskytu ischemie ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem, ale zvýšil krvácení. Tyto nálezy nepodporují použití otamixabanu u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou perkutánní koronární intervenci. U pacientů s vysoce rizikovým non-ST-segment-elevačním infarktem myokardu, kteří podstoupili koronární angiografii během prvních 12 hodin (na rozdíl od 12 a 24 nebo ≥ 24 hodin po přijetí), bylo nižší riziko ischemických příhod po 180 dnech bez zvýšení rizika krvácení (20–26).

## Nová antidota

Přímá perorální antikoagulancia jsou spojena s výskytem závažného krvácení, které není zanedbatelné, i když jeho pravděpodobnost je nižší než u antagonistů vitamínu K. Proto byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein, andexanet alfa (Andexxa), který váže přímé inhibitory FXa a v místě jejich aktivity tak zvrátí antikoagulační účinek. Bylo prokázáno, že andexanet alfa zvrátil antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa jak u zvířecích modelů, tak u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním závažným krvácením. Andexanet alfa byl oficiálně schválen dne 3. května 2018 v USA pro použití u dospělých léčených rivaroxabanem a apixabanem ke zvrácení antikoagulačních účinků z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení. Další nadějným léčivem se jeví Ciraparantag.

## Andexanet alfa (Andexa)

Andexanet alfa je rekombinantní modifikovaná forma faktoru Xa (FXa), která má navázat a zvrátit antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa. Byl vyvinut společností Portola Pharmaceuticals jako univerzální antidotum pro reverzní antikoagulační účinky přímých nebo nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Intravenózní andexanet alfa podléhá regulačnímu přezkumu v EU a prochází klinickým vývojem v Japonsku.

V preklinických studiích na zvířatech bylo cílem zhodnotit schopnost andexanetu zvrátit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a edoxabanu a zhodnotit jeho farmakokinetiku (PK) a toxicitu na zvířecích modelech. Tyto výzkumy naznačily, že andexanet je slibnou léčbou reverze antikoagulace vyvolané inhibitorem FXa a umožnili uskutečnění klinických studií u lidí (4, 5).

Ve studii fáze I zaměřené na dávkování bylo randomizováno 32 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednu intravenózní bolusovou dávku placeba nebo andexanetu alfa v dávkách 30, 90, 300 nebo 600 mg. V těchto studiích byl andexanet alfa dobře snášen. Žádné trombotické nebo závažné nežádoucí účinky se nevykly. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a obvykle nevyžadovala zásah nebo úpravu dávky.

Byly provedeny dvě studie III fáze ANNEXA-A a ANNEXA-R zkoumající účinnost a bezpečnost andexanetu alfa při zvrácení antikoagulačních účinků

ků apixabanu a rivaroxabanu u zdravých starších dobrovolníků. Studie byly rozděleny na 2 skupiny ANNEXA-A pro apixaban a ANNEXA-R pro rivaroxaban. Obě byly randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované placebem. Obě studie ukázaly, že andexanet rychle obnovuje aktivitu FXa a tvorbu trombinu u účastníků léčených apixabanem a rivaroxabanem, bez závažných vedlejších účinků nebo klinické trombózy. V proběhlé, mnohonárodnostní, otevřené studii fáze IIIb/IV ANNEXA-4 tři průběžné analýzy (zahrnující 67, 185 a 227 pacientů) ukázaly, že andexanet alfa snížil aktivitu anti-faktoru Xa u pacientů, kteří vykazovali akutní závažné krvácení po užití inhibitorů faktoru Xa. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádoucích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži. Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibitorem FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (4, 5).

Datum první registrace v ČR: 26. dubna 2019.

## Ciraparantag

Ciraparantag (Aripazine, PER977) je malá syntetická, ve vodě rozpustná molekula navržena jako intravenózně podávané specifické reverzní antidotum zaměřené na DOAC a hepariny. Bylo prokázáno, že tvoří komplex s velkými molekulami, jako je nefrakcionovaný heparin a LMWH, stejně jako s menšími molekulami, jako je fondaparinux, apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Ciraparantag nemá prokoagulační účinek. Ciraparantag tedy slouží jako potenciální univerzální antidotum pro několik různých tříd antikoagulačních léčiv.

Ciraparantag byl zkoumán ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii I fáze s eskalací dávek zahrnující 80 zdravých dobrovolníků. V této studii prokázáno, že ciraparantag je bezpečný a dobře snášen v dávkách třikrát vyšších, než jsou potřebné pro dosažení zamýšlených PD účinků. Nežádoucí účinky

spojené s užíváním ciraparantagu byly mírné a omezené na přechodné zrudnutí obličeje, zkreslení chuti a bolest hlavy.

Ciraparantag byl zkoumán na zdravých dobrovolnících v kohortové studii fáze I/II. V této studii bylo 40 zdravých dobrovolníků léčeno enoxaparinem v dávce 1,5 mg/kg subkutánně, po kterém následovala jedna dávka ciraparantagu 100, 200 nebo 300 mg intravenózně nebo dávka placeba o 4 hodiny později. Nebyla zjištěna žádná zpětná antikoagulace ani známky prokoagulačního účinku. Nežádoucí účinky se vyskytly pouze v podobě přechodných návalů horka.

Nedávno byla prezentována slepá, placebem kontrolovaná studie fáze II. Tato studie hodnotila zvyšující se dávky ciraparantagu u subjektů, kterým byl podáván edoxaban 60 mg denně po dobu 2 dnů, aby se dosáhlo ustáleného stavu. Přípravek Ciraparantag byl podáván v jednorázových dávkách 25, 50, 100, 300 nebo 600 mg ve 3. den reverzní antikoagulace. Antikoagulace byla poté znovu zahájena edoxabanem v den 4 v době další plánované dávky. Byla dokončena druhá reverze se stejnými dávkami ciraparantagu, aby se zajistilo, že není narušena reantikoagulace. Přípravek Ciraparantag v dávkách 100 mg nebo vyšších zcela zvrátil antikoagulaci vyvolanou dávkami edoxabanu v ustáleném stavu během 60 minut. Podobně jako v předchozích studiích, i při jednom podání ciraparantagu došlo k trvalému zvratu edoxabanu bez nutnosti prodloužené infuze bez reantikoagulace následující den.

Ciraparantag vyvolal velké vzrušení jako širokopásmové specifické reverzní antidotum jak pro DOAC, tak pro LMWH. Ciraparantag je také studován jako náhrada za použití protaminu při předávkování nefrakcionovaným heparinem. Má ideální vlastnosti při podávání jednorázové dávky, rychlý nástup účinku, 24hodinové trvání a nevyžaduje známky zpětné antikoagulace která by vyžadovala doprovodné infuze (27–32).

## Závěr

DOACs mají velký potenciál stát se efektivní alternativou za antagonisty vitamínu K. Nárůst jejich spotřeby bude jistě postupně stoupat. Je třeba nadále hodnotit stávající či budoucí molekuly jak DOAC, tak i jejich antidot epidemiologickými studiemi v rámci klinického hodnocení a dlouhodobých observačních studiích. Jen čas ukáže, zda splní mnohá očekávání.

## LITERATURA

1. Burdová K. Přímá perorální antikoagulační. *Klin Farmakol Farm.* 2015; 29(4): 138–143.
2. Zatloukalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií. *Klin Farmakol Farm.* 2018; 32(2), 3–7.
3. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, a kol. Doporučení české společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanty (NOAC) – dabigatran exilátem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř. Lék.* 2015; 61(6): 537–546.
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019 [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051. ISSN 0028–4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051>
5. Karetová D, Bultas J. Řešení urgentních stavů spojených s rizikem krvácení u nemocných užívajících nová perorální antikoagulační – možnosti ukončení účinku. *Remedia.* 26(2): 235–240.
6. Ramacciotti E, Hoppensteadt D, Fareed J. Betrixaban for VTE Prevention in the Medically Ill Population, the APEX Trial: Good News for This Needy Population? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016; 23(7), 701–702 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1177/1076029616683805. ISSN 1076–0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616683805>
7. Skelley J, Thomason A, Nolen J. Betrixaban (Bevyxxa): A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* [online]. 2018; 43(2), 85–120 [cit. 2019–02–25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768296/>
8. Dobesh PP, Trevarrow BJ. Betrixaban: Safely Reducing Venous Thromboembolic Events with Extended Prophylaxis. *The American Journal of Medicine* [online]. 2018; 123(1), 02–25. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.08.024. ISSN 00029343. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318308520>
9. Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2018; 75(15), 1095–1102 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.2146/ajhp170785. ISSN 1079–2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/75/15/1095/5102024>
10. Beyer-Westendorf J, Verhamme P, Bauersachs R. Betrixaban for prevention of venous thromboembolism in acute medically ill patients. *European Heart Journal Supplements* [online]. 2018; 20(suppl E), E16–E22 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1093/eurheartj/suy017. ISSN 1520–765X. Dostupné z: [https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/20/suppl\\_E/E16/4993363](https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/20/suppl_E/E16/4993363)
11. Iwatsuki Y, Sato T, Moritani Y, Shigenaga T, et al. Biochemical and pharmacological profile of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *European Journal of Pharmacology* [online]. 2011; 673(1–3), 49–55 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.009. ISSN 00142999. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911012398>
12. Kaku S, Suzuki M, Saitoh M, Funatsu T, et al. Darexaban: Anticoagulant effects in mice and human plasma in vitro, antithrombotic effects in thrombosis and bleeding models in mice and effects of anti-inhibitor coagulant complex and recombinant factor VIIa. *Thrombosis Research* [online]. 2013; 131(5), 450–456 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.016. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384813001035>
13. Kadokura T, Kashiwa M, Groenendaal D, Heeringa M, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [online]. 2013; 34(8), 431–441 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1002/bdd.1858. ISSN 01422782. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.1858>
14. Hashimoto T, Suzuki K, Kihara Y, et al. Absorption, metabolism and excretion of darexaban (YM150), a new direct factor Xa inhibitor in humans. *Xenobiotica* [online]. 2012; 43(6), 534–547 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.3109/00498254.2012.738045. ISSN 0049–8254. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2012.738045>
15. Kadokura T, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, et al. Darexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, has no effect on the pharmacokinetics of digoxin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2014; 39(1), 1–9 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1007/s13318–013–0141–1. ISSN 0378–7966. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13318–013–0141–1>
16. Kadokura T, Taniuchi Y, Inoue H, Saito M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2013; 51(03), 200–206 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.5414/CP201804. ISSN 0946–1965. Dostupné z: [http://www.dustri.com/article\\_response\\_page.html?artId=10188&doi=10.5414/CP201804&L=0](http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=10188&doi=10.5414/CP201804&L=0)
17. Eriksson B I, Turpie AGG, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism with an oral factor Xa inhibitor, YM150, after total hip arthroplasty. A dose finding study (ONYX-2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2010; 8(4), 714–721 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x. ISSN 15387933. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x>
18. Steg Ph.G, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *European Heart Journal* [online]. 2011; 32(20), 2541–2554 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr334. ISSN 0195–668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr334>
19. Sakon M, Nakamura M. Darexaban (YM150) prevents venous thromboembolism in Japanese patients undergoing major abdominal surgery: Phase III randomized, mechanical prophylaxis-controlled, open-label study. *Thrombosis Research* [online]. 2012; 130(3), e52–e59 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.009. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384812002800>
20. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, et al. New parenteral anticoagulants in development. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* [online]. 2011; 5(1), 33–59 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1177/1753944710387808. ISSN 1753–9447. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944710387808>
21. Hinder M, Frick A, Jordaan P, Hesse G, et al. Direct and rapid inhibition of factor Xa by otamixaban: A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation in patients with coronary artery disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [online]. 2006; 80(6), 691–702 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.002. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2006.09.002>
22. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a Novel, Parenteral, Short-Acting Direct Factor Xa Inhibitor, in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* [online]. 2007; 115(20), 2642–2651 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653428. ISSN 0009–7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653428>
23. Sabatine MS, EM Antman, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [online]. 2009; 374(9692), 787–795 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61454–9. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609614549>
24. Dillinger J-G, Gregory DUCROCQ, Elbez Y, et al. Activated Clotting Time to Guide Heparin Dosing in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated With IIb/IIIa Inhibitors. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. 2018; 11(6) [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084. ISSN 1941–7640. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084>
25. Deharo P, Ducrocq G, Bode CH, et al. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively. *Circulation* [online]. 2017; 136(20), 1895–1907 [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779. ISSN 0009–7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779>
26. Steg PG. Anticoagulation With Otamixaban and Ischemic Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* [online]. 2013; 310(11) [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1001/jama.2013.277165. ISSN 0098–7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.277165>
27. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016; 23(5), 410–415 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1177/1076029616675970. ISSN 1076–0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616675970>
28. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nature Reviews Cardiology* [online]. 2018; 15(5), 273–281 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.223. ISSN 1759–5002. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrcardio.2017.223>
29. Crowther M, Cuker A. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anticoagulants? *Kardiologia Polska* [online]. 2019; 77(1), 3–11 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.5603/KP.a2018.0197. ISSN 1897–4279. Dostupné z: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/12634>
30. Ansell JE, Bakhrin SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2017; 117(02), 238–245 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1160/TH16–03–0224. ISSN 0340–6245. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16–03–0224>
31. Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal Strategies for Intracranial Hemorrhage Related to Direct Oral Anticoagulant Medications. *Critical Care Research and Practice* [online]. 2018; 2018, 1–11 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.1155/2018/4907164. ISSN 2090–1305. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2018/4907164/>
32. Riley TR, Gauthier-Lewis ML, Sanchez CHK, DOUGLAS JS. Role of agents for reversing the effects of target-specific oral anticoagulants. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2017; 74(2), 54–61 [cit. 2019–03–27]. DOI: 10.2146/ajhp150810. ISSN 1079–2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/74/2/54/5102888>



**ČESKÁ SPOLEČNOST KLINICKÉ FARMAKOLOGIE ČLS JEP, Z. S.,**

**NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE, A.S. – PRACOVÍŠTĚ KLINICKÉ  
FARMAKOLOGIE A CENTRÁLNÍ LABORATOŘE**

**ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA JIHOČESKÉ UNIVERZITY  
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH – ÚSTAV FYZIOTERAPIE A VYBRANÝCH  
MEDICÍNSKÝCH OBORŮ**

*pod záštitou hejtmanky Jihočeského kraje Mgr. Ivany Stráské*

*si Vás dovoluji pozvat na*

**21. ČESKOU KONFERENCI KLINICKÉ FARMAKOLOGIE**

**23. ČESKOU KONFERENCI DURG**

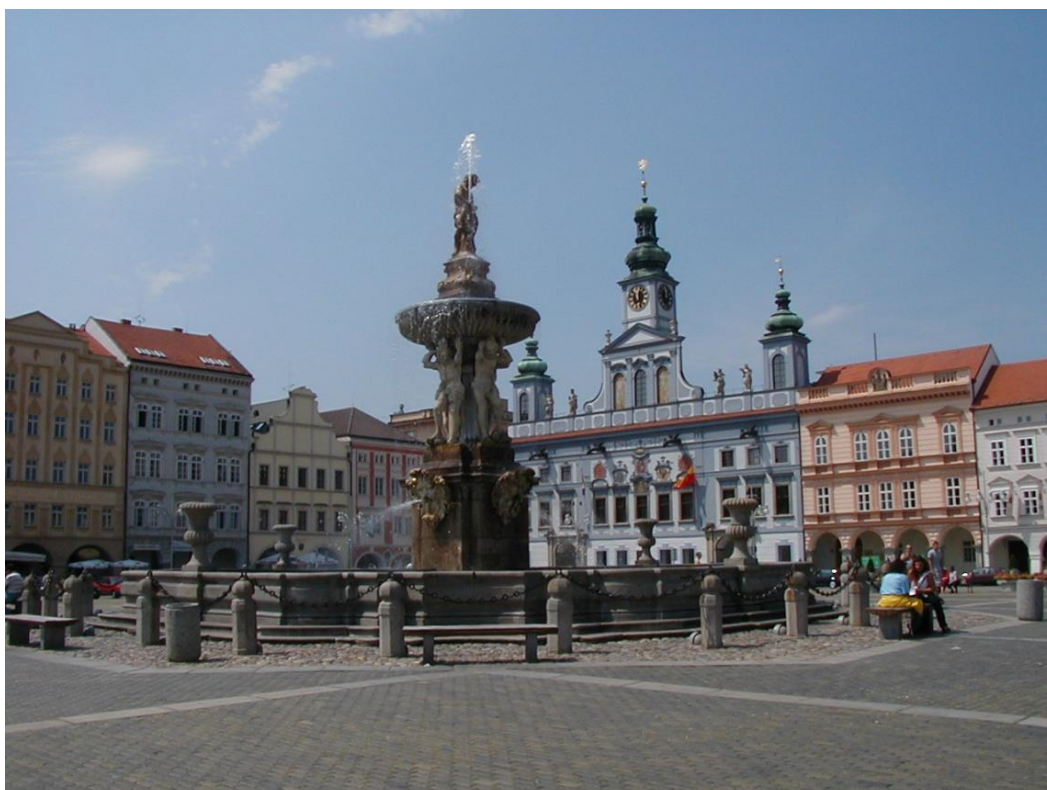
**25. ČESKOU KONFERENCI TDM**

**10. – 12. 9. 2020**

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích,

Zdravotně sociální fakulta

J. Boreckého 1167/27, 370 11 České Budějovice





# Klinická farmacie v pediatrické paliativní péči

Iva Kučerová, Stanislav Krysta

Uherskohradištská nemocnice, a. s.

Kazuistika 6leté pacientky s geneticky podmíněnou formou farmakorezistentní epilepsie, kategorizovanou do paliativní péče vzhledem k infaustní prognóze.

Cílem paliativního režimu a mezioborové spolupráce v zázemí okresní spádové nemocnice, kde pacientku hospitalizovali z důvodu respirační infekce a kumulace myoklonických záchvatů, bylo propuštění děvčátka do domácího prostředí za asistence mobilního hospice, minimalizace invazivních vstupů a v neposlední řadě omezení stresu dítěte z pobytu na dětské jednotce intenzivní péče.

**Klíčová slova:** pediatrická paliativní péče, farmakorezistentní epilepsie, léková forma, rezistence k midazolamu, transdermální opioid, klinická farmacie.

## Clinical pharmacy in pediatric palliative care

The case report of genetically determined pharmacoresistant epilepsy in a 6 – year – old patient with infaust prognosis and palliative care. In the background of district general hospital was the child hospitalised due to respiratory infection and myoclonic seizures. The aim of palliative care and interdisciplinary cooperation were to discharge the girl from hospital to the care of mobile hospice, minimalisation of invasive inputs and the reduction of child's stress during the stay in the intensive care unit.

**Key words:** pediatric palliative care, pharmacoresistant epilepsy, drug dosage form, midazolam resistance, transdermal opioid, clinical pharmacy.

## Úvod

Paliativní péče je poskytována nevyléčitelně nemocným v pokročilém nebo konečném stádiu choroby, vždy s nutností multidisciplinárního přístupu. Neřeší příčinu onemocnění, ale především subjektivní potíže, které pacienta obtěžují – bolest, neklid, delirium, nauzea, dušnost, nespavost, snaží se tím o nejlepší možnou kvalitu života, reaguje na potřeby nemocného a jeho rodiny. Pediatrická paliativní péče není příliš rozšířena, věnuje se například dětem s onkologickým onemocněním, selháním životně důležitých orgánů, poškozením mozku nebo míchy, metabolickou nebo neurologickou diagnózou, mezi které patří také farmakorezistentní epilepsie.

Základem symptomatické léčby epilepsie je farmakoterapie potlačující vznik nebo šíření

epileptické aktivity v mozku. I přes správně vedenou terapii dvoj nebo trojkombinací látek se u 25 % pacientů nepodaří dosáhnout uspokojivé kompenzace záchvatů, tehdy se hovoří o farmakorezistentní nebo refrakterní epilepsii. Za velmi nezbytné nebo významné je farmakorezistentní formy včas konzultovat ve specializovaném epileptologickém centru, protože část z nich může být úspěšně léčena neurochirurgicky za účelem odstranění vyvolávající příčiny onemocnění.

## Kazuistika

U děvčátka narozeného v roce 2012 proběhl první status epilepticus v červenci 2017, který byl došetřen na vyšším pracovišti jako geneticky podmíněná mitochondriální vada spadající do POLG – related disorders, zahrnující různá neurologická onemocnění, myoklonická epile-

psie je jedním z nich. Následující vyšetření u tří sourozenců dívky stejnou diagnózu vyloučilo, ale významný anamnestický údaj představovalo úmrtí nejstaršího bratra narozeného v roce 2007. Chlapec trpěl epilepsií od narození společně s encefalopatií a retardací psychomotorického vývoje, byl sledován v dětské fakultní nemocnici, avšak stav se nepodařilo došetřit pro úmrtí pacienta při febrilních křečích v sedmém měsíci života.

V říjnu 2018 došlo u dívky k nakupení parciálních epileptických záchvatů, forma onemocnění byla kategorizována jako farmakorezistentní s infaustní prognózou a doporučením paliativní péče se zavedenou medikací: lamotrigin, levetiracetam, rufinamid, zonisamid, piracetam. Následující měsíc dítě hospitalizovali na dětské jednotce intenzivní péče (JIP) ve spádové nemocnici pro respi-

rační infekci spojenou s kumulací myoklonických záchvatů. V té době pacientka vážila 12,5 kg, po přeléčení infekce antibiotiky však progredovaly záchvaty a neklid dítěte, proto na oddělení zahájili kontinuální intravenózní analgosedaci sufentanylem a midazolamem (tabulka 1). Konzilium klinické farmacie bylo vyžádáno za účelem přehodnocení medikace a lékových forem vzhledem k jejich podávání zavedenou nasogastrickou sondou (NGS). Cílem ošetřujícího personálu dětského oddělení i konziliáře anesteziologa byla dimise pacientky do domácího prostředí se zajištěním péče mobilního hospice, minimalizace invazivních vstupů a omezení stresu dítěte z pobytu na jednotce intenzivní péče. Rodina dívky s navrhovaným postupem souhlasila, disponovala veškerými informacemi a mohla využívat konzultací nemocniční psycholožky.

## Diskuze

V případě dimise děvčátka do domácí péče byla stěžejním úkolem pro klinického farmaceuta volba vhodných lékových forem s důrazným omezením invazivních metod, protože je to jeden z pilířů paliativního přístupu, který umožňuje i péči matce, tedy laikovi.

Sufentanyln lze ekvianalgeticky převést na morfin, který je standardem v paliaci, v úvahu přicházela varianta individuálně připravovaného roztoku morfinu podaného do nasogastrické sondy, nebo varianta hromadně vyráběné ampule s obsahem morfinu aplikované rovněž cestou nasogastrické sondy, což však naráželo na finanční diskomfort. Druhou alternativu představoval převod sufentanylu na fentanyl, který je dostupný ve formě transdermálních náplastí, jednalo by se však o off-label cestu podání. Dle dostupné literatury je transdermální opioidní náplast používána v režimu off-label ke tlumení chronických bolestí u dětí, důležité je však respektování kinetických parametrů. Po nalepení náplasti se účinná látka kumuluje v kůži, kde vzniká její depo, odtud se uvolňuje do krevního oběhu, a tím postupně narůstá systémová koncentrace opioidu během 6 hodin s maximem za 12 až 24 hodin (obr. 1).

Midazolam lze aplikovat perorálně, nasálně, rektálně, velkým limitem však byla vysoká podávaná dávka 75 mg/den. Proto jsme se zaměřili právě na dávku midazolamu, uvažovali jsme možnost rozvoje rezistence nebo tachyfyaxe, případně lékové interakce, navíc v dokumentaci

se nám podařilo dohledat zprávu z dětské fakultní nemocnice, kde teorie rezistence již zazněla.

Ohledně rezistence k midazolamu existuje velmi málo dostupných literárních údajů, byla popsána u pacientů v terminální fázi onemocnění, předpokladem je destrukce GABA – receptorů, jako cílového místa působení midazolamu, nebo jejich down regulace. Midazolam se svým mechanismem účinku navazuje na typ receptoru GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> – receptor zůstává volný a teoreticky ovlivnitelný farmaky. Na rezistenci k midazolamu bychom měli pomyslet u dávek zavedeného midazolamu okolo 60 až 100 mg/den, při podezření je možnost změny účinné látky – levomepromazin, klonazepam, phenobarbital, propofol.

Zamýšleli jsme se nad duplicitou benzodiazepinů – poměrně vysoká dávka kontinuálního midazolamu intravenózně a současně poměrně zanedbatelná dávka klonazepamu do nasogastrické sondy, přesto však přetrvávaly záškuby v obličejí. Mezi farmaky nebyla indentifikována léková interakce, která by negativně ovlivňovala efekt benzodiazepinů, proto jsme klonazepam považovali za zbytnou medikaci a doporučili jeho vysazení.

Poslední otázkou bylo rozšíření nevyhovující analgosedace dítěte. Kromě opioidních a GABA – receptorů se nabízelo ovlivnění dopaminových receptorů a sedativní efekt antipsychotik. Proti tomu však vystupovala provokace křečí skupinou antipsychotik, což však není absolutní kontraindikací, prokonvulzivní efekt se zvýšením křečové aktivity vykazuje především chlorpromazin a atypická antipsychotika, lékem volby u epilepsie je haloperidol.

Naším plánem byla redukce, ideálně vysazení parenterálního midazolamu, z nedostatku zkušeností s dětskou paliativní péčí jsme především

diskutovali rychlost redukce, a následně převod pacientky na roztok klonazepamu v kombinaci s transdermální formou fentanylu, případně potenciaci efektu haloperidolem nebo tiapridalem opět formou roztoku.

Pod dohledem anesteziologa byl navýšen sufentanyln na 4 µg/hod v kombinaci s haloperidolem v režimu 3x denně 0,2 mg přímo na jazyk s možnou titrací dávky při výrazném neklidu. Současně byla zastavena aplikace midazolamu, v případě zhoršení epileptické aktivity jsme se domluvili na podání klonazepamu intravenózně 0,5–1 mg s titrací dávky. Uvedený postup byl provázen výborným klinickým efektem – dítě objektivně klidnější, bez nežádoucích účinků ve smyslu progresu křečové aktivity, aplikován „pouze“ 1 mg klonazepamu intravenózně za 24 hodin. Proto jsme mohli přistoupit k nalepení transdermálního fentanylu 50 µg/hod na základě ekvianalgetického

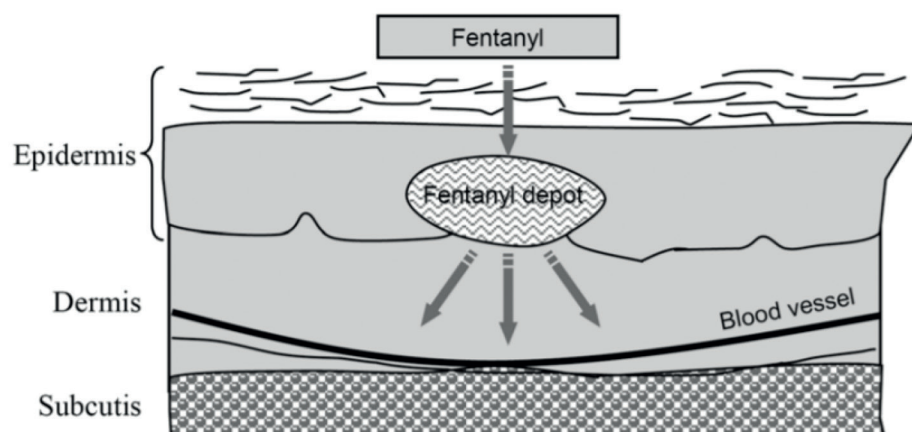
Tab. 1. Medikace na dětské JIP

| midazolam     | 75 mg/den |   |        | i.v. |
|---------------|-----------|---|--------|------|
| sufentanyln   | 72 µg/den |   |        | i.v. |
| lamotrigin    | 37,5 mg   | 0 | 50 mg  | NGS  |
| levetiracetam | 250 mg    | 0 | 500 mg | NGS  |
| zonisamid     | 0         | 0 | 125 mg | NGS  |
| rufinamid     | 200 mg    | 0 | 400 mg | NGS  |
| klonazepam    | 2 gtt     | 0 | 1 gtt  | NGS  |
| omeprazol     | 10 mg     | 0 | 0      | NGS  |
| + probiotika  |           |   |        |      |

Tab. 2. Medikace před dimisí

| fentanyl      | 25 µg/hod |       |        | TTS      |
|---------------|-----------|-------|--------|----------|
| klonazepam    | 3 gtt     | 3 gtt | 3 gtt  | na jazyk |
| haloperidol   | 3 gtt     | 3 gtt | 3 gtt  | na jazyk |
| lamotrigin    | 37,5 mg   | 0     | 50 mg  | NGS      |
| levetiracetam | 250 mg    | 0     | 500 mg | NGS      |
| zonisamid     | 0         | 0     | 125 mg | NGS      |
| rufinamid     | 200 mg    | 0     | 400 mg | NGS      |
| omeprazol     | 10 mg     | 0     | 0      | NGS      |

Obr. 1. Schéma farmakokinetiky fentanylu ve formě TTS (5)



**Tab. 3.** Ekvianalgetické dávky opioidů (1)

|                                  |                  |          |         |         |         |          |          |           |           |     |
|----------------------------------|------------------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----|
| <b>Morfin s. c. (i. m.)</b>      | <b>mg</b>        | 10       | 20      | 30      | 40      | 50       | 60       | 80        | 100       | 200 |
| <b>Morfin p. o. 1 mg</b>         | <b>mg</b>        | 30       | 60      | 90      | 120     | 150      | 180      | 240       | 300       | 600 |
| <b>TTS fentanyl</b>              | <b>mg/24 hod</b> | 0,3      | 0,6     |         | 1,2     |          | 1,8      | 2,4       | 3,0       | 6,0 |
| <b>TTS fentanyl</b>              | <b>µg/hod</b>    |          | 25      |         | 50      |          | 75       | 100       | 125       | 250 |
| <b>Oxykodon p.o.</b>             | <b>mg</b>        | 20 (15)  | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (90) | 160 (120) | 200 (150) | 400 |
| <b>Buprenorfin i. m.</b>         | <b>mg</b>        | 0,3      | 0,6     | 0,9     | 1,2     | 1,5      | 1,8      | 2,4       |           |     |
| <b>Buprenorfin s. l.</b>         | <b>mg/24 hod</b> | 0,4      | 0,8     | 1,2     | 1,6     | 2,0      | 2,4      | 3,2       |           |     |
| <b>TDS buprenorfin</b>           | <b>mg/24 hod</b> |          | 0,84    | 1,26    | 1,68    | 2,10     | 2,52     | 3,36      |           |     |
| <b>TDS buprenorfin</b>           | <b>µg/hod</b>    |          | 35      | 52,5    | 70      | 87,5     | 105      | 140       |           |     |
| <b>Hydromorfon p. o.</b>         | <b>mg</b>        | 4        | 8       | 12      | 16      | 20       | 24       | 32        | 40        | 80  |
| <b>Piritramid i.m./s.c./i.v.</b> | <b>mg</b>        | 15       | 30      | 45      |         |          |          |           |           |     |
| <b>Petidin – meperidin i.m.</b>  | <b>mg</b>        | 100 (75) |         |         |         |          |          |           |           |     |
| <b>Tramadol p.o.</b>             | <b>mg</b>        | 150      | 300     | 450     | 600     |          |          |           |           |     |
| <b>Tramadol i.m./i.v.</b>        | <b>mg</b>        | 100      | 200     | 300     | 400     |          |          |           |           |     |
| <b>Dihydrokodein p.o.</b>        | <b>mg</b>        | 120      | 240     |         |         |          |          |           |           |     |
| <b>Fentanyl i.v./s.c.</b>        | <b>mg</b>        | 0,1      |         |         |         |          |          |           |           |     |
| <b>Alfentanil i.v./s.c.</b>      | <b>mg</b>        | 0,75     |         |         |         |          |          |           |           |     |
| <b>Sufentanil i.v./s.c.</b>      | <b>mg</b>        | 0,015    |         |         |         |          |          |           |           |     |

převodu s počáteční redukcí dávky v rámci rotace opioidů (tab. 3). Z pozice klinického farmaceuta zazněl časový odhad efektu, včetně možnosti aplikace morfinu subkutánně (s.c.) do nástupu účinku náplasti. Klonazepam byl převeden na formu perorálního roztoku v dávce 3x denně 0,3 mg přímo na jazyk díky jeho lipofilitě, režim haloperidolu jsme ponechali bez úpravy.

Doplňování morfinu s.c. nebylo třeba, avšak asi za 18 hodin po nalepení náplasti následoval výrazný útlum dítěte s nutností napojení na kyslík. Proběhla redukce dávky náplasti fentanylu na 25 µg/hod sloužícím lékařem, námi bylo následně navrženo přechodné vysazení benzodiazepinu, ale ponechání zavedeného režimu haloperidolu, který netlumí dechové centrum. Nepředpokládali

jsme další vzestup koncentrace opioidu a prohloubení sedace, aplikace naloxonu byla doporučena v případě hypoventilace a desaturace, efekt redukované dávky opioidu jsme očekávali s odstupem asi 24 hodin po změně dávky, což se potvrdilo. Následující den pacientka klidně sledovala okolí bez nutnosti napojení na kyslík, situace se obešla bez použití naloxonu.

Domů byla dívka propuštěna s nalepenou fentanylovou náplastí 25 µg/hod, roztokem haloperidolu 0,9 mg/den a roztokem klonazepamu 0,9 mg/den „na jazyk“ a výhledem zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) (tab. 2).

Postupem času byla nezbytná titrace dávek všech farmak, pacientka zemřela v domácím prostředí za dalších 6 měsíců od dimise.

## Závěr

Na uvedené kazuistice bychom rádi prezentovali mezioborovou spolupráci, limitovala nás však nezkušenost v dětské paliativní péči a farmakorezistentní epileptologii. Jedná se o oblast, ve které do budoucna cítíme možnost rozvoje a nezbytnost na úrovni všech zdravotnických zařízení, což úzce souvisí se vzděláváním v této problematice. Farmakologickou novinkou pro nás bylo téma rezistence midazolamu a také rychlý a mohutný nástup efektu transdermálního fentanylu, který naznačuje rozpor s dostupnou literaturou – je popisován spíše pomalejší efekt opioidů ve formě transdermálních náplastí u kachektických pacientů v úvodu terapie.

## LITERATURA

1. Kabelka L, Sláma O. Paliativní medicína pro lékárníky. Praktické lékařství. 2009; 5(5): 270–273.
2. Kraus J. Paliativní péče v dětské neurologii. Neurologie pro praxi. 2010; 11(1): 32–35.
3. Hovorka J. Farmakologická léčba epilepsie. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2010; 73/106(4): 351–373.
4. Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T. Současná farmakoterapie epilepsie. Časopis lékařů českých. 2011; 150(4–5): 278–282.
5. Nelson L, Sschwaner R. Transdermal Fentanyl: Pharmacology and Toxicology. Journal of medical toxicology. 2009; 5(4): 230–241.
6. Cheng Ch, Roemer C – Pereira B, J. When midazolam fails. Journal of Pain and Symptom Management. 2002; 23(3): 256–265.

7. Palmer E. „Midazolam resistant“ terminal agitation and restlessness [online]. 2009 [cit. 2020–03–01]. Dostupné z: [https://www.palliativedrugs.com/download/100526\\_Midazolam\\_resistance.pdf](https://www.palliativedrugs.com/download/100526_Midazolam_resistance.pdf)
8. Haloperidol. Lexi – Drugs. Lexicomp® [mobile application]. Hudson, Ohio. Wolters Kluwer [cit. 2020–03–01].





