

Klinická farmakologie a farmacie

2021

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 35 | 2021

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Poskytování klinickofarmaceutické péče na Klinice infekčních nemocí během první vlny pandemie COVID-19 – zkušenost jednoho pracoviště

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik

Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi

Analytické metody pro stanovení cefazolinu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Súčasný pohľad na pneumokokovú vakcináciu u dospelých: Prečo nesmieme zabúdať na konjugovanú vakcínu?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Durvalumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Plexxo®

lamotrigin

Epilepsie:

● **Přídavná léčba nebo monoterapie parciálních a generalizovaných záchvatů zahrnujících tonicko-klonické záchvaty**

● **Kombinovaná léčba parciálních záchvatů (se sekundární generalizací i bez generalizace)**

● **Léčba záchvatů typu Lennox-Gastautova syndromu**

● **Monoterapie záchvatů typu absence**

● **Prevence depresivních epizod u dospělých pacientů s bipolární poruchou**

přípravek

léková forma

velikost balení

Plexxo® 50 mg



30 tablet

precizní dělení na poloviny*

Plexxo® 100 mg



100 tablet

precizní dělení na čtvrtiny*

* Plexxo® splňuje kritéria European Pharmacopoeia pro správné dělení tablet.

Zkrácená informace o přípravku.

Název přípravku: Plexxo 50 mg tablety; Plexxo 100 mg tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje lamotriginum 50 mg nebo 100 mg. Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. **Indikace:** Léčba epilepsie. Dospělí a dospívající od 13 let: Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů. Lennox-Gastautův syndrom – přídavná léčba nebo úvodní lék. Děti a dospívající 2 - 12 let: Přídavná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty a Lennox-Gastautova syndromu. Monoterapie záchvatů typických absencí. Dospělí: Bipolární porucha – prevence depresivních epizod. Přípravek není indikován k akutní léčbě mánie nebo deprese. **Dávkování a způsob podání:** Tablety se dají pít, mají se užívat ideálně ve stejnou denní dobu před jídlem nebo po jídle, zapíjejí se vodou. S vysokými úvodními dávkami a s překročením doporučeného postupného zvyšování dávek lamotriginu je spojené riziko závažné vyrážky. Pokud jsou vysazeny souběžně AED, nebo jsou jiné AED/léčivé přípravky dodány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, je třeba zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu. Pro podrobná dávkovací schémata uvedená v tabulkách pro jednotlivé indikace v monoterapii nebo přídavné terapii, pro informace ke specifickým skupinám pacientů, pro úplné informace k dávkování čtěte plnou verzi SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Hypersenzitivita na karbamazepin nebo fenytoin. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění se týkají těchto stavů: Vyrážka – výskyt od mírného exantému až po závažné stavy jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Aseptická meningitida. Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). EKG typu Brugada. Klinické zhoršení a riziko sebevraždy. Vliv hormonální antikoncepce na účinnost lamotriginu. Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce. Inhibice dihydrofolátreduktázy a ovlivnění metabolismu folátů. Renální selhání. Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií a bipolární poruchou. Byly hlášeny fotosenzitivní reakce spojené s užíváním lamotriginu. Pro úplné informace viz plná verze SPC. **Interakce:** Silné nebo středně silné induktry cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) mohou také zvýšit metabolismus lamotriginu – viz tabulka v plné verzi SPC. Interakce s dalšími antiepileptiky - valproát, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon. Hormonální antikoncepce. Pro úplné informace a přehled interakcí viz plná verze SPC. **Těhotenství a kojení:** Je-li léčba lamotriginem v období těhotenství považována za nezbytnou, doporučuje se podat nejnižší možnou terapeutickou dávku. Lamotrigin teoreticky může vést ke zvýšení rizika poškození plodu cestou snížení hladiny kyseliny listové. Při plánování těhotenství a v časném období těhotenství má být zváženo podávání kyseliny listové. V průběhu těhotenství bylo pozorováno snížení hladiny lamotriginu s možným rizikem ztráty kontroly epileptických záchvatů, je proto potřeba sledovat hladiny lamotriginu během těhotenství i po porodu. Potenciální přínos kojení by měl být zvážen vzhledem k potenciálnímu riziku nežádoucích účinků na kojenče. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají specifické záležitosti týkající se řízení vozidel a epilepsie konzultovat se svým lékařem. **Nežádoucí účinky:** Agresivita, podrážděnost, bolest hlavy, somnolence, závrať, ataxie, nystagmus, tremor, nespavost, agitovanost, diplopie, rozmazané vidění, nauzea, zvracení, průjem, sucho v ústech, artralgie, únava, bolest zad. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení a druh obalu:** PVC/Al blister, krabička. V blisteru 10 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Desitin Arzneimittel GmbH Weg beim Jäger 214 22335 Hamburg Německo. **Registrační číslo:** Plexxo 50 mg: 21/058/04-C; Plexxo 100 mg: 21/059/04-C. **Datum registrace:** 31.3.2004/30.11.2011. **Datum poslední revize textu:** 20.1.2021. **Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Desitin.**

Třicátý pátý ročník časopisu Klinická farmakologie a farmacie

Vážení a milí čtenáři,

dožívá se vám do rukou první číslo 35. ročníku časopisu *Klinická farmakologie a farmacie*. Časopis vznikl v roce 1987 jako Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie ve Fakultní nemocnici Olomouc. Od roku 1993 začal být vydáván již jako skutečně nadregionální odborný časopis Vydavatelstvím Univerzity Palackého v Olomouci. Celostátní působnost a skutečně profesionální vydavatelskou úroveň získal v roce 2003, kdy bylo jeho vydávání svěřeno olomouckému vydavatelství Solen. Od tohoto 17. ročníku máme již všechna vydaná čísla časopisu k dispozici na našich webových stránkách. I když dnes vycházejí desítky českých a slovenských časopisů s medicínskou tematikou, nezávislých periodik se zaměřením na problematiku klinické farmakologie, klinické farmacie a farmakoterapie v klinických oborech není nikterak mnoho. Jakkoliv všichni uznáváme potřebu publikování v mezinárodních časopisech vydávaných ve světových jazycích, existenci odborného písemnictví v národním jazyce považují za zcela elementární podmínku existence každého vědního i medicínského oboru.

Dovolu mi, abych na tomto místě poděkoval všem autorům a recenzentům za vynikající odbornou práci, kterou odvádějí víceméně pouze z nadšení pro naše vědní a medicínské obory. Děkuji také všem současným i bývalým členkám a členům redakční rady a zejména redaktorkám vydavatelství Solen za vynikající práci, kterou při práci na našem společném časopisu odvedli. Výsledky jejich práce znají a oceňují stovky a možná tisíce lékařů, farmaceutů a jiných zdravotnických specialistů, kteří náš časopis používají jako důležitý zdroj informací pro svou práci. Ani v mezinárodním srovnání jejich práce rozhodně není bezvýznamná.

Našemu společnému časopisu přeji dalších nejméně 35 let úspěšné existence a vám, jeho čtenářům, aby pro vás byl stále užitečným zdrojem informací o klinické farmakologii a farmakoterapii ve vašich klinických oborech.

Karel Urbánek
šéfredaktor

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 35, 2021, číslo 1, 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, PhD., 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 Kořístková, 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, PhD., 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:

Eva Dokoupilová
dokoupilova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: *Klin. farmakol. farm.*

ISSN 1803-5353 (on-line)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

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

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

Obsah

ÚVODNÍ SLOVO

- 3 Karel Urbánek
Třicátý pátý ročník časopisu Klinická farmakologie a farmacie

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 6 Martina Maříková, Věra Josková, Petra Halvová, Petra Rozsivalová, Jaroslav Kapla
Poskytování klinickofarmaceutické péče na Klinice infekčních nemocí během první vlny pandemie COVID-19 – zkušenost jednoho pracoviště

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

- 12 Milan Grundmann, Ivana Kacířová
Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik
- 19 Ivana Kacířová, Milan Grundmann
Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi
- 24 Vendula Kubičková, Zuzana Rácová
Analytické metody pro stanovení cefazolinu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 29 Štefan Laššán, Monika Laššánová
Súčasný pohľad na pneumokokovú vakcináciu u dospelých: Prečo nesmieme zabúdať na konjugovanú vakcínu?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 35 Ondřej Bílek
Durvalumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

KAZUISTIKA

- 40 Tímea Taschová, Martin Zápalka, Kamila Michálková, Karel Urbánek
Případ ceftriaxonem indukované pseudolithiázy žlučníku

NEKROLOG

- 43 Ondřej Slanař
prof. MUDr. František Perlík, DrSc.



JEDINÁ IMUNOTERAPIE SCHVÁLENÁ PRO PACIENTY S NSCLC STADIA III PO CHEMORADIOTERAPII^{1,2*}

IMFINZI STATISTICKY VÝZNAMNĚ PRODLUŽUJE OS I PFS VE SROVNÁNÍ S PLACEBEM^{3,4}

► Při léčbě IMFINZI přežívá 4 roky 49,6 % pacientů^{3*}

► IMFINZI prodlužuje PFS o 11,6 měsíců oproti placebu⁴

Od ledna 2021 hrazeno pro léčbu NSCLC stadia III s expresí PD-L1 \geq 1% po konkomitanti chemoradioterapii^{*2}

PŘÍPRAVEK IMFINZI JE INDIKOVÁN PRO:

NSCLC st. III

Léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic exprimujícím PD-L1 na \geq 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po konkomitanti chemoradiaci léčbě na bázi platiny.

ES-SCLC

První linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) v kombinaci s etoposidem a karboplatinou nebo cisplatinou.

* Pro neresekabilní NSCLC stadia III s expresí PD-L1 na \geq 1 % nádorových buněk a bez progresie onemocnění po konkomitanti chemoradioterapii / * Oproti 36,3 % na placebo
 NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; ES-SCLC – pokročilý (extenzivní) stadium malobuněčného karcinomu plic; OS – celková doba přežití; PFS – doba přežití bez progresie onemocnění; PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti

REFERENCE: 1. IMFINZI. Souhrn údajů o přípravku. 2. Data SÚKL. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné na: www.sukl.cz. 3. Faire-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase 3 PACIFIC trial. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19-21, 2020. 4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350. 5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml – koncentrát pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentráту obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentráту obsahuje durvalumabum 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na \geq 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiaci léčbě na bázi platiny. Přípravek IMFINZI v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou, je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) je 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny až do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců. Doporučená dávka přípravku IMFINZI v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) je 1500 mg každé 3 týdny (21 dní) ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny až do progresie onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučuje se pokračovat v léčbě klinicky stabilizovaných pacientů s počátečními projevy progresie onemocnění až do potvrzení progresie onemocnění. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí pozdržet další dávky nebo přerušit podávání přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** **Imunitně podmíněná pneumonitida** U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Radiaci pneumonitida je často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii plic a klinický obraz pneumonitidy a radiaci pneumonitidy je velmi podobný. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiaci pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. **Imunitně podmíněná hepatitida** U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před používáním přípravku IMFINZI a pravidelně během léčby mají být pacienti sledováni na abnormální výsledky jaterních testů a podle potřeby v závislosti na klinickém stavu. **Imunitně podmíněná kolitida** U pacientů používajících přípravek IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky kolitidy nebo průjmu. **Imunitně podmíněná endokrinopatie** – **Imunitně podmíněná hypotyreóza, hyperthyreóza a zánět štítné žlázy** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se objevila imunitně podmíněná hypotyreóza, hyperthyreóza a zánět štítné žlázy. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu. **Imunitně podmíněná insuficience nadledvin** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná insuficience nadledvin. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy insuficience nadledvin. **Imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu. Pacienti mají být sledováni na klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu. **Imunitně podmíněná hypofyzitida/hypopituitarismus** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná hypofyzitida nebo hypopituitarismus. Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu. **Imunitně podmíněná nefritida** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby přípravkem IMFINZI. **Imunitně podmíněná vyrážka** U pacientů léčených přípravkem IMFINZI se vyskytla imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. Pacienti mají být sledováni na klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy. **Jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky** Vzhledem k mechanismu účinku přípravku IMFINZI se mohou vyskytnout další možné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených přípravkem IMFINZI v monoterapii: myasthenia gravis, myokarditida, myozitida, polymyozitida, meningitida, encefalitida, pankreatitida, Guillainův Barrého syndrom a imunitní trombocytopenie. Pacienti mají být monitorováni na známky a příznaky. **Reakce související s podáním infuze** Pacienti mají být sledováni na známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze. U pacientů léčených přípravkem IMFINZI byly hlášeny závažné nežádoucí účinky související s podáním infuze. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů (\leq 10 mg/den prednisonu nebo ekvivalentní), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Ženám se doporučuje přerušit kojení v průběhu léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je nejčastěji spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení přípravku IMFINZI. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii je odvozena od souhrnných údajů u 3006 pacientů a několika typů nádorů. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny. Nejčastějšími (> 10 %) nežádoucími účinky byly kašel/productivní kašel (21,5 %), průjem (16,3 %), vyrážka (16,0 %), pyrexie (13,8 %), infekce horních cest dýchacích (13,5 %), bolest břicha (12,7 %), svědění (10,8 %) a hypotyreóza (10,1 %). Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií je odvozena od údajů u 265 pacientů s SCLC. Přípravek IMFINZI byl podáván v dávce 1500 mg každé 3 týdny v kombinaci s chemoterapií, po které následovala monoterapie každé 4 týdny. Nejčastější (> 20 %) nežádoucí účinky byly neutropenie (48,7 %), anémie (38,5 %), nauzea (33,6 %), únava (32,1 %), alopecie (31,3 %), trombocytopenie (21,1 %) a leukopenie (20,0 %). **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chrňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Náředený roztok: Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita přípravku po náředení až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě do 25 °C od okamžiku propichnutí injekční lahvičky do zahájení podávání přípravku. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentráту v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002 **Datum revize textu SPC:** 11. 1. 2021 **Referenční číslo dokumentu:** 11012021API **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na \geq 1 % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiaci léčbě na bázi platiny. V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>**

Poskytování klinickofarmaceutické péče na Klinice infekčních nemocí během první vlny pandemie COVID-19 – zkušenost jednoho pracoviště

Martina Maříková^{1,2}, Věra Josková¹, Petra Halvová¹, Petra Rozsivalová^{1,2}, Jaroslav Kapla³

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

³Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod: Cílem činností klinického farmaceuta, resp. klinickofarmaceutické péče, je jistění účelné a bezpečné farmakoterapie, minimalizace a eliminace rizik spojených s užíváním a/nebo podáváním léčiv pacientovi. Na základě systematického hodnocení medikací pacientů jsou posuzovány nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, úpravy dávek léčiv pacientů s renální nebo hepatální insuficiencí.

Metoda: Tato práce je retrospektivní analýzou poskytování klinickofarmaceutické péče u pacientů hospitalizovaných na Klinice infekčních nemocí FN Hradec Králové po rozšíření onemocnění COVID-19 do ČR v období 16. 3. 2020–31. 5. 2020. Ve výše uvedeném období bylo na Klinice infekčních nemocí hospitalizováno 93 pacientů, z toho 20 pacientů (21,5 %) bylo COVID-19 pozitivních. Těmto pacientům byla distanční formou poskytována klinickofarmaceutická péče a výstupy evidovány. Dále byla formou webového dotazníku hodnocena akceptace farmakoterapeutických doporučení a názory na práci klinického farmaceuta lékaři, kteří do této doby neměli s podobnou spoluprací zkušenosti.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo 45 z 93 hospitalizovaných pacientů zařazeno klinickým farmaceutem do středního rizika výskytu lékového problému a 18 pacientů pak do vysokého rizika. Celkově u 48,4 % případů (45 pacientů) byl stanoven plán racionalizace farmakoterapie (35× při příjmu, 10× v průběhu hospitalizace), jehož účinnost byla následně 24× ověřena. Zpětnou vazbu podalo pomocí webového formuláře všech osm lékařů pečujících o pacienty s COVID-19. Všichni považovali spolupráci s klinickým farmaceutem za přínosnou, dvě třetiny věnovaly pozornost zapsaným plánům farmakoterapie pravidelně. Před začátkem spolupráce však měli povědomí o klinickofarmaceutické péči pouze tři lékaři.

Závěr: S hospitalizací prvního COVID-19 pozitivního pacienta ve FN HK došlo k rozšíření poskytování klinickofarmaceutické péče i na Klinikou infekčních nemocí. Dle počtu doporučených intervencí i názorů lékařů se tato multidisciplinární spolupráce jeví jako přínosná i v kontextu distanční spolupráce. Je však třeba provést další studie hodnotící praktický dopad poskytování klinickofarmaceutické péče, prokázat jejich využitelnost a více ukotvit klinickou farmacii do standardní zdravotní péče.

Klíčová slova: klinickofarmaceutická péče, hodnocení farmakoterapie, výkony klinického farmaceuta, COVID-19.

Clinical pharmaceutical care engagement at the Department of Infectious Diseases during the first COVID-19 pandemic wave – single centre experience

Introduction: The aim of clinical pharmacist medication review and clinical pharmaceutical care as such is the provision of effective and safe pharmacotherapy, the minimization and elimination of risks associated with the use and administration of drugs to a patient. Based on a systematic evaluation of pharmacotherapy, adverse drug reactions, drug interactions, and dose adjustments of drugs in patients with renal or hepatic insufficiency are assessed.

Methods: This is a retrospective analysis of the provision of clinical pharmaceutical care for patients hospitalized at the Department

of Infectious Diseases in University Hospital Hradec Králové during the first COVID-19 outbreak in Czech Republic within period 16. 3. 2020–31. 5. 2020. In the studied period, 93 patients were hospitalized at the Department of Infectious Diseases, of which 20 inpatients (21.5 %) were COVID positive. Clinical pharmaceutical care was provided to these patients via distance approach and the outcomes were recorded. Furthermore, the acceptance of pharmacotherapeutic recommendations and physicians' feedback on the contribution of the clinical pharmacist were collected using a web-based questionnaire form.

Results: In the observed period, 45 out of 93 hospitalized patients were classified by a clinical pharmacist at medium risk of a drug related problem and 18 patients at high risk. In a total of 48.4 % of cases (45 patients), a pharmaceutical care plan was written (35 times at admission, 10 times during hospitalization), the effectiveness of which was subsequently verified 24 times. All eight physicians caring for patients with COVID-19 provided feedback using web-based form. All considered collaboration with a clinical pharmacist beneficial, with two-thirds paying attention to pharmaceutical care plans on a regular basis. However, before the multidisciplinary collaboration started, only three physicians were aware of clinical pharmaceutical care.

Conclusion: With the hospitalization of the first COVID-19 positive patient at FN HK, the provision of clinical pharmaceutical care was extended to the Department of Infectious Diseases. According to the number of recommended interventions and the opinions of physicians, this multidisciplinary involvement appears to be beneficial even in the context of distance cooperation. However, further studies are needed to assess the practical impact of the provision of clinical pharmaceutical care, to demonstrate their usefulness and to anchor clinical pharmacy more in standard healthcare.

Key words: clinical pharmaceutical care, evaluation of pharmacotherapy, clinical pharmacist intervention, COVID-19.

Úvod

K rozvoji poskytování klinickofarmaceutické (KF) péče dochází v ČR od roku 2010, v dnešní době je vybudována síť pracovišť napříč republikou, a to jak ve fakultních, tak i v menších nemocnicích. Oddělení klinické farmacie Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) poskytuje klinickofarmaceutickou péči hospitalizovaným pacientům na devíti klinikách, což odpovídá přibližně polovině lůžek FN HK. První výstupy z praxe na odděleních klinické farmacie naznačují, že farmakoterapeutické doporučení je provedeno asi u 10 % pacientů přijímaných do zdravotnického zařízení (ZZ) a asi u dalších 30 % medikací hodnocených během hospitalizace (1, 2). Cílem KF péče je jistění účelné a bezpečné farmakoterapie, minimalizace a eliminace rizik spojených s užíváním a/nebo podáváním léčiv pacientovi. Klinický farmaceut je součástí multidisciplinárního týmu a spolupracuje především s ošetřujícím lékařem pacienta (1, 3). Medikace pacientů je hodnocena pravidelně, proaktivně a systematicky dle Metodiky práce na Oddělení klinické farmacie (4). Metodika je konsenzem výboru České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP (ČOSKF), který ji doporučuje jako standard pro práci klinického farmaceuta v podmínkách českého zdravotnictví. Na základě systematického hodnocení medikací pacientů jsou hodnoceny nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, upravovány dávky léčiv u pacientů s renální nebo hepa-

tální insuficiencí a řešeny další lékové problémy. Poskytování KF péče je ve FNHK smluvně zajištěno pro klienty všech zdravotních pojištěných v ČR. Výkony klinického farmaceuta může vykazovat pouze specialista v oboru klinická farmacie s pětiletou praxí v oboru, a to u pacientů se stanovenou střední a vysokou mírou rizikovitosti ve vztahu k aktuální léčbě na základě stanovených rizikových faktorů definovaných vyhláškou č. 421/2016 Sb. (3).

Po rozšíření pandemie onemocnění COVID-19 způsobené novým typem koronaviru SARS-CoV-2 do ČR se ČOSKF spolu s Českou společností intenzivní medicíny, Společností infekčního lékařství a se Státním ústavem pro kontrolu léčiv aktivně podílela na zpracování odborných dokumentů ohledně možností farmakoterapie tohoto infekčního onemocnění dle postupně přibývajících dostupných dat (např. doporučené dávkování, způsob podání léčiv, lékové interakce, nežádoucí účinky aj.) (5). Mimo jiné byl vytvořen doporučený postup managementu iatrogenního prodloužení QTc intervalu léčiv, která mohou být indikována pro léčbu tohoto onemocnění (6).

Ve FN HK byli pacienti s pozitivitou COVID-19 hospitalizováni nejprve na Klinice infekčních nemocí. Nově jsme po dohodě s vedením kliniky začali poskytovat systematickou KF péči i zde. Z důvodu protiepidemických opatření byla tato spolupráce nastavena distančně. Na této klinice nebyla do té doby zkušenost se spoluprací s klinickým farmaceutem.

Hlavním cílem této práce byla analýza lékových problémů pacientů hospitalizovaných na Klinice infekčních nemocí FN HK podle Metodiky práce na Oddělení klinické farmacie dle ČOSKF. Dalším záměrem bylo zhodnotit postoj lékařů k využitelnosti farmakoterapeutických doporučení v rámci multidisciplinárního přístupu k péči o hospitalizované pacienty na pracovišti, kde s klinickým farmaceutem neměli dosud zkušenost.

Metodika

Práce je retrospektivní analýzou KF péče u pacientů, kteří byli hospitalizováni na Klinice infekčních nemocí FN HK v období od 16. 3. 2020 do 31. 5. 2020. Data byla čerpána z databáze systému ClinicPharm verze 3. 0. 0, která slouží k evidenci práce klinického farmaceuta a z nemocničního informačního systému AMIS*H verze 2.0, ve kterém byly provedeny zápisy komplexní vstupní kontroly medikace pacienta, stanoveny plány racionalizace farmakoterapie a ověření plánů farmakoterapie, v souladu s Metodikou ČOSKF (viz podrobněji níže). Hodnocení akceptace farmakoterapeutického doporučení a názoru na práci klinického farmaceuta zdravotnickým personálem bylo provedeno formou webového dotazníku Google Forms. Zajímalo nás, zda lékaři hodnotí spolupráci s klinickým farmaceutem za přínosnou, zda věnovali pravidelně pozornost našim doporučením, zda je distanční spolupráce dostačující formou

KF péče, nebo zda by spíše uvítali prezenční formu. Poslední otázka se týkala tématu, zda před zahájením této spolupráce měli povědomí o specifických KF péče a její dostupnosti ve FN HK.

Studie byla schválena Etickou komisí FN HK, získaná data byla následně hodnocena pomocí deskriptivní statistické analýzy.

Rizika farmakoterapie byla prospektivně hodnocena klinickým farmaceutem dle Metodiky práce na Oddělení klinické farmacie vydané ČOSKF a dle kritérií daných výkonem klinického farmaceuta a vyhláškou 421/2016 Sb. (3, 7).

Hodnocení zahrnuje

1. Komplexní zhodnocení rizikivosti farmakoterapie klinickým farmaceutem

Mezi hodnocené rizikové faktory patří:

- polypragmázie – v chronické medikaci pacienta je 8 a více systémově užívaných léčiv,
- léčivo s úzkým terapeutickým oknem (vankomycin, aminoglykosidová antibiotika, fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, warfarin, nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce (LMWH), cyklosporin, everolimus, tacrolimus, temsrolimus, digoxin, teofylin a případně další léčiva, jejichž plazmatické hladiny je třeba sledovat při úpravě dávkování při změně funkcí eliminačních orgánů, při projevu nežádoucího účinku nebo při sledování dopadu lékové interakce),
- léčivo s vysokým interakčním potenciálem; léčivo s popsány/dokumentovanými lékovými interakcemi popisované v odborné literatuře jako velmi závažné nebo závažné (značené číselně nebo pomocí písmen – podle použité klasifikace),
- renální insuficience – hodnota glomerulární filtrace je rovna nebo menší než 30 ml/min,
- laboratorní známky hepatální insuficience – albumin < 20 g/l, alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), gamaglutamyltransferáza (GMT), bilirubin nad trojnásobek horní hranice normy,

- další významné změny biochemických a/ nebo hematologických parametrů,
- pacient v intenzivní péči,
- diabetes mellitus (podle MKN: E10-E14) – na terapii perorálními antidiabetiky (PAD) a/nebo inzulinu,
- epilepsie (podle MKN: G40, G41) na terapii antiepileptiky,
- fibrilace síní (I48),
- nádorové onemocnění (podle MKN: C) – kurativní nebo paliativní farmakoterapie,
- pacient s dlouhodobou (déle než 1 týden) léčbou systémovými kortikoidy nebo jinými imunosupresivy,
- pacient s parkinsonským syndromem (podle MKN: G20, G21).

2. Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie pacienta klinickým farmaceutem

3. Ověření účinnosti stanoveného plánu racionalizace farmakoterapie pacienta klinickým farmaceutem

Pokud je v pacientově farmakoterapii identifikován některý z uvedených rizikových faktorů, lze pacienta po pečlivé analýze medikace zařadit do tzv. středního nebo vysokého rizika výskytu lékového problému a vykázat tak zdravotní pojišťovně výkon komplexního zhodnocení rizikivosti farmakoterapie klinickým farmaceutem (05751). Při doporučení intervence v léčebném režimu může klinický farmaceut vykázat tzv. plán racionalizace farmakoterapie (05753). V tomto případě lze posléze ověřit účinnost stanoveného plánu (05755) jednou až dvakrát dle předem stanovené rizikivosti farmakoterapie.

Výsledky

Ve sledovaném období bylo na Infekční klinice FN HK hospitalizováno 93 pacientů, 20 z nich COVID pozitivních. V souboru bylo 51 mužů a 42 žen. Průměrný věk pacientů byl 55,5 roků, (medián 66; min. 1; max. 89). Průměrný počet léčiv čítal 8,2 (medián 12; min. 0; max. 20).

U všech přijatých pacientů byla dle vyhlášky 421/2016 Sb. komplexně zhodnocena míra rizikivosti vzniku lékového problému. 30 pacientů bylo z hlediska farmakoterapie v nízkém riziku výskytu lékového problému ve vztahu k přítomným nebo potenciálním lékovým problémům, 45 pacientů bylo zařazeno klinickým farmaceutem do středního a 18 do vysokého rizika výskytu těchto problémů. Ve 45 případech byl vypracován plán racionalizace farmakoterapie, jehož účinnost byla 24x ověřena, z toho 10x u pacientů se stanoveným středním rizikem výskytu lékového problému a 14x u pacientů se stanoveným vysokým rizikem ve vztahu k přítomným nebo potenciálním lékovým problémům. Rozdělení pacientů dle rizikivosti farmakoterapie včetně množství stanovených plánů terapie a ověření jejich účinnosti, respektive počet výkonů KF péče zdravotním pojišťovnám, shrnuje tabulka 1.

Ze 45 vypracovaných plánů racionalizace farmakoterapie bylo 35 navrženo již při příjmu do péče klinického farmaceuta, u zbylých 10 pacientů byl plán stanoven až v průběhu hospitalizace.

Celkový počet doporučených intervencí byl 86, tedy u některých pacientů bylo v rámci plánu racionalizace farmakoterapie navrženo více intervencí (viz tabulka 2). U 63 pacientů byly shledány rizikové faktory, přičemž někteří pacienti

Tab. 1. Hodnocení farmakoterapie pacientů podle stupně rizikivosti (dle vyhlášky 421/2016 Sb.)

Stupeň rizikivosti	Počet hospitalizovaných pacientů	Počet stanovených plánů	Počet ověření plánů
Nízké riziko	30 (32,3 %)	1 (2,2 %)	0
Střední riziko	45 (48,4 %)	30 (66,7 %)	10 (41,7 %)
Vysoké riziko	18 (19,3 %)	14 (31,1 %)	14 (58,3 %)
Celkem	93 (100 %)	45 (100 %)	24 (100 %)

Tab. 2. Činnosti klinického farmaceuta (dle vyhlášky č. 421/2016 Sb.)

Počet příjmů	93 (100 %)
Komplexní zhodnocení míry rizikivosti pacienta (05751)	63 (67,7 %)
Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie (05753)	45 (48,4 %)
Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie (05753) při příjmu	35 (37,6 %)
Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie (05753) během hospitalizace	10 (10,75 %)
Ověření účinnosti stanoveného plánu farmakoterapie (05755)	24 (25,8 %)
Doporučení – intervence celkem	86 (92,5 %)

měli těchto rizikových faktorů více, proto jich bylo celkem zaznamenáno 96. Nejčastěji identifikovanými rizikovými faktory byla diagnóza diabetes mellitus a fibrilace síní. Ve sledovaném souboru bylo identifikováno 15 rizikových léčiv (např. gentamicin, warfarin, azitromycin, hydroxychlorochin, metformin aj.), 10 léčiv s úzkým terapeutickým oknem (např. gentamicin, warfarin, primidon), 10 léčiv s vysokým interakčním potenciálem (např. warfarin, hydroxychlorochin, azitromycin, primidon, ciprofloxacin). 15 pacientů mělo významné změny v biochemických laboratorních parametrech (renální insuficience, hepatální insuficience, vysoké známky zánětu). Konkrétní počty jednotlivých rizikových faktorů zobrazuje graf 1.

Ve skupině COVID pozitivních bylo 20 pacientů, ke kterým klinický farmaceut napsal 49 doporučení. Ve skupině 73 pacientů bez onemocnění COVID bylo intervenováno celkem 37krát. Častěji klinický farmaceut intervenoval ve skupině pacientů SARS-CoV-2 pozitivních (2,45 versus 0,5 doporučení/pacienta tj. téměř pětkrát častěji). Nejčastější intervence klinického farmaceuta u všech pacientů upozorňovaly na nutnost monitoringu rizikové farmakoterapie, týkaly se úpravy ordinovaných dávek léčiv ve smyslu zvýšení i snížení dávky, v 12 případech bylo doporučeno vysazení léčiva, 15 intervencí se týkalo změny způsobu nebo formy podání léčiva, v šesti případech bylo doporučeno terapeutické monitorování hladin léčiva a byly nalezeny 4 duplicity. To vše přehledně shrnuje tabulka 3. Detailněji jsou pak rozebrány v tabulce 5 důvody navrženého vysazení nejčastěji komentovaných léčiv, podobně pak jsou v tabulce 6 sepsány příčiny pro naše doporučení ohledně změny dávkování léčiv.

Z celkového počtu 86 doporučení bylo zohledněno 55, tedy 63,95 %, u téměř 2/3 pacientů. Některá doporučení klinického farmaceuta nebyla provedena, protože pacient byl propuštěn nebo přeložen na jiné pracoviště a některé intervence klinického farmaceuta byly formou doporučení formulovány do závěrečné propouštěcí zprávy. Více se ošetřující lékaři řídili intervencemi formulovanými u COVID pozitivních nemocných.

Diskuze

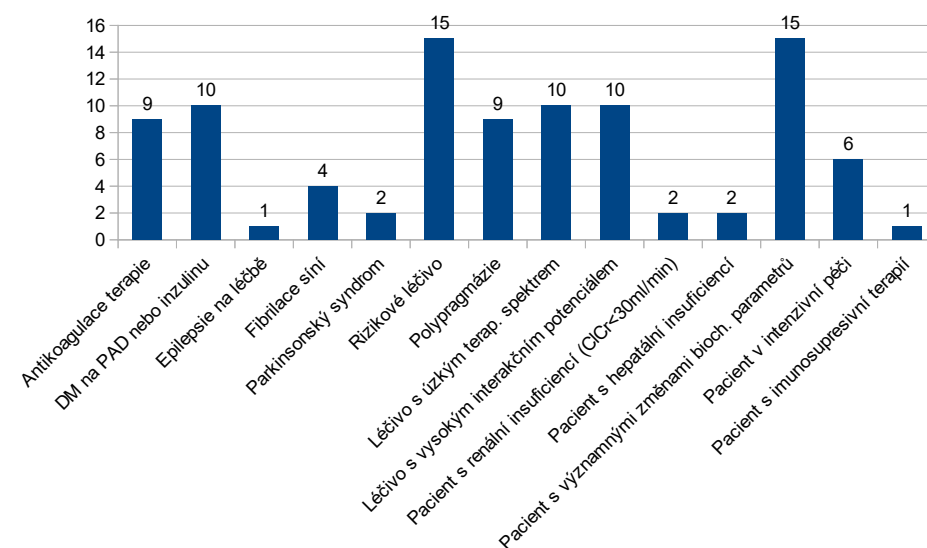
Prezentovaná práce je unikátní, protože doposud nebyla publikována žádná data tý-

kající se poskytování klinickofarmaceutické péče v době první vlny pandemie COVID-19 na území ČR či Slovenska. Studie popisuje zahájení poskytování klinickofarmaceutické péče na pracovišti, kde do doby před pandemií COVID-19 nebyla KF péče realizována. Díky prvním pacientům s potvrzeným onemocněním COVID-19 ve FN HK, kterým byla poskytována klinickofarmaceutická péče původně na jiné klinice Fakultní nemocnice a kteří byli přeloženi na Klinikou infekčních nemocí, byla zahájena, byť distanční spolupráce, s touto klinikou z důvodů kontinuity KF péče o paci-

enty z jiných klinik a především pak pro další přístup v jištění bezpečnosti farmakoterapie infekčních pacientů na klinice s velkým personálním vyčerpáním.

Z dostupných dat publikovaných v ČR je zřejmé, že u více než třetiny hospitalizovaných pacientů je klinickým farmaceutem aktivně doporučována změna farmakoterapie nebo je upozorňováno na rizika ve farmakoterapii (9, 10). Námi sledovaný soubor a získané údaje toto potvrzují s výjimkou toho, že většina komplexních hodnocení a zároveň zapsaných plánů racionalizace farmakoterapie byla již při

Graf 1. Stanovená rizika dle vyhlášky č. 421/2016 Sb. – počet rizikových faktorů u sledovaných pacientů



Tab. 3. Přehled intervencí klinického farmaceuta

intervence	Celkem u pacientů s COVID-19	Zohlednění intervence u pacientů s COVID-19	Celkem u necovidových pacientů	Zohlednění intervence u necovidových pacientů
Monitoring QT a rizikových faktorů	10	10	7	5
Snížení dávky	6	6	5	4
Zvýšení dávky	8	2	4	2
Vysazení léčiva	7	6	5	2
Nasazení léčiva pro lepší FK vlastnosti	3	2	6	1
Doporučení TDM	3	3	3	3
Duplicita	2	2	2	2
Změna způsobu podání (forma, délka podání)	10	4	5	1
Celkem	49	35	37	20

Tab. 4. Farmakoterapeutická doporučení – nasazení léčiva, detail

Nasazení léčiva dle ATC	Diagnóza v anamnéze, za hospitalizace	Vhodnější farmakologické vlastnosti nebo postup
Trávicí trakt a metabolismus (A02)	0	3
Krev a krevetvorné orgány (B01)	2	2
Nervový systém (N02)	1	1

příjmu pacienta (35 při příjmu, 10 v průběhu hospitalizace). Tento rozdíl může být způsoben velikostí souboru, případně specifiky pacientů hospitalizovaných na jednom oddělení, v neposlední řadě také komplikovaností situace pandemií COVID-19. Téměř čtvrtina (konkrétně 21,5 %) hospitalizovaných pacientů Kliniky infekčních nemocí za dané období bylo COVID-19 pozitivních. KF péče o tyto pacienty zahrnovala také pravidelnou rešerši dostupných dat a doporučení ohledně možností léčby této nové infekční nemoci a také vhodné monitorace případných rizik spojených s protiinfekční farmakoterapií (např. management kontroly délky QTc intervalu při podávání hydroxychlorochinu, azitromycinu a případně dalších léčiv, která mají potenciál prodloužit QTc), úprav dávek ve specifických situacích (jako např. při renální či hepatální insuficienci, z důvodu lékových interakcí atd.). Tyto informace jsme předávali písemnou formou zápisů do NISu pro konkrétní pacienty v rámci našich doporučení lékařům. To může být další důvod, proč výsledky této studie ukazují, že farmakoterapeutický plán byl stanoven u téměř poloviny (48 %) pacientů (tedy více než ukazují jiné studie z ČR) a to zejména hned při vstupní kontrole farmaceutem. Lékaři na Klinice infekčních nemocí se v této situaci setkávali s léčivými, se kterými běžně nepracují. Téměř pětkrát častěji klinický farmaceut intervenoval ve skupině COVID-19 pozitivních pacientů oproti ostatním hospitalizovaným. Tato doporučení byla také častěji lékaři akceptována.

Nejčastěji se klinickofarmaceutické intervence týkaly úpravy dávkování léčiv, celkem 35x (40,7 %) z celkového počtu intervencí. Snížení nebo vysazení léčiva bylo doporučováno převážně z důvodu renální insuficience, případně z důvodu projevu nebo rizika nežádoucích účinků (prodloužení QT intervalu). Počet doporučení snížit nebo zvýšit dávku ordinovaného léčiva a doporučení k vysazení léčiva byl ve sledovaném souboru zastoupen stejnou měrou, cca 13 % z celkového počtu. Častou intervencí bylo prodloužení doby podání parenterálně podávaných léčiv z důvodu minimalizace rizik, 15 doporučení z celkového počtu (17,4 %). V ordinovaných léčivech byly nalezeny 4 duplicity, ani v jednom ze čtyř případů nedošlo k podání. Předpokládáme, že ve všech případech byla duplicitně or-

Tab. 5. Počet farmakoterapeutických doporučení – vysazení léčiva, detail

Vysazení léčiva dle ATC	Projev nežádoucího účinku	Zbytnost léčiva	Vysoký interakční potenciál léčiva	Duplicita
Trávicí trakt a metabolismus (A02)	0	0	2	0
Krev a krevetvorné orgány (B01)	1	0	2	0
Nervový systém (N02)	1	2	0	0
Kardiovaskulární systém (C01)	0	0	2	2

Tab. 6. Počet farmakoterapeutických doporučení – dávkování léčiva, detail

Změna dávky dle ATC	Riziko projevu NÚ/nedostatečného účinku	Riziko LI (střední a vysoké)	Renální insuficience	Zvýšení dávky	Snížení dávky	Bez úpravy dávky; monitoring
Trávicí trakt a metabolismus (A02)	1	2	1	0	1	3
Krev a krevetvorné orgány (B01)	7	2	4	7	4	2
Nervový systém (N02)	1	2	0	0	0	3
Kardiovaskulární systém (C01)	2	1	0	2	0	1
Antiinfektiva	3	3	5	3	5	3

dinovaná léčiva bez znalosti složení více-komponentních léčiv, před provedenou revizí farmakoterapie. Spektrum intervencí korelovalo s vlastnostmi ordinovaných léčiv a s nimi spojenými riziky (gentamicin, warfarin, azitromycin, hydroxychlorochin, metformin, ciprofloxacin).

Předložená studie tak popisuje přínos práce klinického farmaceuta v racionalizaci farmakoterapie hospitalizovaných pacientů, která během pandemie COVID-19 ještě zesílila na významu. S tímto tvrzením navíc souhlasili všichni lékaři pracující na této klinice, i ti, kteří neměli doposud zkušenost s KF péčí. Názory lékařů Kliniky infekčních nemocí na spolupráci s klinickým farmaceutem jsme hodnotili formou webového dotazníku. Dotazník vyplnilo všech osm lékařů pracujících ve sledovaném období na této klinice. Všichni zhodnotili spolupráci s klinickým farmaceutem za přínosnou, 62,5 % z nich věnovalo pozornost zapsaným plánům farmakoterapie pravidelně. Přestože se více než dvě třetiny lékařů vyjádřili, že distanční spolupráce je dostačující, uvítali by spolupráci i nadále, a to prezenční formou, která je v každém ohledu pro poskytování KF péče vhodnější než pouze distanční kooperace. Výsledky z dotazníkového šet-

ření korespondují s výsledky analyzovaných dat, které ukázaly, že přibližně 2/3 našich doporučení byly akceptovány a terapie byla upravena. Ve zbylých případech se buď lékař neztotožnil s naším názorem, nebo je možné, že doporučení nebyla lékařem přečtena, což vychází i z provedeného dotazníku. Někteří pacienti byli také v den našeho zápisu propuštěni či přeloženi na jiné oddělení. Ovšem v rámci propouštěcí zprávy byla často naše zpráva zkopírována pro možnost její realizace po dimisi z Kliniky infekčních nemocí.

Limitující pro efektivní ustanovení spolupráce lékařů s klinickým farmaceutem byla nemožnost se v tehdejší epidemiologické situaci setkat osobně s týmem Kliniky infekčních nemocí, představit a vysvětlit naši metodiku práce a možnosti spolupráce. Dle této studie byla pouze třetina lékařů Kliniky infekčních nemocí seznámena s profesí klinického farmaceuta a jeho náplní práce před začátkem spolupráce. Rovněž pohled klinického farmaceuta byl značně omezen nemožností zhodnotit aktuální klinický stav účastí na vizitách u lůžka pacienta. Přínos KF péče týkající se maximalizace účinku terapie včetně minimalizace možných rizik představily i mnohé zahraniční studie

(11–14). Poskytování lékového poradenství a optimalizace farmakoterapie je spojeno nejen s pozitivním dopadem na klinický stav pacienta, ale také dle jiných studií s finanční efektivitou zdravotní péče (15–16). Ačkoliv se v České republice KF péče rozvíjí od roku 2010 (1), není zdaleka poskytována na všech pracovištích nemocniční péče. Pro rozšíření oboru klinické farmacie je vhodné jednotně postupovat dle doporučené Metodiky prá-

ce na Oddělení klinické farmacie, výstupy evidovat a publikovat.

Závěr

S hospitalizací prvního COVID-19 pozitivního pacienta ve FN HK došlo k rozšíření KF péče na Klinikou Infekčních nemocí FN Hradec Králové. Na základě zpracovaných dat se jeví tato multidisciplinární spolupráce jako velmi přínosná, a to dle počtu doporu-

čených intervencí i názorů spolupracujících lékařů. Je velmi důležité provést další studie hodnotící nejen množství, ale také specifika nejčastějších farmakoterapeutických doporučení na území ČR, prokázat jejich využitelnost a ukotvit tak klinickou farmacii do standardní zdravotní péče.

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).

LITERATURA

- Gregorová J, Bačová J, Langmaierová K, Murínová I, Netíková I, Kozáková Š, Maříková M, Netočný J. Koncepce klinicko-farmaceutické péče. Praha, ČR: AMCA, 2014. ISBN 978-80-905449-7-0.
- Gregorová J. Klinickofarmaceutická péče v ČR. Medical Tribune 2014; 2: A7.
- Maříková M. Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Hradec Králové – pracoviště poskytující lékárenskou a klinickofarmaceutickou péči, akreditované pracoviště pro tři farmaceutické obory. Prakt. Lékáren. 2019; 15(3): 181–185.
- Gregorová J. Metodika I práce na oddělení klinické farmacie, optimalizace farmakoterapie pacienta. Praha, ČR: AMCA, 2013. ISBN 978-80-905449-1-8.
- Gregorová J, Murínová I, Linhartová A. FARMAKOTERAPIE COVID-19 [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP [cit. 27. 7. 2020]. Dostupné z ČOSKF: https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-coskf-qtc-v_1_02042020.pdf
- Gregorová J, Murínová I, Linhartová A. Management pro-
- doužení intervalu QTc u pacientů s farmakoterapií COVID-19 [online]. Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP [cit. 27. 7. 2020]. Dostupné z ČOSKF: https://www.coskf.cz/media/files/covid-19-coskf-qtc-v_1_02042020.pdf
- Vyhláška č. 421/2016 Sb., kterou se mění vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů. In: Sbírka zákonů. 14. 12. 2016. ISSN 1211-1244.
- Gregorová J, Rychlíčková J, Šaloun J. Standardization of clinical pharmacist's activities: Methodology. Saudi Pharm J. 2017; 25(6): 927–933.
- Rychlíčková J, Šaloun J, Gregorová J. Evaluation of Clinical Pharmacists' Interventions in the Czech Republic. Pharmacotherapy. 2016; 36(7): 766–773.
- Umashankar MS, et al. Review on Benefits of Clinical Pharmacy Services and Discussion of Current Scenario in Indian Healthcare System. Journal of Pharmacy Research 2017; 11(3): 188–195.
- Choi YJ, Kim H. Effect of pharmacy-led medication reconciliation in emergency departments: A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2019; 44(6): 932–945.
- Mansur JM. Medication Safety Systems and the Important Role of Pharmacists. Drugs Aging. 2016; 33(3): 213–221.
- Salameh L, Abu Farha R, Bsheti I. Identification of medication discrepancies during hospital admission in Jordan: Prevalence and risk factors. Saudi Pharm J. 2018; 26(1): 125–132.
- Lucca JM, Ramesh M, Narahari GM, Minaz N. Impact of clinical pharmacist interventions on the cost of drug therapy in intensive care units of a tertiary care teaching hospital. J Pharmacol Pharmacother. 2012; 3(3): 242–247.
- de Grégori J, Pistre P, Boutet M, et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology-oncology department. J Oncol Pharm Pract. 2020; 26(5): 1172–1179.
- Bosma BE, van den Bemt PMLA, Melief PHG, van Bommel J, Tan SS, Hunfeldt NGM. Pharmacist interventions during patient rounds in two intensive care units: Clinical and financial impact. Neth J Med. 2018; 76(3): 115–124.

Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

U přibližně 30 % epileptiků je ke kontrole záchvatů potřebná kombinaci dvou a více antiepileptik. Epilepsie je navíc chronické onemocnění vyžadující dlouholetou terapii, ke které je často nutné přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, které pacienti užívají. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u antiepileptik vysoké.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, interakce, terapeutické monitorování léčiv.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs

Approximately 30 % of patients with epilepsy are refractory to monotherapy and are invariably prescribed two or more antiepileptic drugs to control seizures. Because of the long-term nature of epilepsy treatment, it is inevitable that patients will be prescribed nonepilepsy drugs to treat comorbidities. Furthermore, patients with epilepsy may use over-the-counter medications. For these reasons, the propensity of drug-drug interactions is high.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, interaction, therapeutic drug monitoring.

O existenci záchvatů jsou si lidé vědomi již od pravěku, přičemž první záznamy s popisem epileptických stavů spolu s používanou terminologií se objevují v období 2500 let před naším letopočtem (1). Prvním antiepileptikem (AEP) se stal v roce 1857 bromid draselný, který byl v roce 1912 nahrazen dosud užívaným fenobarbitalem (2). V současnosti je v České republice ve skupině antiepileptik (ATC skupina N03) registrováno 23 léčivých látek, klobazam je řazen mezi psycholeptika (ATC skupina N05). Monoterapie AEP umožňuje kontrolu epileptických záchvatů asi u 70 % pacientů, u zbývajících 30 % je potřebná kombinace dvou i více léčiv. Kromě své hlavní indikace léčby epilepsie se řada AEP užívá i při jiných diagnózách, jako jsou neuropatie, neuralgie, bipolární afektivní porucha a další. Epilepsie je bohužel chronické onemocnění vyžadující dlouholetou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat další

medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, potravinových doplňků a rostlinných produktů, které pacienti často užívají i bez vědomí ošetřujícího lékaře. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u AEP vysoké (3). Obecně zde platí, že látka pojmenovaná jako „perpetrator“ (pachatel) pozměňuje schopnosti souběžně užívaného léčiva označeného jako „victim“ (oběť) (4). Výsledek interakce může být buď prospěšný, kdy dojde ke zlepšení terapeutického účinku, nebo škodlivý, jestliže se zvýší riziko nežádoucího účinku nebo sníží terapeutický efekt léčiva. Skutečný vliv lékové interakce je však v konkrétním případě velice obtížné predikovat vzhledem k významné interindividuální variabilitě mezi pacienty. Zde platí slova jednoho ze zakladatelů moderní farmakoterapie Sira Williama Oslera, vyřčená v roce 1903 (5): „*Variability is the law of life, and*

as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under abnormal conditions which we know as disease“, (pozn. volný překlad autorů: „*Variabilita je zákonem života a tak, jako nejsou stejné dvě tváře, tak nejsou stejná dvě těla a dva jedinci nereagují stejně a nechovají se stejně za abnormálních podmínek, které jsou známy jako nemoci.*“). Kromě vlastní interakce mezi léčivy se na výsledném klinickém projevu může podílet genetický polymorfismus jak metabolizujících enzymů, tak lékových transportérů, souběžná hepatální nebo renální insuficience ovlivňující distribuci, metabolismus a exkreci léčiva, nebo změna farmakokinetiky léčiv způsobená změnou fyziologického stavu (těhotenství, kojení) či věkem (novorozenci, děti, senioři). Nelze zapomínat ani na to, že léková interakce neovlivňuje klinický stav pacienta pouze při přidání léčiva ke stávající medikaci, ale také po jeho vyjmutí, kdy může

opačným způsobem dojit u zbývajících léčiv ke snížení nebo zvýšení účinnosti či zvýšení rizika toxicity. K objektivizaci vlivu uvedených faktorů na výslednou aktuální plazmatickou koncentraci AEP a pomůckou k nejhodnější úpravě dávkování k dosažení optimální kompenzace klinického stavu konkrétního pacienta je terapeutické monitorování léčiv (TDM). Tato metoda oboru klinické farmakologie byla zavedena v padesátých a začátkem šedesátých let minulého století Buchthalem a jeho skupinou, která nalezla souvislost mezi plazmatickou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou centrálního nervového systému (6). Od sedmdesátých let je terapeutické monitorování AEP součástí rutinní klinické praxe a je také známkou multidisciplinární spolupráce mezi farmakologem, farmaceutem, toxikologem, neurologem a pediatrem s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků AEP (3). Tato metoda umožňuje posoudit nejen vliv lékových interakcí, ale také intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky AEP, případnou toxicitu a pacientovu adherenci k léčbě. U většiny AEP je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však může část pacientů vyžadovat koncentrace mimo tato referenční rozmezí. Proto by v těchto případech měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, tedy koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky. TDM tak přispívá k personalizaci farmakoterapie epilepsie (7). Téma lékové interakce antiepileptik je velice rozsáhlé a autoři přehledových publikací se proto většinou zaměřují zejména na problematiku metabolizujících enzymů (3, 8). Proto jsme se pokusili přidat také nejnovější informace týkající se dalších částí farmakokinetiky (např. lékové interakce na úrovni absorpce nebo lékových transportérů) i interakcí antiepileptik se složkami potravy. Lékové interakce lze rozdělit na dva základní typy, a to interakce farmakokinetické a farmakodynamické.

Farmakokinetické interakce

Farmakokinetické interakce jsou spojeny se změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů v periferním plazmatickém prostoru a v případě centrálně účinkujících léčiv (včetně AEP) také v centrálním kompartmentu (např. v mozkomíšním moku nebo v extracelulární tekutině v místě působení léčiva). Tento typ interakcí se může vyskytnout v jakémkoliv části farmakokinetiky, tj. v průběhu absorpce, distribuce, metabolismu nebo exkrece.

Absorpce

Lékové interakce AEP nejsou během absorpce časté. Jako příklad bývá některými autory uváděn vliv současně užívaných antacid, která mohou snižovat absorpci některých AEP (např. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a gabapentinu) v důsledku snížení acidity žaludku a tvorby nerozpustných komplexů (9). Známá je také interakce AEP s enterální výživou,

obvykle podávanou nasogastrickou sondou, jejímž výsledkem může být snížení plazmatické koncentrace AEP vedoucí k redukci jeho terapeutického účinku a zvýšení rizika vzniku záchvatů. Tyto případy jsou popisovány zejména u fenytoinu (10), přičemž japonská autoři spojují pokles plazmatické koncentrace tohoto AEP zejména s podáváním enterální výživy obsahující vlákninu a doporučují nejprve podat fenytoin a až za 2 hodiny poté aplikovat enterální výživu (11, 12). Tato farmakokinetická interakce s enterální výživou obsahující vlákninu je nově popisována na zvířecím modelu i u karbamazepinu (13). Stejný výsledek, tj. snížení absorpce vedoucí ke snížení plazmatické koncentrace a dekompenzaci klinického stavu prokázala také zatím jediná kazuistika u pacienta, kterému byla souběžně podávána kyselina valproová tentokrát s proteinovým doplňkem do perkutánní endoskopické gastrostomie (14). Vhodnou pomůckou pro podávání léčiv sondou je doporučení Pracovní skupiny České

Tab. 1. Základní charakteristika antiepileptik – vazba na plazmatické bílkoviny a způsob eliminace (2, 3, 19)

antiepileptikum	vazba na bílkoviny plazmy	způsob eliminace
brivaracetam	35 %	amidáza, CYP2C19
diazepam	98 %	CYP: 3A4, 2C19
eslikarbazepin	44 %	esterázy, UGT: 1A4, 1A9, 2B4, 2B7, 2B17
ethosuximid	22 %	CYP: 3A, 2E1, 2B
fenobarbital	48 %	CYP: 2C9, 2C19, 2E1
fenytoin	92 %	CYP: 2C9, 2C19
gabapentin	0 %	renálně v nezměněné formě
kanabidiol	94 %	CYP: 2C19, 3A4, 2C9, 1A1, 1A2, 2D6; UGT: 1A7, 1A9, 2B7
karbamazepin	75 %	CYP: 1A2, 2C8, 3A4 (epoxid metabolizován epoxid-hydrolázou)
klobazam	90 %	CYP: 3A4, 2C19
klonazepam	90 %	CYP3A4
lakosamid	14 %	CYP: 2C19, 2C9, 3A4
lamotrigin	66 %	UGT: 1A1, 1A4, 2B7
levetiracetam	3 %	esteráza B, 70 % renálně v nezměněné formě
perampanel	98 %	CYP3A4
pregabalin	0 %	renálně v nezměněné formě
primidon	33 %	CYP: 2C9, 2C19
rufinamid	28 %	hydrolýza nezávislá na CYPs
stiripentol	96 %	CYP: 1A2, 2C19, 3A4
sultiam	29 %	částečná metabolizace v játrech neznámými enzymy
tiagabin	98 %	CYP3A4
topiramát	20 %	neidentifikovaný CYP, močí v nezměněné formě
valproát	93 %	CYP: 2A6, 2B6, 2C9, 2C19; UGT: 1A3, 2B7; β -oxidace
vigabatrin	17 %	renálně v nezměněné formě
zonisamid	40 %	CYP3A4

odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP uvedené na webových stránkách: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>.

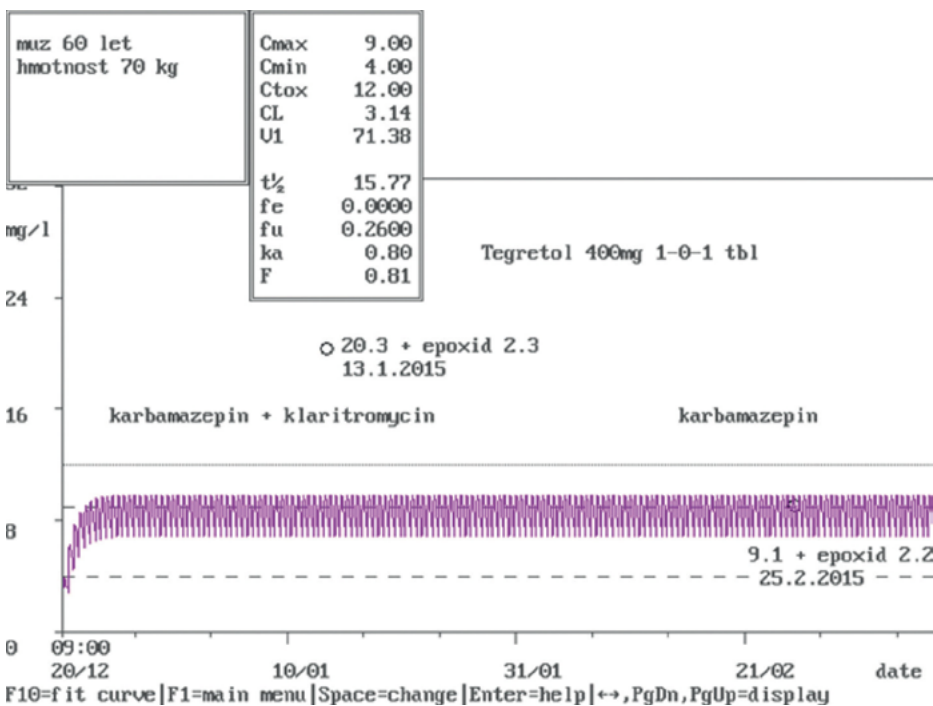
Distribuce

Po dosažení systémové cirkulace se léčiva v různé míře vážou na plazmatické bílkoviny, nejčastěji albumin (tabulka 1). V případě kombinace léčiv (včetně AEP) dochází k soutěžení o tato vazebná místa, což může vyústit ve vytlačení AEP z vazby na plazmatický albumin a tím ve zvýšení tzv. volné (neboli nevázané) frakce léčiva. Tato volná část je poté schopná interagovat jak s buněčnými receptory (je tedy farmakologicky aktivní), tak s hepatálními metabolizujícími enzymy, přičemž její výsledná koncentrace závisí na dávce léčiva a jeho hepatální clearance. Z tohoto důvodu je u AEP silně vázaných na plazmatické bílkoviny vhodné monitorovat nejen celkovou, ale také volnou koncentraci. Nejtypičtějším příkladem je kombinace fenytoinu (DPH) s kyselinou valproovou (VPA), kdy VPA nejenže vytlačuje DPH z vazby na plazmatický albumin, ale také inhibuje jeho saturabilní metabolismus. Výsledkem této kombinované interakce může být snížení celkové plazmatické koncentrace DPH, která však nevyžaduje úpravu dávky, protože nevázaná (farmakologicky aktivní) koncentrace není ovlivněna. V některých případech však přidání VPA k již nastavené dávce DPH může vést ke zvýšení jak celkové, tak volné koncentrace DPH a k intoxikaci. Jestliže se u pacienta objeví známky toxicity, měla by být dávka DPH snížena. Zvláštní pozornost si navíc zaslouží pacienti s hypoalbuminemií různého původu (15).

Metabolismus

Metabolismus je nejvýznamnějším mechanismem eliminace léčiv, který zodpovídá za většinu klinicky významných interakcí anti-epileptik. Metabolické procesy, jako je konjugace pomocí uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs) a beta-oxidace, jsou v případě AEP relevantní, avšak nejvýznamnější roli zde má systém cytochromu P450 (CYP). Do metabolismu AEP je zapojeno deset různých isoenzymů CYP (1A1, 1A2, 2A6, 2B, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4, tabulka 1), přičemž tři z nich jsou považovány z hlediska interakcí

Graf. 1. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (23)



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem (substrát CYP3A4) v dávce 2 x 400 mg tbl v kombinaci s klaritromycinem (inhibitor CYP3A4), pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla za týden společného užívání stanovena údolní koncentrace karbamazepinu vysoce nad horní hranicí referenčního rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc po vysazení klaritromycinu 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) a pacient byl bez dříve uváděných potíží.

Tab. 2. Vliv anti-epileptik na metabolizující enzymy souběžně užívaných léčiv (20)

antiepileptikum	vliv na metabolizující enzymy
brivaracetam	středně silný inhibitor epoxid-hydrolázy
eslikarbazepin	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2C9, CYP2C19
fenobarbital	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
fenytoin	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
kanabidiol	inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, UGT2B7, metabolit 7-karboxy-kanabidiol inhibitor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6
karbamazepin	induktor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
klobazam	slabý induktor CYP3A4; slabý inhibitor CYP2C19, CYP2D6
lamotrigin	slabý induktor UGTs
perampanel	slabý induktor CYP3A4
primidon	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGT, epoxid-hydrolázy
rufinamid	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2E1
stiripentol	inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sultiam	inhibitor CYP2C19
topiramát	slabý induktor CYP3A4, beta-oxidace, UGT1A4; slabý inhibitor CYP2C19
valproát	inhibitor CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, epoxid-hydrolázy
vigabatrin	slabý induktor CYP2C9

AEP za zvláště významné: CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Isoenzymy systému UGTs se uplatňují zejména u eslikarbazepinu, lamotriginu a kyseliny valproové (tabulka 1). Farmaka, která jsou daným isoenzymem metabolizo-

vána, se označují jako „substráty“. Řada léčiv jak ze skupiny AEP (tabulka 2), tak mnoha dalších terapeutických skupin (tabulka 3) je schopna funkci isoenzymů CYP P450 nebo UGTs zvýšit („induktory“) nebo snížit („inhi-

Tab. 3. Příklady substrátů, inhibitorů a induktorů vybraných isoenzymů cytochromu P450 a UGTs (4, 21, 22)

isoforma	substráty	inhibitory	induktory
CYP1A2	amitriptylin, duloxetin, fluvoxamin, klozapin, leflunomid, lidokain, mexiletin, mirtazapin, olanzapin, propranolol, ropivakain, talidomid, teofylin, tizanidin, zolmitriptan, zolpidem	acyklovir, alopurinol, amiodaron, ciprofloxacín, ethinylestradiol, fluvoxamin, isoniazid, mexiletin, propafenon, propranolol, tiklopidin, verapamil	kouření, omeprazol, rifampicin, ritonavir, tipranavir, teriflunomid
CYP2C9	amitriptylin, diklofenak, glimepirid, glipizid, ibuprofen, indometacin, meloxicam, naproxen, nateglinid, tamoxifen, S-warfarin	amiodaron, flukonazol, fluvoxamin, izoniazid, kotrimoxazol, metronidazol, paroxetin, sertralín, vemurafenib, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, dabrafenib, darunavir, enzalutamid, rifampicin, ritonavir
CYP2C19	citalopram, paroxetin, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol, rabeprazol	esomeprazol, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, lansoprazol, loratadin, modafinil, moklobemid, omeprazol, paroxetin, tiklopidin, vorikonazol	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
CYP3A4/5	alprazolam, amiodaron, atazanavir, atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, domperidon, donepezil, eplerenon, hydrokortison, imatinib, indinavir, irinotekan, klaritromycin, midazolam, quetiapin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, sufentanyl, takrolimus, tikagrelor, tolvaptan, tyrozin-kinázové inhibitory, vinkristin, R-warfarin, zolpidem	amiodaron, ciprofloxacín, diltiazem, flukonazol, imatinib, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, metronidazol, posakonazol, ritonavir, saquinavir, verapamil, vorikonazol	aprepitant, dexametazon, metamizol, mitotan, modafinil, prednison, rifampicin, tipranavir, vemurafenib, vinblastin
UGT1A1	atazanavir, buprenorfin, estradiol, ethinylestradiol, etoposid, ezetimib, fulvestrant, furosemid, irinotekan, karvedilol, klozapin, kyselina salicylová, levofloxacin, moxifloxacin, naltrexon, paracetamol, raloxifen, raltegravir, simvastatin, thyroxin, warfarin	UGTs: atazanavir, dapagliflozin, diazepam, diklofenak, entakapon, everolimus, flukonazol, ibuprofen, indometacin, ketokonazol, ketoprofen, kodein, levotyroxin, metadon, morfin, naproxen, sertralín, takrolimus, trimetoprim, tyrozin kinázové inhibitory, zafirlukast	UGTs: dexametazon, ethinylestradiol, ganciklovir, klofibrát, kouření tabáku, rifampicin, ritonavir
UGT1A4	haloperidol, chlorpromazin, itraconazol, ketotifen, klozapin, kyselina salicylová, olanzapin, paracetamol, posakonazol, takrolimus, tamoxifen, vorikonazol		
UGT2B7	buprenorfin, dabigatran, diklofenak, dobutamin, ezetimib, flukonazol, furosemid, haloperidol, ibuprofen, indometacin, karvedilol, kodein, kyselina salicylová, lorazepam, morfin, naloxon, paracetamol, propranolol, tamoxifen, tramadol		

bity“). Výsledkem působení „induktorů“ je zvýšená metabolizace „substrátů“ vedoucí ke snížení jejich účinku, naopak vlivem „inhibitorů“ může dojít ke snížené metabolizaci „substrátů“ a intoxikaci pacienta (graf 1). V případě podávání „substrátu“ ve formě neúčinného proléčiva, které se v organismu musí nejprve metabolizovat na farmakologicky aktivní metabolit, je účinek opačný. Přidaný „induktor“ zvyšuje metabolizaci tohoto „substrátu“ na aktivní metabolit s rizikem zvýšení jeho účinku a toxicity, naopak „inhibitor“ snižuje metabolizaci proléčiva na účinnou formu a tím dochází ke snížení jeho terapeutického účinku. Tento proces je závislý na dávce (respektive koncentraci) daného léčiva a může zahrnovat několik různých isoenzymů CYP P450, UGTs nebo obou

systémů současně. Některá léčiva mohou u určitého isoenzymu působit jako induktor a u jiného isoenzymu jako inhibitor. Co se týká vlastních antiepileptik, fenobarbital, primidon, fenytoin a karbamazepin působí jako hlavní induktory isoenzymů CYP P450, zatímco kyselina valproová je známým inhibitorem. Kromě indukčního vlivu na isoenzymy CYP P450 jsou uvedena AEP současně induktory isoenzymů skupiny UGTs, kyselina valproová v tomto systému působí také jako inhibitor. Karbamazepin je navíc cestou CYP3A4 schopen během prvních tří týdnů po nasazení indukovat svůj vlastní metabolismus (autoindukce). Interakce zahrnující indukci metabolizujících enzymů probíhají pomaleji než interakce inhibiční, protože indukce vyžaduje syntézu nových

proteinů a může tedy trvat několik dní nebo i týdnů než je klinický efekt interakce patrný. V případě enzymatické inhibice závisí časový průběh interakce na eliminačním poločasu původního (tj. ovlivněného) léčiva, takže se po vysazení interagujícího léčiva zvýší aktivita ovlivněného léčiva tím rychleji, čím kratší je jeho biologický poločas (16). S lékovými interakcemi je spojen pojem „fenokonverze“, kterým je v odborné literatuře označován nesoulad („mismatch“) mezi genotypicky predikovanou (genotyp) a skutečnou, ne-genetickými faktory ovlivněnou (fenotyp) schopností jedince metabolizovat léčiva zejména pomocí cytochromu P450. Tato genotypicko-fenotypická neshoda může mít významné klinické důsledky a může vyústit v suboptimální léčbu pacienta (17).

Tab. 4. Interakce mezi jednotlivými antiepileptiky (3)

*přidané AEP *původní AEP	briv	dia	esli	etho	feno	feny	gab	kan	karb	klob	klon	lako	lamo	leve	per	pre	pri	ruf	stir	sult	tia	top	valp	vig	zoni
brivaracetam		-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
diazepam	-		-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	↑	-	-
eslikarbazepin	-	-		-	-	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
ethosuximid	-	-	-		↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	↑	-	-	-	↑	-	-
fenobarbital	-	-	-	-		↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	-	-	↑	-	-
fenytoin	-	↑	↑	-	↓↑		-	↑	↓↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	-	↑	↓↑	-	-
gabapentin	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
kanabidiol	-	-	-	-	↓	↓	-		↓	↑*	-	-	-	-	-	-	-	-	↓*	-	-	-	-	-	-
karbamazepin	↑*	-	-	-	↓	↓	-	-		↓	-	-	-	-	-	-	↓	↓	↑	-	-	-	↑*	-	↑*
klobazam	-	-	-	-	↓	↓	-	↑*	↓		-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
klonazepam	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-		-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-
lakosamid	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lamotrigin	-	-	↓	-	↓	↓	-	↑	↓	-	-	-		-	-	-	↓	↓	-	-	-	-	↑	-	-
levetiracetam	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	↓		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
perampanel	-	-	-	-	-	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
pregabalin	-	-	-	-	-	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
primidon	-	-	-	↑	-	↓	-	-	↓	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	↑*	-	-	↑*	-	-
rufinamid	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓		-	-	-	-	↑	↓	-
stiripentol	-	-	-	-	↓	↓	-	↑	↓	↑	-	-	-	-	-	-	↓	-		-	-	-	-	-	-
sultiam	-	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-		-	-	-	-	-
tiagabin	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	↓	↓	-	-	-		-	↑	-	-
topiramát	-	-	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-		↓	-	-
valproát	-	-	↓	↓	↓	↓	-	-	↓	↑	-	-	↓	-	-	-	↓	-	↑	-	↓	↓		-	-
vigabatrin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
zonisamid	-	-	-	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	

↓ – snížení plazmatické koncentrace, ↑ – zvýšení plazmatické koncentrace, f – volná frakce, * – metabolit (karbamazepin-10,11-epoxid; fenobarbital; N-desmethylklobazam; 7-hydroxy-kanabidiol)

*ve sloupečku „původní AEP“ je uvedena „oběť“ lékové interakce, v odpovídajícím řádku pak vliv jednotlivých AEP jako „pachatelů“ na plazmatickou koncentraci „původního“ AEP

Exkrece

Přestože jsou lékové interakce AEP na úrovni renální exkrece vzácné, nelze je u léčiv vylučovaných stejným způsobem zcela vyloučit (15).

Významnou roli v absorpci, distribuci, metabolismu i eliminaci léčiv (včetně AEP) mají tzv. lékové transportéry. V současnosti je zřejmě nejznámějším P-glykoprotein (P-gp), který umožňuje transport xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Jeho přítomnost v gastrointestinálním traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podání, v játrech a ledvinách se podílí na vylučování léčiv žlučí nebo močí. Tím dochází k ovlivnění tkáňové distribuce léčiv, které jsou „substráty“ P-gp, s důsledkem snížení jejich terapeutického účinku. Podobně jako u metabolizujících enzymů typu CYP P450 nebo UGTs působí řada léčiv nejen jako „substráty“, ale také jako „inhibitory“ nebo „induktory“ různých

transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku „substrátu“, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. Co se týká působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP P450, UGTs), avšak s doposud výrazně menším množstvím informací. Více na toto téma v článku „Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi“ autorů Kacířová I. a Grundmann M. ve stejném čísle časopisu.

Farmakokinetické interakce mezi jednotlivými AEP jsou uvedeny v tabulce 4 (3). Ve sloupečku „původní AEP“ je uvedeno prvotně užívané léčivo, ve sloupečku „přidané AEP“ vliv přidaného AEP na léčivo již užívané.

Příklad: prvotně užíván lamotrigin (viz sloupeček „původní AEP“, lamotrigin)

- po přidání fenytoinu (viz sloupeček „přidané AEP“, zkratka „feny“) dojde ke ↓ (snížení) plazmatické koncentrace lamotriginu
- po přidání valproátu (viz sloupeček „přidané AEP“, zkratka „valp“) dojde ke ↑ (zvýšení) plazmatické koncentrace lamotriginu.

Naopak při potřebě zjistit vliv lamotriginu jako „přidaného AEP“ na „původní AEP“ fenytoin nebo valproát, je třeba si najít:

- fenytoin ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je „-“ (tj. lamotrigin nemá vliv na plazmatickou koncentraci fenytoinu
- valproát ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je ↓ (snížení) plazmatické koncentrace valproátu

BRIVIACT® (brivaracetam)



Podle studie považuje
51% pacientů
„zkrácení titračního
období“ za velmi důležitý
cíl léčby.²

Terapeutická dávka od **1. dne**¹

Zkrácená informace o přípravku

BRIVIACT® 10 mg, 25 mg a 50 mg, potahované tablety, BRIVIACT® 10 mg/ml perorální roztok, BRIVIACT® 10 mg/ml injekční/infuzní roztok. Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje brivaracetamum 10 mg, 25 mg a 50 mg a pomocnou látku se známým účinkem – 88 mg, 94 mg nebo 189 mg laktózy. Jeden ml perorálního roztoku obsahuje brivaracetamum 10 mg a pomocné látky se známým účinkem 239,8 mg sorbitolu (E420), 1 mg methylparabenu (E218) a maximálně 5,5 mg propylenglykolu (E1520). Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje brivaracetamum 10 mg a pomocnou látku se známým účinkem - 3,8 mg sodíku. **Indikace:** Přídavná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od 4 let. **Dávkování:** Lékař má předepsat nevhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky. Doporučuje se, aby rodič a pečovatel podávali přípravek Briviacet perorální roztok pomocí odměrky (10ml nebo 5ml perorální dávkovací stříkačka), která je přiložena v krabičce. Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s intravenózním podáváním brivaracetamu dvakrát denně po dobu delší než 4 dny. **Dospělí:** Doporučená počáteční dávka je buď 50 mg/den nebo 100 mg/den, potřebná ke snížení počtu záchvatů na základě posouzení lékaře oproti potenciálním nežádoucím účinkům. Dávka se podává ve dvou stejných rozdělených dávkách, jednou ráno a jednou večer. Na základě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti lze dávku upravit v dávkovém rozmezí 50 mg/den až 200 mg/den. **Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší:** Doporučená počáteční dávka je 50 mg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 100 mg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 100 mg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta může být dávka upravena v rozsahu účinných dávek 50 mg/den až 200 mg/den. **Děti (ve věku od 4 let) a dospívající s tělesnou hmotností nižší než 50 kg:** Doporučená počáteční dávka je 1 mg/kg/den. Podávání brivaracetamu může být také zahájeno v dávce 2 mg/kg/den na základě posouzení lékaře ohledně potřeby kontroly záchvatů. Dávka má být podávána ve dvou rovnoměrně rozdělených dávkách, jedna ráno a jedna večer. Doporučená udržovací dávka je 2 mg/kg/den. Na základě individuální odpovědi pacienta lze dávku upravit v rozmezí účinných dávek 1 mg/kg/den až 4 mg/kg/den. **Při opomenutí dávky** se doporučuje užít 1 dávku hned a následující v obvyklou dobu ráno nebo večer. **Při ukončení léčby** se doporučuje postupně snižování o 50 mg/den v týdenním intervalu. Po týdnu léčby dávkou 50 mg/den se doporučuje v posledním týdnu léčby dávka 20 mg/den. Úprava dávky u **starších pacientů (65 let a starší)** a u pacientů **s poruchou funkce ledvin** není nutná. U pacientů **s chronickým onemocněním jater** má být zvažena počáteční dávka 50 mg/den. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší je doporučena počáteční dávka 50 mg/den. Ve všech fázích poruchy funkce jater

se doporučuje maximální denní dávka 150 mg podávaná ve 2 rozdělených dávkách. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počáteční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka nemá překročit 3 mg/kg/den. Bezpečnost a účinnost brivaracetamu **u dětí ve věku do 4 let** nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Brivaracetam lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. Perorální roztok lze před spolknutím naředit vodou nebo džusem, a lze ho podávat nazogastrickou nebo gastrostomickou sondou. Injekční/infuzní roztok se může podávat bez ředění jako intravenózní bolus a nebo se může naředit a podávat 15minutovou intravenózní infuzí. Nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. Podávání bolusovou nebo intravenózní infuzí nebylo studováno při akutních stavech, např. status epilepticus, a proto se při takových stavech nedoporučuje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, jiné deriváty pyrrolidonu nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování, včetně brivaracetamu. U pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvažena vhodná léčba. U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky. Potahované tablety brivaracetamu obsahují laktózu. Perorální roztok obsahuje sorbitol (E420), methylparaben (E218) a propylenglykol (E1520). Injekční/infuzní roztok obsahuje sodík. Brivaracetam se nemá užívat v těhotenství, pokud prospěch z používání přípravku pro matku jasně nepřeváží možné riziko pro plod, užívání v době kojení či přerušování léčby je třeba zvážit. Brivaracetam má zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, pacienti mohou pociťovat somnolenci, závratě nebo jiné CNS příznaky. **Interakce:** Podávání brivaracetamu s alkoholem se nedoporučuje. Lékaři musí zvážit úpravu dávky brivaracetamu u pacientů, u kterých se zahajuje nebo ukončuje léčba rifampicinem. Zahájení nebo ukončení léčby třezalkou tečkovanou má být provedeno s opatrností. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** závrať, somnolence; **časté:** chřipka, snížená chuť k jídlu, deprese, anxieta, insomnie, iritabilita, konvulze, vertigo, infekce horních cest dýchacích, kašel, nauzea, zvracení, zácpa, únava; **méně časté:** neutropenie, hypersenzitivní reakce typu I, sebevražedné představy, psychotické poruchy, agresivita, agitovanost. Bezpečnostní profil brivaracetamu pozorovaný u dětí odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 14 potahovaných tablet (10 mg), 56 potahovaných tablet (25 mg a 50 mg), 300 ml perorálního roztoku, s 5ml a 10ml perorální dávkovací stříkačkou s adaptérem, 10 injekčních lékovek 50 mg/5 ml. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační čísla:** EU/1/15/1073/001, 006, 010, 021 a 022. **Datum revize textu:** 25. 11. 2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro dospělé, dospívající a děti s epilepsií ve věku od 6 let. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

UCBCares®
for Neurology

Nový specializovaný portál pro neurology
zaregistrujte se na www.ucbcaresforneurology.cz



Inspired by patients.
Driven by science.

Reference:
1. Briviacet® (brivaracetam) Souhrn údajů o přípravku 25. 11. 2020.
2. Ross J et al. Epilepsy Behav 2010;19:36-42

Datum přípravy: březen 2021. Kód schválení: CZ-P-BR-EPOS-2100025

Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v oblasti centrálního nervového systému. Tyto interakce se uskutečňují mezi léčivy, které mají podobný nebo opačný mechanismus účinku a lze je využít ke zvýšení účinnosti nebo snížení toxicity. Bohužel, tento typ interakcí lze identifikovat a objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické. Kombinace AEP s rozdílným mechanismem účinku může v některých případech vést ke zvýšení účinnosti a snížení rizika nežádoucích účinků, jindy se však sice zvyšuje účinnost, avšak zároveň stoupá riziko toxicity. K příkladům farmakodynamických interakcí, které lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost nebo naopak nežádoucí účinky, patří kombinace vigabatrinu nebo pregabalinu s blokátory sodíkových kanálů

(supraaditivní protizáchvatový účinek) nebo lakosamidu v kombinaci s jinými blokátory sodíkových kanálů (infraaditivní protizáchvatový účinek a neurotoxický synergismus). Klinicky výhodné kombinace jsou patrně většinou mezi AEP s různým mechanismem účinku nebo u souběžného podávání AEP s vícečetnými mechanismy; zvýšení rizika neurotoxicity a/nebo snížení antikonvulzivního efektu bylo pozorováno u AEP sdílejících stejný mechanismus účinku. Přestože jsou některá spojení AEP v určitých případech osvědčená (fenobarbital + fenytoin u tonických záchvatů, etosuximid + valproát u absencí, lamotrigin + valproát u různých typů epilepsie/záchvatů), v humánní medicíně dosud neexistuje zcela jasný důkaz o vhodnosti kombinace jednotlivých AEP a dostupné údaje jsou většinou získány z experimentálních (tj. zvířecích) modelů a preklinických studií. Definitivní důkaz o aditivním nebo supraaditivním účinku kombinací antiepileptik

lze získat pouze pomocí randomizovaných kontrolovaných studií. Do té doby mohou k predikci podstaty farmakodynamických interakcí empiricky pomoci znalosti mechanismu účinku jednotlivých AEP (18).

Závěr

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Farmakodynamické interakce lze zatím odhadnout pouze empiricky pomocí znalostí mechanismu účinku jednotlivých antiepileptik. Farmakokinetické interakce je možno objektivizovat pomocí terapeutického monitorování koncentrací antiepileptik s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Bohužel i v případě lékových interakcí podléháme jako lékaři jednomu z Murphyho zákonů: „*Lékař je tu od toho, aby nemocnému zakázal, co má nejradši, a potom ho svou léčbou dorazil*“.

LITERATURA

1. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10; 5(1): 22–35.
2. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1; 18(4): 367–383.
3. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018 Oct; 40(5): 526–548.
4. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun; 45(6): 1121–1132.
5. Lesko LJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(4): 458–466.
6. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
7. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
8. Koříštková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část I. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(4): 19–23.
9. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic

- drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16 (4): 409–432.
10. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology* 1982; 32: 570–572.
11. Kitada N, Nishiyama Y, Watari M, Kuroda K, Kubo S, Nakata H, Ohnishi N, Yokoyama T. Reductions in plasma phenytoin concentrations during nasogastric enteral feeding in the patients with cerebral infarction. *Jpn J TDM* 2002; 3: 282–287.
12. Urashima Y, Urashima K, Ohnishi M, Matsushita K, Suzuki K, Kurachi K, Nishihara M, Katsumata T, Myotoku M, Ikeda K, Hirofani Y. Interaction between phenytoin and enteral nutrients and its influence on gastrointestinal absorption. *Pharmazie* 2019; 74: 559–562.
13. Nagai K, Omotani S, Shibano M, Kobayashi A, Ito A, Nishimura I, Hatsuda Y, Mukai J, Teramachi H, Myotoku M. Effects of semi-solidification of enteral nutrients on the pharmacokinetic behavior of orally administered carbamazepine in rats. *Int J Med Sci*. 2019; 16(9): 1283–1286.
14. VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. *Ment Health Clin [Internet]*. 2017; 7(1): 10–12.
15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia* 2002; 43(4): 365–385.
16. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and

- future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Mar; 16(3): 227–238.
17. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenocconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 7; 9(9): 2890.
18. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2020 Mar; 104(Pt A): 106939.
19. Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Feb 7; 16: 381–396.
20. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. 2016 Apr; 106: 72–86.
21. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology* 2020; 94: 3671–3722.
22. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmüller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014 Jan; 141(1): 92–116.
23. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 16–22.

Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi

Ivana Kacířová^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Výsledek může být buď prospěšný, kdy dojde ke zvýšení terapeutického účinku, nebo škodlivý, jestliže se zvýší riziko nežádoucího účinku nebo se sníží terapeutický efekt léčiva. Skutečný vliv lékové interakce je velice obtížné predikovat vzhledem k významné interindividuální variabilitě mezi pacienty. Terapeutické monitorování léčiv je metoda používaná jako nástroj k dosažení optimálního dávkovacího režimu u konkrétního pacienta s epilepsií.

Klíčová slova: antiepileptika, interakce, terapeutické monitorování léčiv.

Importance of antiepileptic drugs interactions in routine clinical practice

The propensity of drug-drug interactions in antiepileptic drugs is high. The outcome either may be beneficial, if the therapeutic potency of the drug is enhanced, or harmful if the interaction causes an increase in the adverse effects of the drug or if a reduction in efficacy occurs. It is difficult to predict the full extent of drug interactions because of the large interindividual variation between patients. Therapeutic drug monitoring has been used as a tool to optimize therapy regimens for individual patient with epilepsy.

Key words: antiepileptic drugs, interaction, therapeutic drug monitoring.

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik (AEP) vysoké z několika důvodů. Přibližně 30 % epileptiků vyžaduje ke kontrole záchvatů kombinaci dvou a více AEP. Epilepsie je chronické onemocnění vyžadující dlouholetou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných produktů, které pacienti často užívají bez vědomí lékaře (1). Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v centrálním nervovém systému. Bohužel, tento typ interakcí lze objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické (2). Farmakokinetické interakce jsou spojeny se změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů v periferním plazmatickém prostoru a u centrálně účinkujících léčiv (včetně

AEP) také v centrálním kompartmentu. Tento typ interakcí může ovlivnit kteroukoliv část farmakokinetiky, tj. absorpci, distribuci, metabolismus nebo exkreci léčiva, a lze zde využít metodu terapeutického monitorování léčiv (TDM). Většina klinicky významných interakcí AEP je spojena s jejich metabolizací cestou cytochromu P450 (CYP) a uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs), kde AEP působí jako „substráty“, „inhibitory“ nebo „induktory“ (1, 3, 4). Kromě těchto základních mechanismů se na vzniku interakcí podílí i další faktory, jejichž prezentace je cílem tohoto přehledového článku.

Lékové transportéry hrají zásadní roli v absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci léčiv, čímž významně ovlivňují jejich terapeutický efekt i nežádoucí účinky. Dělí se do dvou základních skupin: „solute carrier“ (SLC) a „ATP-binding cassette“ (ABC)

transportéry. SLC skupina působí většinou jako tzv. „uptake“ nebo „influx“ transportéry, tzn. zajišťují příjem malých molekul do buněk, zástupci skupiny ABC mají funkci tzv. „efflux“ transportérů, tedy opačnou. Různé isoformy SLC a ABC transportérů se vyskytují na apikální nebo bazolaterální straně epitelálních buněk, které oddělují prostory obsahující tělní tekutiny (moč, likvor nebo žluč), u endoteliálních buněk mozku nebo buněk cirkulujících v krvi a v buňkách orgánů účastnících se absorpce léčiva, jeho příjmu do hepatocytů a renální nebo biliární exkrece (tj. střevo, játra a ledviny). Jako příklady lze uvést ABC transportéry „P-glykoprotein“ (P-gp), „breast cancer resistance protein“ (BCRP) a „multidrug resistance proteins“ (MRPs), ve skupině SLC to jsou „organic anion-transporting polypeptides“ (OATPs), „organic anion transporters“ (OATs), „organic cation transporters“ (OCTs) a „orga-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., ivana.kacirova@fno.cz

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny
Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 19–23

Článek přijat redakcí: 18. 2. 2021

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2021

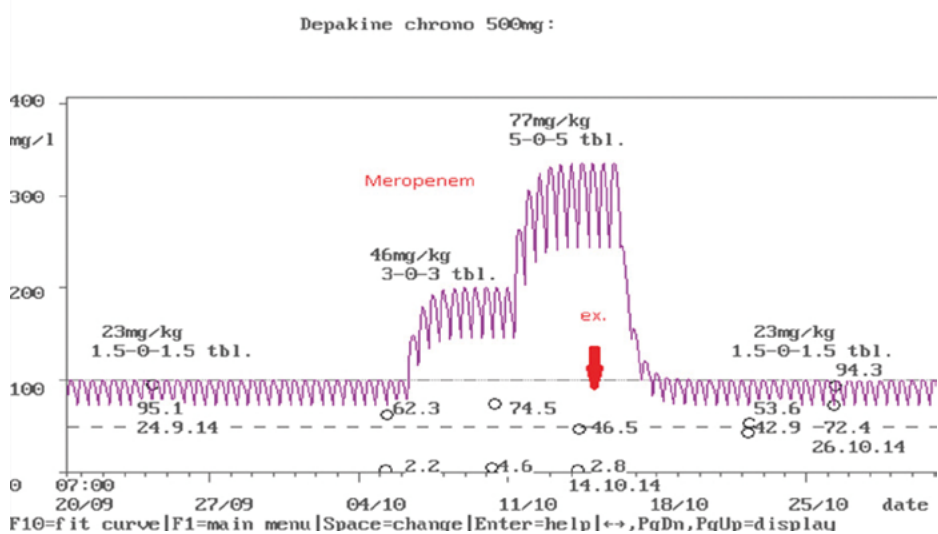
nic cation/carnitine transporters (OCTNs)“. Mnoho léčiv působí jako substráty, inhibitory nebo induktory různých transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. V současnosti patří mezi nejvíce prozkoumané transportéry P-glykoprotein, který se podílí na transportu xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Přítomnost P-gp v buňkách gastrointestinálního traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podání, v játrech a ledvinách napomáhá jejich vylučování žlučí nebo močí, a tím dochází k ovlivnění distribuce ve tkáních s důsledkem snížení terapeutického účinku léčiv, které jsou „substráty“ P-gp (tabulka 1). Při užívání s „induktory“ P-gp může dojít k dalšímu snížení plazmatické koncentrace i terapeutického účinku „substrátů“ P-gp, naopak při kombinaci se silnými „inhibitory“ P-gp (tabulka 1) může nastat vzestup koncentrace P-gp „substrátů“ v plazmě nebo ve tkáních s následkem zvýšení jejich terapeutického efektu nebo až rizika toxicity. V placentě zabraňuje P-gp přesunu léčiv z mateřského organismu a snižuje tak riziko jejich kumulace v organismu vyvíjejícího se plodu. P-gp také snižuje přenos některých AEP (fenytoin, fenobarbital, topiramát, karbamazepin-10,-11-epoxid, eslikarbazepin a lamotrigin) přes hematoencefalickou bariéru, čímž může dojít ke snížení koncentrace těchto AEP v mozkové tkáni a k vývoji tzv. refrakterní epilepsie. Ke zvýšení koncentrace AEP v mozku vedoucí k jejich efektivnějšímu terapeutickému účinku již bylo zkoušeno podání specifických antagonistů P-gp, bohužel klinické použití této lékové interakce s exogenními léčivy nebylo úspěšné z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků vyplývajících z nemožnosti zajistit tkáňovou specifitu. P-gp je nyní považován za rozhodující faktor v mechanismu vzniku farmakorezistentní epilepsie a urgentní se stává potřeba provedení studií vedoucích k nalezení endogenních molekul schopných regulovat expresi P-gp v hematoencefalické bariéře. Co se týká obecného působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP

P450, UGTs), avšak s výrazně menším množstvím informací. I zde je uváděn důrazný apel na provedení dalších klinických studií, které by pomohly získat důležité znalosti umožňující zlepšení účinnosti a zvýšení bezpečnosti farmakoterapie, a to nejen epilepsie (5, 6, 7).

V některých případech je léková interakce výsledkem několika různých mechanismů. Ukázkovým příkladem je přidání karbapenemových antibiotik ke kyselině valproové (VPA), což vede k rychlému a výraznému snížení plazmatických koncentrací VPA s rizikem ztráty kontroly záchvatů (graf 1, vlastní výsledky z rutinního TDM). Přestože přesný mechanismus této lékové interakce

není dosud znám, uvádí se kombinace snížené střevní absorpce VPA při perorálním podání, indukce hepatální glukuronizace VPA, inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu (VPA-G) s následkem snížení enterohepatální recirkulace, zvýšení distribuce VPA do erytrocytů a zvýšení renální clearance VPA-G. Snížení plazmatické koncentrace VPA není závislé na dávce a může se objevit již během prvních 24 hodin společného podávání obou léčiv. Návrat k původním koncentracím VPA je velice obtížný a může trvat od 3 dnů až do 3 týdnů po ukončení antibiotické léčby i přes zvyšování dávky VPA. Toto snížení a pomalá obnova plazmatické koncentrace VPA se může objevit

Graf 1. Pacientka 38 let, 65 kg, dg. sekundární epilepsie se záchvaty sekundárně generalizovanými do tonicko-klonických křečí, při dávce Depakine chrono (kyselina valproová) 500 mg 1,5-0-1,5 tbl koncentrace po užití 95,1 mg/l. Pro rozvoj sepse s multiorgánovým selháním nasazen meropenem (karbapenemové antibiotikum), došlo ke snížení koncentrace kyseliny valproové před podáním na 2,2–4,6 mg/l i přes navýšení dávky na Depakine chrono 500 mg 5-0-5 tbl a k dekompenzaci epilepsie. Po vysazení (ex.) meropenemu se asi za 2 týdny vrátila koncentrace kyseliny valproové po podání do původních hodnot (94,3 mg/l) při užívání v původní dávce Depakine chrono 500 mg 1,5-0-1,5 tbl.



Tab. 1. Substráty, inhibitory a induktory P-glykoproteinu (5, 6, 7)

	substráty	inhibitory	induktory
antiepileptika	eslikarbazepin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin-epoxid, lamotrigin, topiramát		fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
ostatní léčiva	amiodaron, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, dabigatran, digoxin, domperidon, doxycyklin, irinotekan, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, methotrexát, ondansetron, paclitaxel, posakonazol, propafenon, proteázové inhibitory, rifampicin, simvastatin, takrolimus, tamoxifen	amiodaron, atorvastatin, azitromycin, cyklosporin, diltiazem, dronedaron, felodipin, indinavir, itraconazol, karvedilol, ketokonazol, klaritromycin, lopinavir, ritonavir, tikagrelor, verapamil	

i po podání jediné dávky karbapenemu. Z tohoto důvodu je třeba se pokud možno vyvarovat současného podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na VPA. V nedávné době se již v odborné literatuře objevily popisy případů, kdy byla tato léková interakce úspěšně využita k léčbě akutní intoxikace VPA, kdy podání meropenemu vedlo k rychlému poklesu plazmatické koncentrace VPA bez nutnosti zavedení invazivního způsobu léčby, jako je například dialýza (8, 9, 10).

Preklinické a klinické studie napovídají o tom, že nejen léčiva, ale také velké množství různých molekul obsažených v nápojích, potravě, potravinových doplňcích a rostlinných produktech (včetně tradiční čínské medicíny), jejíž součástí bývá řada aditiv, kontaminujících látek, nedeklarovaných přísad a nečistot, může interagovat jak s metabolizujícími enzymy, tak s lékovými transportéry. Bohužel, znalostí o tom, jak takovéto „food-drug“ nebo „herb-drug“ interakce fungují, je velice málo. Informace týkající se interakcí užívaných léčiv se složkami potravy by měly být součástí edukace pacienta, a to nejen pokyny týkající se příjmu alkoholu nebo kofeinu, ale také další doporučení vedoucí k optimalizaci času příjmu medikace ve vztahu k době jídla, skladby pokrmů a zvýšeného příjmu nebo naopak vyhýbání se určitým bioaktivním složkám potravy (11). Zatím lze v odborné literatuře najít podrobnější informace týkající se těchto nelékových interakcí u karbamazepinu (CBZ). V přehledovém článku autorů Fong a spol. (12) jsou podrobně uvedeny interakce rostlinných produktů, výživových doplňků a složek potravy, které snižují nebo zvyšují plazmatickou koncentraci CBZ (tabulka 2). Mezi nejznámější rostlinné původce interakcí s léčivem patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*, anglicky St. John's wort), která je rozšířená v přírodě i volně dostupná v lékárně jako součást různých přípravků. Je známá jako induktor CYP3A4 a CYP2C9, čímž může snížit plazmatickou koncentraci a následně i kontrolu záchvatů zejména u pacientů užívajících kanabidiol, u karbamazepinu a fenytoinu jsou výsledky dosud provedených studií kontroverzní. Látky obsažené v grapefruitové šťávě naopak působí jako inhibitory CYP3A4 a při jejím souběžném příjmu se substráty tohoto isoenzymu (zejména karbamazepin a diaze-

pam) může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace a rizika toxicity těchto AEP. U nápojů typu Coca-cola je uváděna možnost zvýšení absorpce karbamazepinu a fenytoinu vedoucí ke zvýšení jejich biologické dostupnosti a plazmatické koncentrace s potenciálem zvýšení antiepileptického účinku až rizika intoxikace. Současně však tyto nápoje obsahují kofein, který může snižovat antikonvulzivní efekt zejména u karbamazepinu bez změny jeho plazmatické koncentrace (13). Zvláštní pozornost si zaslouží stiripentol, který by měl být vždy podáván s jídlem, protože v kyselém prostředí prázdného žaludku je velmi rychle odbouráván. Neměl by však být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry atd.), perlivými nápoji ani ovocnými šťávami. Nevhodná je také kombinace s jídlem obsahujícím teofylin (např. čoko-

láda) nebo nápoji s kofeinem (např. Coca-cola). Tyto látky jsou substráty CYP1A2, na který působí stiripentol jako inhibitor. Mohlo by tedy dojít ke zvýšení plazmatických koncentrací teofylinu a kofeinu s projevy toxicity (14). Klinicky významný může být i vliv ketogenní diety podávané v případě farmakorezistentní epilepsie, která může snížit plazmatické koncentrace souběžně užívaných AEP. Výsledkem může být snížení antikonvulzivního účinku zejména karbamazepinu, klobazamu a kyseliny valproové, pokud jsou užívány s ketogenní dietou bez adekvátní úpravy dávky (15). Z možného vlivu na účinek AEP zřejmě nelze vyjmout ani kouření cigaret. Tímto tématem se doposud zabývala pouze jediná studie autorů Czuczwar a spol. (16), která sledovala vliv nikotinu na zvířecím modelu a která prokázala významné snížení antikonvulzivní

Tab. 2. Farmakodynamické a farmakokinetické interakce rostlinných produktů, potravy a výživových doplňků s karbamazepinem (12)

Farmakodynamické interakce karbamazepinu (CBZ)			
antikonvulzivní účinky CBZ		nežádoucí účinky CBZ	
zvýšení účinku	snížení účinku	zvýšení rizika	bez vlivu
<i>Acorus calamus</i> (puškvorec obecný)	kofein	*Xiao-yao-san	<i>Cassia auriculata</i> (senna)
Melatonin		melatonin	<i>Cardiospermum halicacabum</i> (srdcovnice lysá)
		alkohol	

*Xiao-yao-san (v České republice znám jako „Volnost svobodného poutníka“) obsahuje: *Glycyrrhizae radix* (lékořice uralská), *Paeoniae radix alba* (pivoňka bělokvětá), *Angelicae sinensis radix* (děhel čínský), *Sclerotium poriae cocos* (pornatka kokosová), *Atractylodes macrocephalae rhizoma* (atraktylis velkoúborná), *Bupleuri radix* (prorostlík čínský), *Zingiberis rhizoma* (zázvor obecný), *Menthae haplocalycis herba* (máta jednokališná)

Farmakokinetické interakce – vliv na biologickou dostupnost karbamazepinu po perorálním podání a na jeho plazmatickou koncentraci		
zvýšení koncentrace CBZ	snížení koncentrace CBZ	bez vlivu
Piperin	septilin	<i>Hypericum perforatum</i> (třezalka tečkovaná)
Mentat	ginkgo biloba	<i>Paeoniae radix</i> (pivoňka – kořen)
<i>Polygonum cuspidatum</i> (křídlatka japonská)	Hu-gan-ning pian (tradiční čínská medicína)	<i>Cardiospermum halicacabum</i> (srdcovnice lysá)
Máslo	Ispaghula husk (psyllium – jitrocel vejčitý)	Berberin (výtažek z koptisu čínského)
Grapefruitová šťáva	<i>Cassia auriculata</i> (senna)	Xiao-qing-long-tang (tradiční čínská medicína)
<i>Platycodonis Radix</i> (platykodon – kořen)	Xiao-cha-hu-tang (tradiční čínská medicína)	Chai-hu-jia-long-gu-mu-li-tang (tradiční čínská medicína)
Šťáva z granátového jablka	Xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	<i>Acorus calamus</i> (puškvorec obecný)
Šťáva z karamboly	Jia-wei-xiao-yao-san (tradiční čínská medicína)	med
Šťáva z ovoce „Kinnow“ (odrudka mandarinky)	sojové boby	melatonin
Alkohol	kofein	
Coca-cola		
Nikotinamid		

Tab. 3. Korelace mezi porodní hmotností/délkou a mateřskou nebo pupečnickovou koncentrací kyseliny valproové (20)

	dávka/den	dávka/kg	mateřská koncentrace (monoterapie)	pupečnicková koncentrace (monoterapie)	mateřská koncentrace (mono+polyterapie)	pupečnicková koncentrace (mono+polyterapie)
porodní hmotnost	ns	ns	ns	ns	p = 0,0081 -0,3602*	p = 0,0447 -0,2770*
porodní délka	ns	ns	p = 0,0032 -0,5123*	p = 0,0290 -0,3925*	p = 0,0016 -0,4345*	p = 0,0114 -0,3550*

* = korelační koeficient, ns = nesignifikantní

aktivity všech sledovaných AEP (valproát, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, topiramát a lamotrigin).

Výběr co nevhodnější kombinace léčiv, která zajistí pokud možno co nejlepší účinnost a současně minimalizuje riziko nežádoucích účinků, je pro pacienta s epilepsií zásadní. „Tradiční“ AEP (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin a primidon), která působí jako silné induktory hlavních metabolizujících enzymů CYP P450 a UGTs, mohou zvyšovat metabolismus a tím snižovat plazmatickou koncentraci i účinek mnoha souběžně užívaných léčiv. Naopak kyselina valproová, stiripentol a kanabidiol jako významné inhibitory CYP P450 a UGTs enzymů mohou plazmatické koncentrace a riziko toxicity řady léčiv zvyšovat. Při sestavování vhodné kombinace léčiv je třeba vzít v úvahu také četnost a závažnost specifických nežádoucích účinků jednotlivých AEP, které mohou být přidáním další medikace potencionovány. Například jak topiramát, tak zonisamid zvyšují riziko anorexie, a proto by neměly být dohromady předepisovány pacientům s nízkou tělesnou hmotností. Tato AEP také zvyšují riziko tvorby ledvinových kamenů a z tohoto důvodu by měly být u pacientů s nefrolitiázou podávány s opatrností. Pregabalin, gabapentin, vigabatrin a valproát mohou naopak tělesnou hmotnost zvyšovat a jejich kombinace není vhodná u pacientů obézních nebo diabetiků. Topiramát, zonisamid a levetiracetam mohou zhoršovat stavy úzkosti, deprese, emoční lability a psychózy, jejich kombinace by tedy měla být u pacientů s psychiatrickými chorobami pečlivě zvažována (2).

Za zvláštní pozornost stojí použití kombinace AEP během těhotenství, kdy je třeba vzít v úvahu nejen riziko snížení antikonvulzivního efektu nebo potenciaci nežádoucích účinků u matky, ale také riziko teratogenního působení AEP na vyvíjející se plod. I v tomto období fyziologických změn farmakokinetiky, které se liší nejen mezi různými AEP, ale je zde patrná zejména interindividuální variabilita

u jednotlivých pacientek, se využívá k nastavení optimální dávky těhotné ženě terapeutické monitorování koncentrací AEP. Tato metoda je doporučena také k vyhodnocení transplacentárního přenosu léčiv (včetně AEP), a to pomocí stanovení poměru pupečnickové/mateřské koncentrace při porodu. Naměřená koncentrace AEP u těhotné ženy totiž neukazuje pouze koncentraci, která odráží terapeutické nebo nežádoucí účinky u matky, ale také míru expozice vyvíjejícího se plodu léčivu užívanému matkou. Tyto údaje jsou obecně vzácné pro všechna léčiva, a i v případě AEP byly skutečně analyzovány koncentrace nejen v mateřském, ale také v pupečnickovém séru pouze v malém počtu publikovaných studií. Omezené jsou i informace týkající se používání AEP během těhotenství v České republice. Proto jsme velice rádi, že se nám na našem pracovišti podařilo od roku 1991 shromáždit a analyzovat dosud celosvětově největší soubor těhotných epileptiček, ve kterém jsme se zaměřili na monitoraci dlouhodobých trendů v preskripci AEP během těhotenství a sledování transplacentárního přenosu nejčastěji předepisovaných AEP. Ve sledovaném období (r. 1991–2016, soubor 443 těhotných epileptiček) došlo k postupnému vývoji od tzv. „starých“ AEP (fenytoin, karbamazepin) přes karbamazepin s kys. valproovou k tzv. „novým“ AEP lamotriginu (LTG) a levetiracetamu. Preskripce VPA jako AEP s nejvyšším teratogenním rizikem byla postupně snižována, současně však došlo k poklesu podílu monoterapie AEP, přičemž nejčastěji je užívána kombinace lamotrigin + levetiracetam. U těchto dvou AEP dochází v průběhu těhotenství k největším změnám kinetiky a v důsledku zvýšení clearance nastává snížení jejich koncentrací. Pečlivé monitorování těchto AEP během těhotenství proto může pomoci optimalizaci farmakoterapie epilepsie v tomto období. U pacientek užívajících v době porodu lamotrigin (r. 2001–2009, 63 těhotných) bylo zjištěno, že při kombinaci s VPA došlo ke

snížení clearance LTG přibližně o 65 % a k významnému zvýšení jak mateřské, tak pupečnickové koncentrace LTG. Při případné preskripci LTG s VPA by proto mohl být teratogenní efekt LTG spojen s jeho vyšší fetální koncentrací. Studie týkající se pacientek užívajících kyselinu valproovou (r. 1991–2013, 58 těhotných) přinesla první důkaz o nepřímé závislosti mezi porodní délkou i hmotností a jak mateřskou, tak pupečnickovou koncentrací VPA, avšak bez závislosti na velikosti denní dávky nebo dávky/kg tělesné hmotnosti matky. U porodní délky byla prokázána nepřímá korelace mezi mateřskou i pupečnickovou koncentrací VPA jak v monoterapii, tak ve skupině obsahující souhrně mono- a polyterapii; v případě porodní hmotnosti byla nepřímá korelace zdokumentována pouze při souhrnném vyhodnocení mono- a polyterapie (tabulka 3). K odhadu a případnému snížení rizika vlivu VPA na plod je proto přesnější znalost mateřské koncentrace než užívané dávky. Postavení v indikaci VPA k léčbě dívek a žen ve fertilním věku se v roce 2015 dramaticky změnilo po varování z „The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human of the European Medicines Agency“, které upozornilo na riziko malformací a vývojových problémů u dětí vystavených působení VPA in utero a na nutnost snížení preskripce VPA v této skupině (17). U pacientek užívajících v době porodu karbamazepin (r. 1990–2014, 114 těhotných); aktivní metabolit CBZ-10,11-epoxid stanoven v podskupině 83 žen v r. 1997–2014) bylo pozorováno zvýšení mateřské clearance CBZ přibližně o 50 % při kombinaci s enzym-indukujícími AEP a o téměř 70 % při kombinaci s VPA. Souběžné užívání VPA také významně zvyšovalo koncentraci CBZ-10,11-epoxidu v pupečnickovém séru. Jako důvod se nabízí inhibice epoxid-hydrolázy ve fetálních játrech způsobená souběžným užíváním VPA matkou, což může vyústit ve vyšší prenatalní expozici tomuto aktivnímu metabolitu, který je některými autory považován za potenciálního

zprostředkovatele teratogenního působení CBZ (18–22).

Závěr

Klinický vliv interakcí antiepileptik navzájem či s léčivými z jiných terapeutických skupin, složkou potravy, potravinovým doplňkem, rostlinným produktem (včetně tradiční čínské medicíny) nebo jiným exogenním působkem

lze u konkrétního pacienta predikovat velice obtížně. Nelze zapomenout ani na to, že lékové interakce jsou pouze jedním z faktorů ovlivňujících intra- a interindividuální variabilitu kinetiky antiepileptik, podobně jako věk, pohlaví, genetický polymorfismus nebo souběžná onemocnění. Proto by pacienti měli být opakovaně tázáni jak na účinnost, tak na snášenlivost použité medikace a úprava

dávky antiepileptika by pokud možno měla být ideálně prováděna pomocí rutinního TDM tak, aby byl dosažen optimální dávkovací režim u každého pacienta s epilepsií. Nicméně i zde platí jeden z Murphyho zákonů: „*Za přísně kontrolovaných tlakových, tepelných a dalších fyzikálních podmínek se pozorovaný živý organismus chová, jak ho to zrovna napadne.*“

LITERATURA

1. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018 Oct; 40(5): 526–548.
2. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020 Mar; 104(Pt A): 106939.
3. Landmark CJ, Johannesse SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord.* 2016 Dec 1; 18(4): 367–383.
4. Koristkova B, Grundmann M, Brozmanova H, Kacirova I. Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 125: 26–33.
5. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov.* 2015 January; 14(1): 29–44.
6. Liu X. Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions and Their Significance. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1141: 241–291.
7. Garg N, Joshi R, Medh, B.A. novel approach of targeting refractory epilepsy: Need of an hour. *Brain Res Bull.* 2020 Oct; 163: 14–20.
8. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm.* 2020 Jun; 55(3): 181–187.
9. Dreucean D, Beres K, McNierney-Moore A, Gravino D. Use of meropenem to treat valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2019 Nov; 37(11): 2120.e5–2120.e7.
10. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2020 Mar; 38(3): 690.e1–690.e2.
11. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Serpe L, Canaparo R, Dell'Osso B, Galentino R, De Michele S, Dina CZ, Porta M, Banfi G. Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles. *Pharmaceutics.* 2018 Dec 14; 10(4): 277.
12. Fong S, Gao Q, Zuo Z. Interaction of Carbamazepine with Herbs, Dietary Supplements, and Food: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 898261.
13. Nomani H, Moghadam AT, Emami SA, Mohammadpour AH, Johnston TP, Sahebkar A. Drug interactions of cola-containing drinks. *Clin Nutr.* 2019 Dec; 38(6): 2545–2551.
14. www.sukl.cz
15. Kverneland M, Tauboll E, Molteberg E, Veierod MB, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO. Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2019; 60: 2235–2244.
16. Czuczwar M, Kis J, Czuczwar P, Wielosz M, Turski W. Nicotine diminishes anticonvulsant activity of antiepileptic drugs in mice. *Pol J Pharmacol. Sep–Oct 2003; 55(5): 799–802.*
17. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56(7): 1006–1019.
18. Kacířová I, Grundmann M, Kořístková B, Brozmanová H. Development of a treatment of pregnant women suffering from epilepsy in the region of Ostrava between the years 1991 and 1996. *Čes slov Farm* 2010; 59(4): 172–178.
19. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165.
20. 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.
21. Kacířová I, Grundmann M. Trend analysis of the utilization of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy in Moravian-Silesian region of the Czech Republic. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 23–28.
22. Kacířová I, Grundmann M, Brozmanová H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016; 122: 84–90.

Analytické metody pro stanovení cefazolinu

Vendula Kubíčková, Zuzana Rácová

Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

Cefazolin je širokospektré antibiotikum používané zejména jako profylaktické zajištění pacientů při chirurgických výkonech. U specifických skupin pacientů se setkáváme s variabilitou farmakokinetiky oproti populačnímu průměru. K optimalizaci dávkovacích režimů je třeba využívat spolehlivé bioanalytické metody schopné rychlého stanovení vzorku. V současnosti nejvyužívanější metodou pro měření plazmatických koncentrací je kapalinová chromatografie s UV nebo MS detekcí. K pre-analytické přípravě vzorku lze využít proteinovou precipitaci a extrakci na pevné fázi. Při potřebě stanovení volné frakce lze využít rovnovážnou dialýzu či ultrafiltraci. Nežádoucí faktory, ovlivňující správnost stanovení, mohou být matricové efekty nebo nízká stabilita vzorku.

Klíčová slova: cefazolin, HPLC, LC-MS, volná a vázaná frakce léčiva.

Analytical methods for the determination of cefazolin

Cefazolin is a broad-spectrum antibiotic used primarily as a prophylactic care for patients during surgery. In specific groups of patients, we encounter variability in pharmacokinetics from the population average. To optimize dosing regimens, reliable bioanalytical methods capable of rapid sample determination should be used. Currently, the most widely used method for measuring plasma concentrations is liquid chromatography with UV or MS detection. Protein precipitation and solid phase extraction can be used for pre-analytical sample preparation. Equilibrium dialysis or ultrafiltration can be used if the free fraction needs to be determined. Undesirable factors affecting the accuracy of the assay may be matrix effects or low sample stability.

Key words: cefazolin, HPLC, LC-MS, free and bound drug fraction.

Úvod

Cefazolin je širokospektré, cefalosporinové antibiotikum první generace, které se v praxi užívá k iniciační léčbě akutních infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů. Své využití nachází i v oblasti chirurgie, kdy je podáván k profylaktickému zajištění, u kardiochirurgických pacientů, dále pak při ortopedických a cévních výkonech, kde hrozí pooperační infekce způsobená streptokoky a stafylokoky. Jeho výhodou spočívá v dlouhém biologickém poločasu, a tedy udržení účinné hladiny v krvi po dobu cca 6 hodin (není-li výkon spojen s velkým krvácením). Není vhodný k profylaxii u výkonů, kde je očekávána kontaminace střevními bakteriemi nebo výskyt methicilin-rezistentních stafylokoků (MRSA) (1, 2).

Stanovení koncentrací v biologickém materiálu je nezbytnou podmínkou studia farmakokinetiky každého antibiotika. Využívá se především při hledání optimálního dávkování u specifických populací pacientů, pro které nejsou dostačující běžně dostupné údaje o farmakokinetice, získané při klinickém hodnocení u zdravých dobrovolníků. Může jít například o kriticky nemocné, pacienty léčené některou z hemodialyzačních metod, děti nebo extrémně obézní jedince. V případě cefazolinu může být příkladem také výzkum optimálních dávkovacích režimů při jeho použití jako profylaktického antibiotika u kardiochirurgických výkonů s využitím mimotělního krevního oběhu (3). Stanovení plazmatických koncentrací cefazolinu může být také per-

spektivně využito při jeho terapeutickém monitorování (4). To zatím u β -laktamových antibiotik není součástí rutinní klinické praxe, avšak o jeho potřebě v určitých situacích se stále více diskutuje.

Farmakologická charakteristika cefazolinu

Základ molekuly cefazolinu tvoří β -laktamový a dihydrothiazinový kruh. Právě β -laktamový kruh je nositelem baktericidního účinku, kterým je inhibice syntézy bakteriálních buněčných stěn (2).

Účinek cefazolinu je závislý na čase. Cílem terapie je tedy maximalizovat čas, po který je koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu, proti kterému

v organismu působí. Obecně je doporučováno udržovat tyto koncentrace nad MIC po dobu nejméně 40–50 % dávkovacího intervalu, u kriticky nemocných pacientů by ale měla být tato doba co nejdelší, ideálně více než 90 % intervalu (5, 6, 7). Klinické studie také popisují zvýšení účinku cefazolinu použitím kontinuální aplikace (8).

Doporučené dávkování

Cefazolin, jako většina cefalosporinů, se jen omezeně vstřebává z gastrointestinálního traktu a je tedy podáván parenterálně intramuskulárně nebo intravenózně. Intramuskulární podání je možné maximálně do 1 g u nekomplikovaných infekcí, přičemž maximální sérové koncentrace je dosaženo po 30–75 min (2, 9).

Obvyklá dávka u dospělých pacientů představuje 0,5 g po 8 hodinách nebo 1 g po 12 hodinách podána intramuskulárně nebo intravenózně. U těžkých infekcí je podávána dávka 1 g po 6–8 hodinách. U život ohrožujících infekcí se podává dávka 1–1,5 g po 6 hodinách, ve velmi vzácných případech lze podat dávku až 12 g denně. U starších pacientů s normální renální funkcí není třeba upravovat dávkování (2, 9).

U kojenců a dětí je podávána dávka 25–30 mg/kg rozdělená do 3–4 dílčích dávek. V případě těžkých infekcí je možné zvýšit denní dávku až na 100 mg/kg (9). U novorozenců ve věku 0–7 dní a předčasně narozených dětí vážících méně než 2 000 g se doporučuje dávka 20 mg/kg každých 12 hodin. U novorozenců s hmotností vyšší než 2 000 g nebo starších 7 dní je možné podat dávku 20 mg/kg každých 8 hodin (10). Souhrn všech doporučených dávek cefazolinu u jednotlivých skupin pacientů je uvedeno v Tab. 1.

Distribuce

Distribuční objem se pohybuje v rozmezí 0,1–0,2 l/kg, s průměrnou vazbou na plazmatické bílkoviny 80 %. Velmi dobře proniká do tkání, prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka (1, 2, 9).

Metabolismus

Cefazolin je metabolizován z méně než 10 % a vylučuje se tedy převážně v nezměněném stavu (2).

Exkrece

Biologický poločas cefazolinu je 1,2–2 hodiny a 80–90 % se v nezměněném stavu vyloučí močí glomerulární filtrací. Ačkoliv je vylučování žlučí nevýznamné, jeho koncentrace ve žluči převyšuje koncentrace v séru (1, 2).

Bioanalytické metody stanovení cefazolinu

Zpracování biologických vzorků

Nejčastějším biologickým materiálem, ve kterém se v praxi cefazolin stanovuje, je krevní plazma nebo krevní sérum. Plazma se získává z plné krve, odebrané do zkumavky s antiokoagulantem (jako je heparin nebo EDTA), zatímco sérum se získá odebráním krve do zkumavky bez antikoagulantu, nejlépe bez separačního gelu z důvodu možného zachycení léčiva a následného stanovení koncentrace léčiva v tomto biologickém materiálu s falešně negativním výsledkem. Dále můžeme cefazolin stanovit v séru, moči, peritoneální tekutině, mozkomíšním moku, dialyzátu nebo z bronchů (13).

Abychom snížili interferenci matrice a zabránili případnému problému při měření (poškození kolony, ucpaní kapilár přístroje), je nutné vzorek před samotnou analýzou upravit. V praxi se nejčastěji setkáváme s proteinovou precipitací a extrakcí na pevné fázi (SPE) (14).

Rychlejší a jednodušší z nich je proteinová precipitace, kdy se k denaturaci proteinů používají organická rozpouštědla, kyseliny nebo vysoce koncentrované solné roztoky. Pro následné oddělení supernatantu, obsahujícího antibiotikum, od proteinového peletu (sedimentu), je využívána centrifugace. Naproti tomu metoda SPE, využívající extrakční kolony, zvyšuje čistotu vzorku, selektivitu a citlivost metody. Nicméně i tato metoda má své úskalí, je relativně nákladná a zdlouhavá, navíc je zde riziko nechtěného zadržování léčiva na pevné fázi (13, 15).

Nejen u metody SPE, ale obecně při preanalytickém zpracování vzorku musíme brát v úvahu možné ztráty analyzované látky. Z toho důvodu se do biologického vzorku také přidává další látka o známé struktuře a koncentraci, tzv. vnitřní standard (IS). Tato látka by měla mít podobné vlastnosti jako stanovované léčivo, aby extrakce u obou stanovovaných látek (léčiva i IS) probíhala přibližně stejně (14). Jako vhodný IS pro stanovení koncentrace cefazolinu vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s UV detekcí (HPLC-UV) lze využít jiné antibiotikum, např. metronidazol (16). Takové antibiotikum však nesmí být přítomno v biologickém materiálu ještě před přidáním IS. Pokud probíhá stanovení koncentrace cefazolinu pomocí detekce hmotnostní spektrometrií (HPLC-MS), je výhodné použít

Tab. 1. Souhrn doporučeného dávkování pro cefazolin

	Doporučené dávkování	Doplňující informace
Populační průměr	0,5 g po 8 h nebo 1 g po 12 h	–
Intramuskulární podání	1 g po 12 h	maximálně do 1 g u nekomplikovaných infekcí
Senioři	×	–
Děti	25–30 mg/kg rozdělená do 3–4 dílčích dávek	maximální dávka 100 mg/kg
Novorozenci	20 mg/kg po 12 h	hmotnost < 2 000 g
	20 mg/kg po 8 h	hmotnost > 2 000 g
Těhotenství	×	–
Obezita	2 g	< 260 kg
Sepse	1 g po 6–8 g	–
Těžká seps	1–1,5 g po 6 h	CL _{Cr} > 130 ml/min
Renální insuficience	snížení dávky nasycovací dávka 0,5–2 g	–
	75–50 %*	CL _{Cr} > 60–40 ml/min
	50–25 %*	CL _{Cr} > 40–20 ml/min
	25–10 %*	CL _{Cr} > 20–5 ml/min
	10–5 %*	CL _{Cr} > 5 ml/min
Jaterní cirhóza	×	–
Kardiochirurgická profylaxe	2 g do 60 min od prvního řezu	po 4 h lze dávku opakovat
Dětská chirurgická profylaxe	30 mg/kg po 4 h	–

× – není třeba úprava dávky; * – snížení z původní dávky; CL_{Cr} – clearance kreatininu (1, 9, 11, 12)

deuterované sloučeniny, například cefazolin-D3 (17, 18). Deuterované sloučeniny jsou analyzované látky nejvíce podobné, a proto jsou nevhodnějšími standardy. Nejsou však vhodné pro UV detekci, jelikož absorbují při stejné vlnové délce a nelze je na analytické koloně separovat vzhledem ke stejnému retenčnímu času.

Množství biologického vzorku použitého pro stanovení se pohybuje nejčastěji mezi 50–200 µl a závisí na použité metodě zpracování vzorku i na způsobu detekce (16, 18–24).

Metody stanovení

Existuje celá řada metod, kterými lze koncentraci cefazolinu v biologickém vzorku stanovit. Ačkoliv mnoho publikací uvádí, že je daná metoda funkční, nemusí být pro rutinní použití vhodná. Analytická metoda by měla být přesná, správná, reprodukovatelná, musí splňovat validační parametry pro laboratorní analytické metody ve zdravotnictví a v ideálním případě také rychlá a levná. Nejvýznamnější zastoupení zde mají chromatografické metody.

V současnosti je nejrozšířenější metodou stanovení koncentrací léčiv v biologickém materiálu vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s různými typy detekce. Tato separační technika využívá rozdílné distribuce látek mezi stacionární a mobilní fází. Analyt v eluátu je poté detekován pomocí různých detektorů. Nejčastěji se používají spektrofotometrické UV-Vis detektory, jejichž podstatou je snímání transmitance při definované vlnové délce. Méně často se pak setkáme se spojením HPLC s fluorescenčním či elektrochemickým detektorem (ECD), které však mohou být citlivější oproti UV-Vis detektoru

(14). Stanovení koncentrace cefazolinu pomocí fluorescenčního detektoru je založeno na degradaci cefazolinu za alkalických podmínek a současné detekce fluorescenčního záření vzniklého produktu. Množství světla emitovaného produktem degradace koreluje s počáteční koncentrací cefazolinu (25). Nevýhodou metody je složitá preanalytická úprava vzorku a důsledná kontrola pH, proto není pro rutinní TDM vhodná (15). Metoda HPLC-ECD taktéž není pro rutinní stanovení cefazolinu příliš vhodná, a to především kvůli nutnosti použití vhodné elektrody, často i speciálně modifikované. Princip detekce spočívá v měření proudu vyvolaného při průchodu cefazolinu měrnou celou obsahující elektrodou, na něž je vloženo pracovní napětí. Proudová odpověď poté přímo odpovídá koncentraci elektroaktivní látky (14).

Ovšem nejvýznamnější metodou pro stanovení cefazolinu i dalších léčivých látek je HPLC-MS, již zmíněna výše, případně ultraúčinná kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (UHPLC-MS). Tyto metody lze zkráceně označit LC-MS. Metody LC-MS jsou založeny na separaci látek a jejich následné detekci na základě poměru jejich hmotnosti a náboje (m/z). V případě využití trojitého kvadrupólu je každá látka charakterizována prekurzorovým iontem a produktovými ionty, díky kterým může být přesně a specificky identifikována i kvantifikována. Pro využití této metody tak nemusí být jednotlivé látky ve vzorku zcela separovány, což zjednodušuje preanalytické úpravy a urychluje samotnou analýzu (14, 26).

Na konkrétní příklady stanovení cefazolinu pomocí kapalinové chromatografie s UV-Vis nebo MS detekcí odkazuje Tab. 2,

která charakterizuje vybrané metody vhodné pro rutinní stanovení koncentrace cefazolinu v biologickém vzorku.

Imunoanalytické metody jsou založené na měření koncentrace analytu v roztoku pomocí protilátky. Základem metody je tedy reakce antigenu s protilátkou, kde je jedna složka (častěji antigen-léčivo) značena a identifikována. Ačkoliv jsou tyto metody komerčně dostupné pro glykopeptidy a aminoglykosidy, pro měření cefazolinu z krevní plazmy dostupné nejsou. Avšak existuje několik publikací popisujících analýzu cefalosporinů v potravinářství, zejména stanovení reziduí v mléce (15, 26).

Analytický rozsah zvolené metody by měl být stanoven pro každý konkrétní analyt (stanovené léčivo) při zohlednění MIC infekčního agens. Dolní mez stanovitelnosti (LLOQ) by v ideálním případě měla být nižší než MIC patogenu, a naopak horní mez stanovitelnosti (ULOQ) by měla být dostatečně vysoká, aby obsáhla vysoké koncentrace léčiva, a současně rozsah kalibrační křivky zůstal lineární (13, 15). Nesprávně nastavený analytický rozsah metody může vést k nepřesným výsledkům, což může vést k nesprávné nebo zbytečné úpravě dávky léčiva.

Stanovení volné a vázané frakce

Měření volné frakce léčiva má význam zejména u antibiotik s vysokou vazebností na plazmatické proteiny. V poslední době však roste zájem o měření volných frakcí i u antibiotik s nízkou vazebností. Zejména u kriticky nemocných pacientů se setkáváme s vysokou variabilitou a nepředvídatelností koncentrace volné frakce léčiva. Vysoká variabilita ve vazbě na plazmatické bílkoviny je zapříčiněna

Tab. 2. Charakteristika vybraných chromatografických metod pro rutinní stanovení cefazolinu

Detektor	Typ kolony	Typ matrice	Příprava vzorku	IS	Počet stanovovaných ATB v metodě	Volná frakce	RT	Celkový čas analýzy	Citace
UV, 272 nm	C18 (100 × 3 mm; 2,7 µm)	PL, IST	precipitace	metronidazol	2	✓	3,6	5	(16)
MS/MS	C18 (50 × 2,1 mm; 2,6 µm)	PL, CSF	precipitace	D3-cefazolin	8	x	2,1	8	(18)
MS/MS	C18 (50 × 2 mm; 3 µm)	PL	SPE	ethylparaben	8	x	6	13	(19)
MS/MS	C18 (50 × 2,1 mm; 2,6 µm)	PL	precipitace	fukunazol	7	x	3,8	7	(20)
UV, 260 nm	C18 (30 × 4,6 mm; 2,5 µm)	PL	precipitace	cefotaxim	12	x	3,7	25	(21)
MS/MS	C18 (50 × 2,1 mm; 1,7 µm)	PL	SPE	D4-cefadroxil	13	x	1,9	4	(22)
UV, 260 nm	C18 (30 × 4,6 mm; 2,5 µm)	PL	ultrafiltrace	x	10	✓	4,4	7	(23)
MS/MS	C18 (100 × 2,1 mm; 1,7 µm)	PL	precipitace	D5-ampicilin	2	x	2,7	5,5	(24)
MS/MS	C12 (75 × 2 mm; 4 µm)	PL	precipitace	D9-trimethoprim	9	✓	1,4	9	(30)

IS – interní standard; RT – retenční čas; ✓ – byla měřena volná frakce; PL – plazma; CSF – mozkomíšni mok; IST – intersticiální tekutina; MS/MS – tandemová hmotnostní spektrometrie; x – není specifikováno (18, 20, 22–28)

zejména hypoalbuminemií. V důsledku toho se zvyšuje důraz na stanovení účinné hladiny antibiotika u léků s vysokou vazbou, jako je právě cefazolin, který se váže průměrně z 80 % (27).

Ultrafiltrace je rychlá a jednoduchá metoda pro stanovení volné koncentrace léčiva. Ve dvoudílné ultrafiltrační zkumavce přechází volná frakce přes filtr do spodní části zkumavky, zatímco vázaná frakce je zachytávána. Tato metoda však může být náchylná k nespecifické adsorpci léčiva na filtr (15). Popisovány jsou také rozdíly mezi měřeními při změně experimentálních podmínek, jako je pH nebo teplota vzorku. U cefazolinu se volná frakce zvyšuje s teplotou i pH, přičemž teplotní optimum pro stanovení je 37 °C a pH 7,45. Odstředivá síla má vliv spíše na množství přefiltrovaného vzorku (28).

Za zlatý standard je považována metoda rovnovážné dialýzy. Tato metoda je časově i finančně náročnější než již zmíněná ultrafiltrace. Volná frakce léčiva se zde oddělí od vázané prostoupením přes semipermeabilní membránu, fungující jako molekulární síto. Hlavní nevýhodou je dlouhá doba, potřebná k dosažení rovnováhy, typicky několik hodin (ultrafiltrace v řádu desítek minut), a pro méně stabilní antibiotika to může představovat problém (28, 29).

Faktory ovlivňující výsledek stanovení

Matricové efekty

Spojení LC-MS představuje velmi účinnou a atraktivní metodu pro kvantitativní i kvalitativní analýzu. Vysoká selektivita LC-MS umožňuje jednodušší preanalytické zpracování vzorku, a tedy urychlení celé metody. Jelikož nejčastěji využívaná precipitace neodstraní ze vzorku všechny příměsi, setkáváme se často s tzv. matricovým efektem. Matricové efekty mohou ovlivnit správnost,

přesnost, limit kvantifikace a limit detekce dané metody. Tyto efekty byly popsány ve všech běžně analyzovaných biologických vzorcích. Příčinou vzniku matricových efektů jsou organické i anorganické sloučeniny pocházející z analyzovaného vzorku, chromatografického systému, spotřebních materiálů nebo z látek použitých v preanalytické fázi. Matricové efekty jsou nepředvídatelné a liší se vzorek od vzorku. Můžeme je však snížit optimalizací preanalytického zpracování a chromatografické separace, vhodným nastavením podmínek ionizace, používáním izotopově značeného vnitřního standardu, který se eluuje ve stejném retenčním čase jako analyzovaná látka, či pracovat v nízkých koncentracích, kde jsou matricové efekty významně nižší (14, 26).

Stabilita vzorku

Betalaktamová antibiotika jsou obecně považována za velmi nestabilní. Odebrané vzorky pro stanovení koncentrace antibiotika by měly být do laboratoře transportovány co nejrychleji a vzorek by měl být co nejdříve zpracován nebo řádně uchován při -70 °C (13).

Cefazolin je v plazmě při laboratorní teplotě stabilní 72 h, stejnou stabilitu vykazuje v plazmě při 4 °C. Pokud plazmu uchováváme při -70 °C, je cefazolin stabilní 6 měsíců. V plné krvi při laboratorní teplotě je popisována stabilita 6 h. V případě zásobního roztoku o koncentraci 5 mg/ml je cefazolin stabilní 12 měsíců. V autosampleru při 4 °C je stabilní 24 h (30).

Cefazolin tedy vykazuje přijatelnou stabilitu, může být přepravován při laboratorní teplotě, případně na ledu a nevyžaduje bezprostřední stanovení. Ovšem je potřeba dbát na použití vhodné odběrové zkumavky, jak již bylo zmíněno výše.

Plazmatický albumin

U léčiv vysoce vázaných na plazmatické bílkoviny je pravděpodobné, že změny ve va-

zebnosti budou z pohledu farmakokinetiky terapeuticky významné. V případě, že se rozhodneme stanovit volnou frakci léčiva, měli bychom brát v potaz měnící se koncentrace albuminu u některých skupin pacientů (31).

S hypoalbuminemií se můžeme setkat u podvyživených pacientů, pacientů s popáleninami, kriticky nemocných nebo u pacientů s nefrotickým syndromem (15, 31).

Dalším faktorem, který může ovlivnit vazbu cefazolinu, je jeho vytěšňování z vazebného místa na albuminu. Může být vytěšňován buď endogenními látkami, jako je bilirubin a volné mastné kyseliny, nebo léčivými jako furosemid, klofibrát, fenylobutazon, kyselina valproová, kyselina salicylová nebo sulfamethoxazol (32).

Závěr

Cefazolin je širokospektrý cefalosporin využívaný zejména jako profylaktické zajištění kardiokirurgických pacientů. Ve snaze optimalizovat dávkovací režimy a maximalizovat terapeutické účinky je vhodná indikace personalizované farmakoterapie. Terapeutické monitorování léčiv je významnou složkou personalizované medicíny. Základem správně provedeného TDM je analytické stanovení vzorku v biologické matrici. Ačkoliv doposud nejrozšířenější analytickou metodou pro stanovení cefazolinu je kapalinná chromatografie s UV-Vis detekcí, v budoucnu se budeme častěji setkávat s hmotnostní detekcí, která je dnes zlatým standardem při analýze léčivých látek. Stále častější bude také měření volné frakce léčiva, zejména u kriticky nemocných pacientů. Právě u nich se setkáváme s vysokou variabilitou a nepředvídatelností koncentrace volné frakce léčiva, jež může ovlivnit správnost terapie.

*Podpořeno z programového projektu
Ministerstva zdravotnictví ČR
s reg. č. 17-31540A a IGA_LF_2021_013.*

LITERATURA

- Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM, et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781498747950.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Overcoming Barriers To Optimal Drug Dosing During ECMO In Criti-

- cally Ill Adult Patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15: 103–112.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování léčiv – review. Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 47–55.
- Adembri J, Ristori R, Chelazzi C, Arrigucci S, Cassetta MI, De Gaudio AR, Novelli A. Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. J Thorac Car-

- diov Sur, 2010; 2: 471–475.

- Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. Infection. 2005; 33(2): 3–14.
- Nicolau DP, Quintiliani R. Choosing between the new cephalosporin antibiotics: a pharmacodynamic approach. Pharmacoeconomics. 1994; 5(2): 34–39.

8. Trent Magruder J, Grimm JC, Dungan SP, Shah AS, Crow JR, Shoulders BR, Lester L, Barodka V. Continuous Intraoperative Cefazolin Infusion May Reduce Surgical Site Infections During Cardiac Surgical Procedures: A Propensity-Matched Analysis. *J Cardiothor Vas An.* 2015; 29(6): 1582–1587.
9. SPC Cefazolin, Summary of Product Characteristics: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0221885> (accessed on Jan. 05, 2021).
10. McCracken Jr GH, Nelson JD. *Antimicrobial Therapy for Newborns*. 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1983. ISBN 9781610023184.
11. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(3): 195–283.
12. van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Vlamincx B, Deneer VH, Knibbe CA. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67: 985–992.
13. Caro YS, Camara MS, De Zan MM. A Review Of Bioanalytical Methods For The Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam Antibiotics In Critically Ill Patients: Evaluation Of The Approaches Used To Develop And Validate Quality Attributes. *Talanta.* 2020; 210: 12.
14. Nováková L, Douša M, Blatný P, et al. *Moderní HPLC separace v teorii a praxi I*. Praha: Europrint, a. s., 2013. ISBN 978-80-260-4244-0.
15. Carlier M, Stove V, Wallis SC, et al. Assays For Therapeutic Drug Monitoring Of Beta-Lactam Antibiotics: A Structured Review. *Int J Antimicrob Ag.* 2015; 46: 367–375.
16. Dorn C, Kratzer A, Schiesser S, Kees F, Wrigge H, Simon P. Determination of total or free cefazolin and metronidazole in human plasma or interstitial fluid by HPLC-UV for pharmacokinetic studies in man. *J Chromatogr B.* 2019; 1118: 51–54.
17. Crutchfield CA, Marzinke MA. Bioanalytical development and validation of liquid chromatographic-tandem mass spectrometric methods for the quantification of total and free cefazolin in human plasma and cord blood. *Pract Lab Med.* 2015; 1: 12–21.
18. Bellouard R, Deslandes G, Morival C, Li J, Boutoille D, Jolliet P, Dailly E, Gregoire M. Simultaneous determination of eight beta-lactam antibiotics in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *J Pharmaceut Biomed.* 2020; 178: 8.
19. Ohmori T, Suzuki A, Niwa T, Ushikoshi H, Shirai K, Yoshida S, Ogura S, Itoh Y. Simultaneous determination of eight beta-lactam antibiotics in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2011; 879: 1038–1042.
20. Sime F, Roberts MS, Roberts JA, Robertson TA. Simultaneous determination of seven beta-lactam antibiotics in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B.* 2014; 960: 134–144.
21. McWhinney BC, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer J. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B.* 2010; 878: 2039–2043.
22. Colin P, De Bock L, T'Jollyn H, Boussey K, Van Bocxlaer J. Development and validation of a fast and uniform approach to quantify beta-lactam antibiotics in human plasma by solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Talanta* 2013; 103: 285–293.
23. Briscoe SE, McWhinney BC, Lipman J, Roberts JA, Ungerer J. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B.* 2012; 907: 178–184.
24. Carlier M, Stove V, Roberts JA, Van de Velde E, De Waele JJ, Verstraete AG. Quantification of seven beta-lactam antibiotics and two beta-lactamase inhibitors in human plasma using a validated UPLC-MS/MS method. *Int J Antimicrob Ag.* 2012; 40, 416–422.
25. Omar MA, Abdelmageed OH, Attia TZ. Kinetic spectrofluorimetric determination of certain cephalosporins in human plasma. *Talanta* 2009; 77: 1394–1404.
26. Brozmanová H. Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(2): 56–62.
27. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. Protein Binding of Beta-Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations? *Antimicrob Agents Ch.* 2013; 57: 6165–6170.
28. Kratzer A, Liebchen U, Schleibinger M, Kees MG, Kees F. Determination of free vancomycin, ceftriaxone, cefazolin and ertapenem in plasma by ultrafiltration: Impact of experimental conditions. *J Chromatogr B.* 2014; 961: 97–102.
29. Vuignier K, Schappler J, Veuthey JL, Carrupt PA, Martel S. Drug-protein binding: a critical review of analytical tools. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 398: 53–66.
30. Rehm S, Rentsch KM. LC-MS/MS method for nine different antibiotics. *Clin Chim Acta.* 2020; 511: 360–367.
31. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The Clinical Relevance Of Plasma Protein Binding Changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 1–8.
32. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Kirkpatrick CMJ, Zhang M, Chambers ST, Gallagher K. Protein binding of cefazolin is saturable in vivo both between and within patients. *Brit J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 753–757.

Súčasný pohľad na pneumokokovú vakcináciu u dospelých: prečo nesmieme zabúdať na konjugovanú vakcínu?

Štefan Laššán, Monika Laššánová

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského Bratislava

Invazívne pneumokokové ochorenia (IPO) a pneumónie získané v komunite (CAP), vyvolané *Streptococcus pneumoniae*, zvyšujú morbiditu a mortalitu u starších pacientov. Najvýznamnejší pokrok v znížení mortality pri IPO a CAP bol dosiahnutý zavedením očkovania proti pneumokokovi. V súčasnosti sú dostupné dve pneumokokové vakcíny: 23-valentná polysacharidová pneumokoková vakcína (PPV23) a 13-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV13). Obe vakcíny pokrývajú väčšinu pneumokokových sérotypov zodpovedných za patogenézu CAP. V súčasnosti niekoľko štúdií naznačuje, že očkovanie, najmä pneumokokovými vakcínami, môže mať ochranný účinok proti symptomatickým formám COVID-19 a súvisiacej smrti.

Kľúčové slová: pneumokokové ochorenia, pneumónia získaná v komunite, pneumokokové vakcíny, 23-valentná polysacharidová pneumokoková vakcína (PPV23), 13-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV13), COVID-19.

A current look at pneumococcal vaccination in adults: why not forget the conjugate vaccine?

Invasive pneumococcal disease (IPO) and community-acquired pneumonias (CAP) caused by *Streptococcus pneumoniae* increase morbidity and mortality in the elderly. The most significant progress in the fight to reduce the mortality of IPO and CAP has been achieved mainly through the introduction of pneumococcal vaccination. There are currently available two pneumococcal vaccines: a 23-valent pneumococcal simple polysaccharide vaccine (PPV23), and a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). Both vaccines cover the majority of the *Pneumococcus* serotypes involved in CAP pathogenesis. Currently, some recent studies suggest that vaccination, particularly with pneumococcal vaccines, may have a protective effect against symptomatic forms of COVID-19 and related death.

Key words: pneumococcal diseases, community-acquired pneumonias, pneumococcal vaccines, 23-valent pneumococcal simple polysaccharide vaccine (PPV23), 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), COVID-19.

Úvod

Respiračné ochorenia sú treťou najčastejšou príčinou mortality európskej populácie, čiže sú zodpovedné za asi 8 % z celkového počtu úmrtí. Až 440 tisíc obyvateľov Európskej únie (EÚ) zomrelo v roku 2015 na následky respiračných chorôb a znepokojivý je predovšetkým kontinuálne narastajúci medziročný trend. Spomedzi respiračných chorôb

sú najväčšou hrozbou chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumónia a chrípka. Len samotná pneumónia je každoročne príčinou smrti viac ako 140 tisíc obyvateľov krajín EÚ. Rizikovými faktormi podporujúcimi prepuknutie pneumónie sú predovšetkým vek, fajčenie, konzumácia alkoholu, chronická obštrukčná choroba pľúc a infekcia HIV (1). Medzi ďalšie faktory zvyšujúce náchylnosť na pneumóniu

môžeme zaradiť aj narastajúcu rezistenciu na antibiotiká a oslabenie imunitného systému v kontexte procesov imunosenescencie (2). Na Slovensku ochore ročne na pneumóniu viac ako 17 tisíc pacientov a pneumónia je jedenástou najčastejšou príčinou hospitalizácie spomedzi všetkých diagnóz (3). Podľa údajov z roku 2015 je Slovensko stále na nelichotivom druhom mieste spomedzi európskych krajín

v úmrtnosti na pneumóniu s 57,2 úmrtiami na 100 tisíc obyvateľov ročne, čím výrazne prekračujeme priemer EÚ 28 (28,1 úmrtí na 100 tisíc obyvateľov ročne) (1).

Množstvu úmrtí kvôli respiračným ochoreniam je možné predísť prostredníctvom redukcie dopadu hlavných rizikových faktorov, predovšetkým fajčenia a zvýšením pokrytia európskej populácie očkovaním proti chrípke a pneumokokom. Práve očkovanie sa považuje za kľúčovú intervenciu u najkrehkejšej populácie seniorov a chronicky chorých.

Komunitná pneumónia a invazívne pneumokokové ochorenia

Ako pneumóniu získanú v komunite (community acquired pneumonia – CAP) označujeme takú pneumóniu, ktorá sa rozvinula u ambulantného pacienta v prostredí mimo nemocnice, resp. bez súvislosti s pobytom (≥ 2 dni) alebo poskytovaním starostlivosti v akomkoľvek zdravotníckom zariadení, zariadení sociálnych služieb alebo v domove dôchodcov v priebehu ostatných 90 dní. Súčasne pacient nebol v kontakte s osobou infikovanou baktériami rezistentnými na antiinfektíva, sám neužíval antibiotiká, chemoterapeutiká alebo nepodstúpil infúziu liečbu, hemodialyzačnú liečbu či liečbu ranovej infekcie v ostatných 30 dňoch. O CAP hovoríme aj vtedy, ak sa pneumónia klinicky prejavila u hospitalizovaného pacienta do 48 hodín od prijatia do nemocnice (4).

Pneumokok, *Streptococcus pneumoniae*, môže spôsobiť široké spektrum infekčných ochorení, ktoré zahŕňa sepsu, meningitídu a pneumóniu s bakteriémiou (tzv. invazívne pneumokokové ochorenia – IPO) alebo bez bakteriémie (tzv. neinvazívne pneumokokové ochorenia). V roku 2018 bolo, podľa správy EU/EEA v Európe potvrdených 24663 prípadov IPO, čo predstavuje 6,4 prípadov na 100 tisíc obyvateľov. Najviac ohrozenou skupinou boli seniori vo veku ≥ 65 rokov (18,7 potvrdených prípadov na 100 tisíc) a deti vo veku < 14 rokov (14,4 potvrdených prípadov na 100 tisíc). Na Slovensku sme v roku 2018 potvrdili 98 prípadov IPO, čo predstavuje 1,8 prípadov na 100 tisíc (5).

Spomedzi viac ako 90 známych sérotypov *S. pneumoniae* zapríčiňuje IPO 20 – 30 séro-

typov celosvetovo a približne 13 v Európe. Sérotyp pneumokoka definuje jeho polysacharidová kapsula, ktorá je síce faktorom virulencie mikroorganizmu, ale príslušné špecifické protilátky voči jej antigénom majú protektívny charakter (6, 7, 8). Molekulárne rozdiely v štruktúre kapsulárnych polysacharidov sú síce malé, ale ovplyvňujú ako virulenciu patogéna, tak aj klinický fenotyp u individuálneho pacienta a imunitnú odpoveď makroorganizmu. Popri konkrétnej chemickej štruktúre kapsulárneho polysacharidu zohráva kľúčovú úlohu hrúbka samotnej kapsuly. Ukazuje sa, že pneumokoky s hrubšou kapsulou častejšie nachádzame ako komenzálov na sliznici faryngu, než ako invazívnych vyvolávateľov infekcie. Hrubšia kapsula totiž umožňuje lepšie uniknúť imunitným mechanizmom hostiteľa, predovšetkým fagocytóze, a súčasne limituje schopnosť prekonať epiteliálnu bariéru. Ak však predsa dôjde k infekcii takýmto pôvodne „kolonizujúcim“ sérotypom, zvyčajne prebieha ťažšie a je spojená s vyšším rizikom komplikácií alebo úmrtia (9).

Dôkazy o rozdielnom potenciáli sérotypov pneumokoka vo vzťahu k závažnosti infekcie podporuje distribúcia sérotypov izolovaných pri IPO v roku 2018 na základe analýzy EU/EEA. Desiatku najčastejších sérotypov viedol sérotyp 8, nasledovaný sérotypmi 3, 19 A, 22 F, 12 F, 9N, 15 A, 23 B, 6C a 11 A. Týchto 10 sérotypov predstavuje až 70 % zachytených izolátov. V porovnaní s rokom 2014 pozorovať najmä strmý vzostup sérotypov 8 a 3. Pokiaľ u detí < 5 rokov prevládali sérotypy 8, 24 F, 3, 10 A, 19 A a 23 B, u starších detí (5 – 14 rokov) boli dominantné sérotypy 8, 19 A a 12 F. Vo vekových skupinách 15 – 44 rokov sa podarilo pri IPO izolovať hlavne sérotypy 8, 12 F, 3 a 19 A. V skupine ≥ 45 rokov to boli sérotypy 8, 3, 19 A, 12 F a 22 F (5). Podľa prehľadu pneumokokových sérotypov na Slovensku, identifikovaných v Národnom referenčnom centre v roku 2019, sa najčastejšie vyskytovali sérotypy 3, 19 A, 1 a 22 F (10).

Vzhľadom na sérotypovú špecifitu imunitnej odpovede je logickým krokom snaha pripraviť vakcíny korešpondujúce s najčastejšími sérotypmi vo vzťahu k pneumokokovým ochoreniam u človeka. Preto sú antigény najrizikovejších sérotypov obsiahnuté v dostupných pneumokokových vakcínach pre dospelú

populáciu (polysacharidovej i v 13-valentnej konjugovanej polysacharidovej) a vakcinácia predstavuje veľmi efektívny spôsob prevencie pred týmto patogénom. Neprekvapuje preto, že najvýznamnejší pokrok v boji za znižovanie mortality CAP sa podarilo dosiahnuť predovšetkým vďaka zavedeniu plošného očkovania pneumokokovou vakcínou (11).

Pneumokokové vakcíny pre dospelú populáciu

V súčasnosti máme pre populáciu vo veku ≥ 65 rokov a pre rizikové osoby vo veku 19 – 64 rokov k dispozícii na ochranu pred pneumokokovými infekciami 23-valentnú polysacharidovú (PPV23) a 13-valentnú konjugovanú polysacharidovú vakcínu (PCV13). PPV23 obsahuje 23 pneumokokových sérotypov: 1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18C, 19 F, 19 A, 20, 22 F, 23 F a 33 F. PCV13 zas obsahuje sérotypy 1, 3, 4, 5, 6 A, 6 B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19 A, 19 F, 23 F (12). Podľa už spomenutej štatistiky EU/EAA, je pokrytie sérotypov spôsobujúcich IPO u detí < 5 rokov pneumokokovou 13-valentnou konjugovanou vakcínou až 75 % a u seniorov ≥ 65 rokov 73 % pri použití 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej vakcíny (5).

PPV23 indukuje tvorbu protilátok prostredníctvom mechanizmov nezávislých na T-lymfocytoch, čo vedie ku krátkodobej ochrane bez súčasného zapojenia pamäťovej zložky imunity (13). Poolované údaje z veľkej meta-analýzy preukázali vysokú účinnosť v ochrane proti IPO u imunokompetentných jedincov (14). Naopak, konjugované polysacharidové vakcíny, pri ktorých sú polysacharidové antigény konjugované na imunogénne proteíny nosičov, indukujú imunitnú odpoveď viazanú na T-lymfocyty, ktorá vedie ku vytvoreniu klonu pamäťových B-lymfocytov (15), čím sa vysvetľuje ich vyššia imunogenita a účinnosť u staršej časti populácie a u osôb s narušeným imunologickým statusom.

Už začiatkom 80. rokov minulého storočia bola do klinickej praxe zavedená PPV23 pre osoby vo veku ≥ 2 roky v určitých klinických situáciách a pre všetky osoby vo veku ≥ 65 rokov (16). Do rutinného očkovacieho kalendára pre deti bola 7-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína uvedená v roku 2000 a neskôr nahradená 10- a 13-valentnými

Prevenar 13

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

Očkování pacientů máte ve svých rukou.

Pneumokokový zápal plic je závažné infekční onemocnění, které si může vyžádat hospitalizaci.¹

Právě vy můžete pomoci chránit očkováním pacienty starší 65 let či pacienty s komorbiditami (např. s CHOPN, diabetem, kardiovaskulárním onemocněním atd.), kteří jsou ve zvýšeném riziku onemocnění pneumokokovými infekcemi.^{2,3}

PRÁVĚ TEĎ JE SPRÁVNÝ ČAS NA OČKOVÁNÍ!

Zkrácená informace o přípravku: Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná). **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcal polysaccharide serotypes 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (32 µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hlínku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥ 18 let a starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů - 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců: Kojenci 7-11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce. Děti a dospívající ve věku 2 - 17 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkované přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar by měly dostat jednu dávku 0,5 ml přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Děti a dospívající ve věku 5-17 let: 1 dávka přípravku Prevenar 13, pokud byly očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použiti 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné. Prevenar 13 by měl být podán jako první. Speciální populace: Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo deltový sval horní části paže dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Jedincům s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, nesmí být podán intramuskulárně, ale může být podán subkutánně v případě, že potenciální přínos převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Jedinci se sníženou imunitní odpovědí mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let: Prevenar 13 může být podáván současně s některou z následujících vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům. Mezi 12 - 23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6-17 let a dospělí ve věku 18-49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní (TIV) i se sezónní kvadrivalentní (QIV) inaktivovanou chřipkovou vakcínou. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infranix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporesponzivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únava, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18-49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT průjem a zvracení, u osob 18-29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu, s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/002. **Datum poslední revize textu:** 25.11.2020. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Hospitalizování v nemocnicích ČR 2018; Dostupné na <https://www.uzis.cz/res/f/008313/hospit2018.pdf>; staženo: srpen 2020. 2. SPC Prevenar13. 3. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1-9.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
telefon: 283 004 111, fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-PRE-CZE-0003

 Pfizer

nástupcami (17). Ďalším míľnikom bol dokument Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) z roku 2014, ktorý odporučil rutinné použitie PCV13 v časovej následnosti s PPV23 u všetkých seniorov v veku ≥ 65 rokov. Tieto odporúčania vychádzali z vysokej účinnosti a bezpečnosti vakcíny PCV13 proti sérotypom pneumokokov vyvolávajúcich CAP (18). Národné vakcinačné programy u detí založené na aplikácii PCV13 postupne viedli ku nepriamemu pozitívnemu dopadu aj na staršiu populáciu: znižovanie nosičstva pneumokokov a tým aj hrozby prenosu tzv. vakcinačných sérotypov z očkovaných detí na vnímavých dospelých, najmä seniorov. Práve pokles cirkulácie vakcinačných sérotypov spolu s rozvojom kolektívnej imunity sú kľúčovými faktormi ochraňujúcimi dospelú časť populácie (19). Niektoré štúdie dokonca preukázali zníženie výskytu pneumokokových ochorení vyvolaných vakcinačnými sérotypmi u dospelých o viac ako 90 % (20) a samotnej CAP až o 56 % (21). Nedávna analýza dát z USA porovnávajúca IPO v rokoch 2013–2014 s obdobím 2007–2008 priniesla tiež zaujímavé závery. Pri vakcinačných sérotypoch PCV13 klesla incidencia u dospelých vo veku 19–64 rokov s imunokompromitujúcimi faktormi o 57 %, rovnako o 57 % u imunokompetentných dospelých s chronickými komorbiditami a až o 74 % u zdravých dospelých bez predchádzajúcej indikácie pre očkovanie. Vo vekovej skupine ≥ 65 bolo zníženie rizika v týchto skupinách ešte zreteľnejšie – o 68 %, 68 % a 71 % (22).

Preto v júni 2019 rozhodol ACIP na základe dôkazov a sledovaní z uplynulého 3-ročného obdobia o zrušení odporúčania pre rutinné očkovanie PCV13 u dospelých vo veku ≥ 65 rokov. K takémuto rozhodnutiu možno dospieť na základe zodpovedného individuálneho klinického hodnotenia len u tých osôb, ktoré nie sú imunokompromitované, nemajú kochleárny implantát alebo patologický stav s presakovaním/komunikáciou cerebrospinálneho moku (Cerebrospinal fluid leak – CSFL). ACIP súčasne zdôraznil skutočnosť, že u niektorých dospelých vo veku ≥ 65 rokov existuje naďalej potenciálne vysoké riziko expozície sérotypom zo spektra PCV13. Jedná sa predovšetkým o rezidentov zariadení sociálnej pomoci, domovov dôchodcov, domovov oše-

trovateľskej starostlivosti, osoby cestujúce do oblastí s nízkym pokrytím vakcinácie PCV13 v pediatrickom očkovačom kalendári a pod. Napriek nepriamej ochrane v dôsledku vakcinácie detí PCV13 zostáva vysoké reziduálne riziko pneumokokových nákaz vakcinačnými sérotypmi ďalej u seniorov (rastie so zvyšujúcim sa vekom), u osôb s chorobami pľúc, kardiovaskulárneho systému, pečene a obličiek, ďalej u fajčiarov, konzumentov alkoholu a u osôb s viac ako jedným chronickým ochorením (23). Pre nich ostáva PCV13 naďalej očkovacou látkou voľby, pričom jej podanie by malo predchádzať ≥ 1 rok očkovaniu PPV23 (24). Pre sekvenčné podanie obidvoch vakcín svedčí aj fakt, že v podmienkach populácie s očkovačím programom u detí založeným na PCV13, môže byť, kvôli dosiahnutej ochrane touto vakcínou, spôsobených až 80 % IPO nevakcinačnými sérotypmi, najmä tými, ktoré obsahuje PPV23 (22). Americká CDC (Center-for-Disease-Control) v súčasnosti odporúča dospelým vo veku ≥ 65 rokov bez narušenia imunitného statusu, bez kochleárneho implantátu alebo CSFL očkovanie 1 dávkou PCV13 s následným podaním PPV23 najmenej s odstupom 1 roka. Ak pacient už bol zaočkovaný PPV23, tak sa PCV13 podá minimálne rok po prechádzajúcej dokumentovanej dávke PPV23 (16, 17). V podobnom duchu odporúča nemecký Robert Koch Institut u rovnakej rizikovej skupiny dospelých osôb sekvenčné očkovanie PCV13 nasledované PPV23 s odstupom 6–12 mesiacov (25).

Konjugovaná pneumokoková vakcína – naďalej dôležitá súčasť prevencie u dospelých

Napriek pokrokom v oblasti budovania kolektívnej imunity v dôsledku očkovania detí, zostáva jasným dôvodom v prospech pokračovania v použití PCV13 u dospelých pretrvávajúci prudký nárast incidence CAP, hospitalizácií a mortality na sprievodné kardiovaskulárne a pľúcne komplikácie s narastajúcim vekom (26, 27, 28, 29). Tento fenomén je v prvom rade dôsledkom imunosenescencie. Pokiaľ u osôb vo veku 65–69 rokov dosahuje incidencia CAP 18,2 na 1000 osobo-rokov, tak vo vekovej kategórii nad 85 rokov je to už 52,3 na 1000 (27). Mortalita kvôli CAP u osôb ≥ 65 rokov veku narastá až na 10,3 % v po-

rovaní s 2,2 % u mladších (29). Spomedzi pacientov starších ako 75 rokov približne 53 % vyžaduje invazívnu mechanickú ventiláciu alebo kvôli pneumokokovému ochoreniu zomiera (26). Vakcinačné sérotypy PCV13 sú stále v príčinnej súvislosti s 4,2 % všetkých prípadov ťažkej CAP u hospitalizovaných 65-ročných a starších pacientov (30).

Dôkazy získané pri klinickom a imunologickom hodnotení PCV13 sa ukázali byť jednoznačne v prospech jej vyššej imunogenicity v porovnaní s polysacharidovými vakcínami s lepšou dosiahnutou protilátkovou odpoveďou na vakcinačné sérotypy (31, 32, 33). PCV13 má všeobecne veľmi priaznivý profil bezpečnosti a znášateľnosti zo strany očkovaných subjektov popri minime nežiaducich účinkov. Najčastejšie sa objavujú reakcie v mieste vpichu a mierne systémové prejavy (horúčka, bolesti tela, zníženie chuti do jedla, vracanie) (31, 32, 33, 34). Je zaujímavé, že staršie osoby tolerujú vakcínu lepšie než mladšie (31). Prelomová randomizovaná klinická štúdia CAPiTA potvrdila vynikajúcu účinnosť a bezpečnosť PCV13 u imunokompetentných dospelých osôb v bežnej populácii. Hoci štúdia vylúčila imunokompromitovaných jedincov, rezidentov domovov sociálnej pomoci a podobných pobytových zariadení, podarilo sa potvrdiť jej preventívnu účinnosť voči CAP vyvolanej vakcinačnými neinvazívnymi/nebakteriemickými sérotypmi na úrovni 46 % a pri IPO vyvolanými vakcinačnými sérotypmi až na úrovni 75 % (35). Štúdia CAPiTA ďalej poukázala na fakt, že vakcinácia PCV13 je v cieľenej prevencii CAP a IPO vyvolaných vakcinačnými sérotypmi u starších seniorov (≥ 65 rokov) podobne účinná ako všeobecne odporúčaná a etablovaná vakcinácia chrípkovou vakcínou (45 %) (36).

Dospelým osobám vo veku 50 rokov a starším je možné PCV13 podávať súčasne so sezónnou trivalentnou inaktivovanou vakcínou proti chrípke (trivalent inactivated vaccine, TIV) a aj so sezónnou kvadrivalentnou inaktivovanou vakcínou proti chrípke (QIV). V klinických štúdiách preukázalo súbežné podanie vakcíny PCV 13 s vakcínou proti chrípke porovnateľnú imunitnú odpoveď pre všetky sérotypy PCV 13 (37). Takýto postup je aj v súlade s aktuálnym odporúčaním Svetovej zdravotníckej organizácie, na základe ktorého

je zabezpečenie pneumokokových a sezónnych očkovaní proti chrípke pre zraniteľné skupiny obyvateľstva sú súčasťou opatrení v súvislosti s ochorením COVID-19 (38). Veľmi zreteľné odporúčanie vydala už v apríli 2020 Česká vakcinologická spoločnosť. Klinická skupina COVID okrem iného odporúčala (39):

- Vykonávať očkovanie bez obmedzenia aj za súčasnej epidemiologickej situácie.
- Očkovanie neodkladať.
- Očkovanie plánovať v iných ordinačných hodinách, než prebieha starostlivosť o akútne chorých aby nedochádzalo ku kontaktu zdravých s chorými.
- Očkovanie nevykonávať u osôb, ktoré sú v karanténe pre ochorenie COVID-19, alebo majú zvýšenú telesnú teplotu a príznaky akútneho respiračného ochorenia.

Pneumokoková vakcinácia opakovane preukázala účinnosť v oblasti zníženia komplikácií chrípky a sprievodných úmrtí (40, 41). Na rozdiel od chrípky, zatiaľ nemáme k dispozícii dostatočnú databázu údajov podporujúcich úlohu sekundárnej bakteriálnej infekcie ako príčiny morbiditu a mortality v súvislosti s primárnou infekciou vírusom SARS-CoV-2. Na druhej strane, už teraz sa hromadia sprá-

vy o výskyte pneumokokových pneumónií v nadväznosti na ochorenie COVID-19 (42). Je bežnou praxou, že pacienti s COVID-19 a ťažkým klinickým priebehom sú súčasne liečení širokospektrálnymi antibiotikami, pretože existujú viaceré patofyziologické mechanizmy vysvetľujúce vzťah medzi COVID-19 a sekundárnymi bakteriálnymi infekciami (43). Viaceré publikované práce dokonca naznačujú, že očkovanie, predovšetkým pneumokokovými vakcínami, môže mať protektívny efekt pred symptomatickými formami ochorenia COVID-19 a súvisiacim úmrtím. Tento účinok súvisí so skutočnosťou, že vakcíny obsahujú antigény, ktoré navodzujú skríženú reaktivitu s antigénmi vírusu SARS-CoV-2. Pneumokokové vakcíny totiž primárne obsahujú kapsulárne polysacharidy, z ktorých sú niektoré konjugované s modifikovaným difterickým toxínom (CMR 197) a súčasne sa vo vakcíne nachádzajú proteínové kontaminanty (okolo 3 %). Všetky tieto proteíny vykazujú vysokú mieru podobnosti s viacerými proteínmi SARS-CoV-2 (spike proteín, membránový proteín a replikáza 1a a pod.) (44). Potenciálny prospech v kontexte zlepšenia prognózy ochorenia COVID-19 by ďalej mohli mať aj vakcíny proti chrípke a tuberkulóze (45).

Záver

V súčasnosti niet pochýb o tom, že hrozba IPO u dospelých osôb sa znížila vďaka očkovacím programom u detí založených na konjugovaných vakcínach. Na druhej strane, pneumokoková CAP zostáva významným ochorením zaťažujúcim zdravotné systémy v celom svete. Je nepravdepodobné, že polysacharidová vakcína sama dokáže znížiť incidenciu a dopady pneumokokových ochorení vrátane hospitalizácií a/alebo mortality spojených s CAP (12). Ukazuje sa, že optimálnou stratégiou je ošetrovanie najrizikovejších pacientov režimom obsahujúcim aj konjugovanú pneumokokovú vakcínu. Pokles cirkulácie nebezpečných invazívnych vakcinačných sérotypov v populácii a vytváranie kolektívnej imunity umožnilo obmedziť jej použitie u dospelých populácie na najkrehkejších pacientov a špecifické klinické situácie. Do budúcnosti ostáva otvorenou otázka dávkovacieho režimu PCV13 či už samotnej alebo vo vzťahu k sekvenčnému použitiu s PPV23. Očakávame aj objasnenie úlohy pneumokovej vakcinácie v oblasti prevencie ťažkého klinického priebehu, komplikácií (hlavne bakteriálna superinfekcia) a úmrtnosti v súvislosti s ochorením COVID-19.

LITERATÚRA

1. OECD/EU (2018), Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Dostupné na: https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-en
2. Pineda L, El Solh AA. Severe community-acquired pneumonia: approach to therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 593–606.
3. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2018. ISBN 978-80-89292-71-4. Dostupné na: http://www.nczisk.sk/Documents/ročenky/2018/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2018.pdf
4. Lim WS. Community-acquired pneumonia. In: Maskell N, Millar A. *Oxford Desk Reference Respiratory medicine*. Oxford University Press 2009.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020. Dostupné na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf
6. Nelson AL, Roche AM, Gould JM, et al. Capsule enhances pneumococcal colonization by limited mucus-mediated clearance. *Infect Immun* 2007; 75: 83–90.
7. Park IH, Pritchard DG, Cartee R et al. Discovery of a new capsular serotype (6A) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1225–1233.
8. Hyams C, Camberlin E, Cohen JM, et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010; 78: 704–715.
9. Woodhead M. Pneumococcal serotypes and respiratory

failure: soil or seed? *Eur Respir J* 2014; 43: 331–333.

10. Epidemiologický informačný systém. Výročná správa pre rok 2019. Dostupné na: <http://www.epis.sk/InformacnaCast/Publikacie/VyrocnneSpravy.aspx> (EPIS 2019)
11. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348(18): 1737–1746.
12. Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. *Aging Dis* 2019; 10(2): 404–418.
13. Sings HL. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults – Addressing an unmet medical need for non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Vaccine* 2017; 35(40): 5406–5417.
14. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD000422.
15. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998–2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009; 49(2): 205–212.
16. CDC; Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102–1106.
17. CDC. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among

children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 258–261.

18. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822–825.
19. Regev-Yochay G, Katzir M, Strahilevitz J, et al. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation; a nationwide study in Israel. *Vaccine* 2017; 35(18): 2449–2456.
20. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201(1): 32–41.
21. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J* 2015; 45(6): 1632–1641.
22. Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions—United States. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 2484–2492.
23. Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(46): 1069–1075.

24. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almandares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(34): 944–947.
25. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 2020/2021. *Epidemiologisches Bulletin* 2020; 34. 20. August 2020.
26. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3): 645–651.
27. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11): 1642–1650.
28. Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988–2002. *JAMA* 2005; 294(21): 2712–2719.
29. Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008; 32(1): 1391–1346.
30. Isturiz RE, Ramirez J, Self WH, et al. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia. *Vaccine* 2019; 37: 3352–3361.
31. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31(35): 3577–3584.
32. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine* 2014; 32(20): 2364–2374.
33. Shiramoto M, Hanada R, Juergens C, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccines Immunother* 2015; 11(9): 2198–2206.
34. van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, et al. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older adults with and without comorbidities in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017; 65(5): 787–795.
35. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against Pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114–1125.
36. Jefferson T, Di Pietrantonio C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(2):CD004876.
37. Súhrn charakteristických vlastností lieku Prevenar 13. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_sk.pdf, (SPC Prevenar).
38. WHO. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region..
39. Ministerstvo zdravotníctva České republiky. Klinická skupina COVID MZ. Doporučení KS COVID MZ k provádění očkování v průběhu pandemie onemocnění COVID-19. Dátum vydania: 10.4. 2020. KS-COVID_ockovani_behem_pandemie(10042020) (MZ ČR 2020).
40. Root-Bernstein R. Age and Location in Severity of COVID-19 Pathology: Do Lactoferrin and Pneumococcal Vaccination Explain Low Infant Mortality and Regional Differences? *BioEssays* 2020. DOI: 10.1002/bies.202000076.
41. Dražan D. Pneumokokové vakcíny. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(1): 15–18.
42. Cucchiari D, Pericàs JM, Riera J, et al. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 cases. *Med Clin (Barc)* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.022>
43. Hendaus MA, Jomha FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. *J Biomolecul Struct Dynamics* 2020; <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1772110>.
44. Root-Bernstein R. Possible Cross-Reactivity between SARS-CoV-2 Proteins, CRM197 and Proteins in Pneumococcal Vaccines May Protect Against Symptomatic SARS-CoV-2 Disease and Death. *Vaccines* 2020;8:559. doi:10.3390/vaccines8040559.
45. Sultana J, Mazzaglia G, Luxi N, et al. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks, and public health considerations. *Expert Rev vaccines* 2020. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825951>.

Durvalumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Ondřej Bílek

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je nejčastěji diagnostikován v pokročilém stadiu onemocnění. Imunoterapie anti-PD-1 a PD-L1 check-point inhibitory je v současné době standardní součástí léčebného algoritmu. Durvalumab je plně humanizovaná IgG_k anti-PD-L1 monoklonální protilátka. Tento článek si klade za cíl shrnout dosavadní léčebné výsledky durvalumabu v léčbě NSCLC.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, imunoterapie, durvalumab.

Durvalumab in the treatment of non-small cell lung lung cancer

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is in most of cases diagnosed as an advanced stage of the disease. Immunotherapy with anti-PD-1 and PD-L1 check-point inhibitors is currently a standard modality of the treatment algorithm. Durvalumab is a fully humanized IgG_k anti-PD-L1 monoclonal antibody. This article goal is to summarize the therapeutic results of durvalumab in NSCLC treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, durvalumab.

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je nejčastěji diagnostikován v pokročilém stadiu onemocnění. Asi čtvrtina případů NSCLC je diagnostikována ve stadiu lokálně pokročilém, pokud není indikována operace, představuje standardní léčebný postup konkomitantní chemoterapie a radioterapie (CRT) (1). Poslední desetiletí přineslo rozvoj imunoterapie check-point inhibitory založený na porozumění funkce inhibičních molekul, které se podílí na přerušení protinádorové imunitní odpovědi, jako jsou programmed cell-death 1 (PD-1), programmed cell-death ligand 1 (PD-L1) a cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) (2). Léčba check-point inhibitory přinesla významné zlepšení léčby pokročilých NSCLC a stala se standardní součástí léčebného algoritmu. Tento článek si klade za cíl shrnout dosavadní léčebné výsledky durvalumabu u pacientů s NSCLC.

Mechanismus účinku durvalumabu

Durvalumab (MEDI4736) je plně humanizovaná IgG_k anti-PD-L1 monoklonální protilátka. Vazbou na PD-L1 blokuje interakci s PD-1 (IC₅₀ 0,1 nmol/l) a CD80 (IC₅₀ 0,04 nmol/l) a tím umožní obnovu imunitní protinádorové reakce a terapeutický efekt (3). Proteinový receptor PD-1 je exprimován na aktivovaných cytotoxických T-lymfocytech. Jsou známy dva ligandy PD-L1, (B7-H1) a PD-L2, které jsou exprimovány na T lymfocytech, B lymfocytech, antigen prezentujících (APC) a stromálních buňkách a mohou být exprimovány rovněž na nádorových buňkách. PD-L1 má vazbu buď k PD-1, nebo k CD80 (B7-1) exprimovaném na aktivovaných T lymfocytech nebo APC. Interakce mezi PD-L1 a PD-1/CD80 vede k inhibici aktivace T lymfocytu a přerušení imunitní odpovědi (4). Nádorové buňky, které exprimují PD-L1, mohou prostřednictvím tohoto receptoru vypnout

imunitní reakci cytotoxických T lymfocytů vůči nim a znemožnit tak imunitní dohled nad nádorovými buňkami. Durvalumab selektivně blokuje interakci mezi PD-L1 a PD-1/CD80 a zabraňuje utlumení imunitní reakce.

Durvalumab v léčbě metastatického NSCLC

Studie časných fází

Léčebný efekt durvalumabu byl zaznamenán již ve studii I/II. fáze (NCT01693562), která zahrnovala i 304 pacientů s metastatickým NSCLC v různé fázi onkologické léčby. Pacienti byli léčeni v dávce 10 mg/kg v intervalu dvou týdnů po dobu 12 měsíců nebo do neakceptovatelné toxicity či progresu onemocnění. Celková léčebná odpověď (ORR) v rámci souboru dosáhla 17,5 %. Vyšší ORR byla zaznamenána u podskupiny nepředléčených pacientů (27,1 % vs. 13 % vysoce předléčených) a u pacientů s vysokou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ondřej Bílek, Bilek@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 35–39

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2020

expresí PD-L1, tj. alespoň 25 % (ORR 25,3 % vs. 6,1 %) (5). Následující studie fáze I/II prezentující podání durvalumabu u 59 nepředlčených pacientů rovněž ukázala velmi dobrou odpověď u podskupiny s expresí PD-L1 alespoň 25 % (ORR 29 % vs. 11 % s nízkou expresí PD-L1) (6).

Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii II. fáze ATLANTIC, v níž bylo hodnoceno 444 pacientů s metastatickým NSCLC předlčených minimálně dvěma liniemi onkologické léčby. U pacientů s expresí PD-L1 alespoň 90 % dosahovalo jednoleté OS 50,8 %, u podskupiny s expresí alespoň 25 % bylo dosaženo hodnoty 47,7 %, u pacientů s expresí PD-L1 pod 25 % byla hodnota 34,5 %. Do studie ATLANTIC bylo zařazeno i 111 pacientů s aktivační mutací EGFR či ALK. Dosáhli nižší léčebné odpovědi než pacienti bez mutace, ORR 12,2 % u podskupiny s pozitivitou PD-L1 alespoň 25 % (7).

Studie MYSTIC

Studie III. fáze MYSTIC hodnotila účinnost durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s anti CTLA-4 protilátkou tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií (8). Bylo randomizováno 1118 pacientů s metastatickým EGFR a ALK negativním NSCLC k léčbě durvalumabem v dávce 20 mg/kg v intervalu čtyři týdny, dále durvalumabem 20 mg/kg v kombinaci s tremelimumabem 1 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4–6 cyklů a chemoterapii s platinou. Primárním cílem bylo OS u pacientů s TPS \geq 25 %. Byl prokázán přírůstek

durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. V roce 2019 byla zveřejněna explorativní analýza zahrnující vliv následné léčby. Crossover nebyl ve studii povolen, avšak 96 (58,6 %) pacientů v rameni s chemoterapií absolvovalo následnou léčbu včetně imunoterapie. Po korekci dat prokázal durvalumab významné prodloužení přežití ve srovnání s chemoterapií (HR 0,66; 97,54 % CI, 0,49–0,90; $p = 0,002$) (9). Další explorativní analýza zahrnovala vyšetření TMB v krvi pacientů a vliv na OS. Hodnoceno bylo 70 % zařazených pacientů, 40 % z nich mělo vysokou TMB, tj. ≥ 20 mut/Mb. U pacientů s vysokou TMB byl dosažen mOS 16,5 měsíce při kombinované léčbě durvalumabem s tremelimumabem vs. 10,5 měsíce při léčbě chemoterapií. Při léčbě durvalumabem v monoterapii dosahovalo OS 11 měsíců. U pacientů s nízkou TMB činil mOS 8,5 měsíce při léčbě durvalumabem s tremelimumabem, 12,2 měsíce při léčbě durvalumabem a 11,6 měsíce při chemoterapii (10).

Durvalumab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

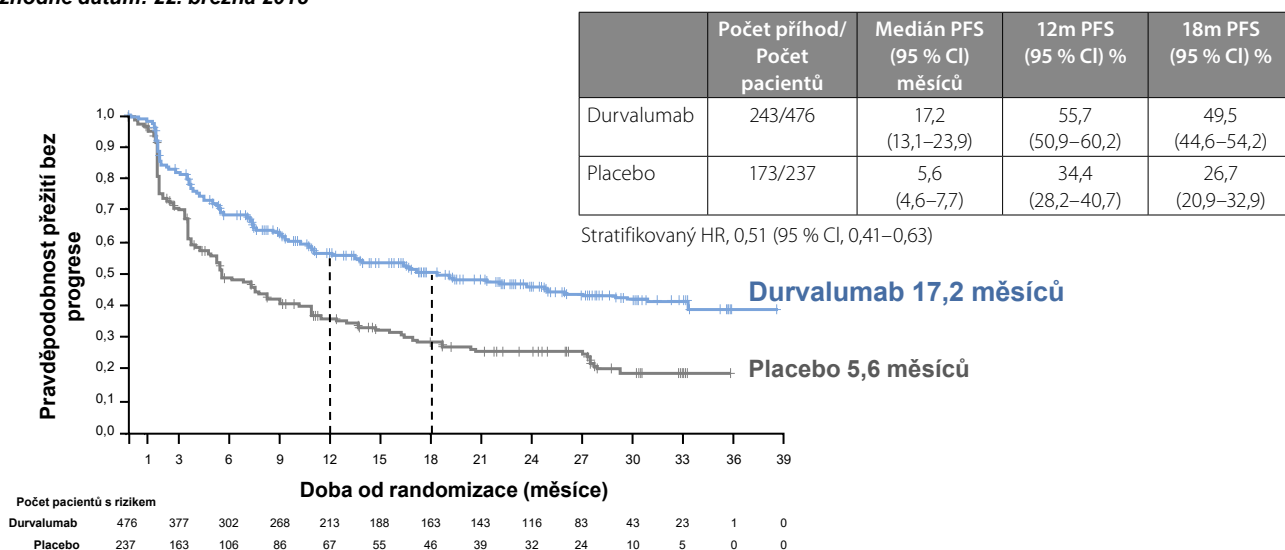
Synergický potenciál radioterapie a imunoterapie

Pacienti s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC jsou standardně léčeni radioterapií a chemoterapií založenou na derivátu plati-

ny. Konkomitantní aplikace CRT byla spojena s lepšími výsledky léčby (11). Preklinická data konzistentně ukazují benefit kombinace anti-PD-L1 imunoterapie s radioterapií (12). Radioterapie může významně příznivě ovlivnit odpověď na léčbu imunoterapií cestou ovlivnění imunitní komponenty nádoru (12). Podílí se na redukci nádorových buněk prostřednictvím apoptózy, nekrózy, mitotické katastrofy, autofagie či stárnutí. Prostřednictvím těchto mechanismů může „zviditelnit“ nádorové antigeny pro vrozené a adaptivní složky imunitního systému. Dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů či zvýšené expresi MHC I. třídy (13). Indukcí reakce T-lymfocytů proti specifickému antigenu může vzácně navodit léčebnou odpověď i mimo ozařované pole známou jako abskopální efekt (14). Poškození nádorové DNA bývá spojeno se vznikem neoantigenů a následná imunitní reakce může vést k obnovení imunitního dohledu. Synergický účinek radioterapie a imunoterapie je součástí klinického výzkumu, dosavadní studie dokládají správnost tohoto konceptu (15). Zlepšení léčebné odpovědi imunoterapie po aplikaci radioterapie bylo zaznamenáno v rámci sekundární analýzy studie I. fáze KEYNOTE-001 (NCT01295827). Bylo prokázáno zlepšení PFS a OS u pacientů, kteří byli léčeni radioterapií před léčbou pembrolizumabem ve srovnání s pacienty, kteří radioterapii neabsolvovali (15). Rovněž

Obr. 1. Studie PACIFIC: Přežití bez progresse podle – ITT populace

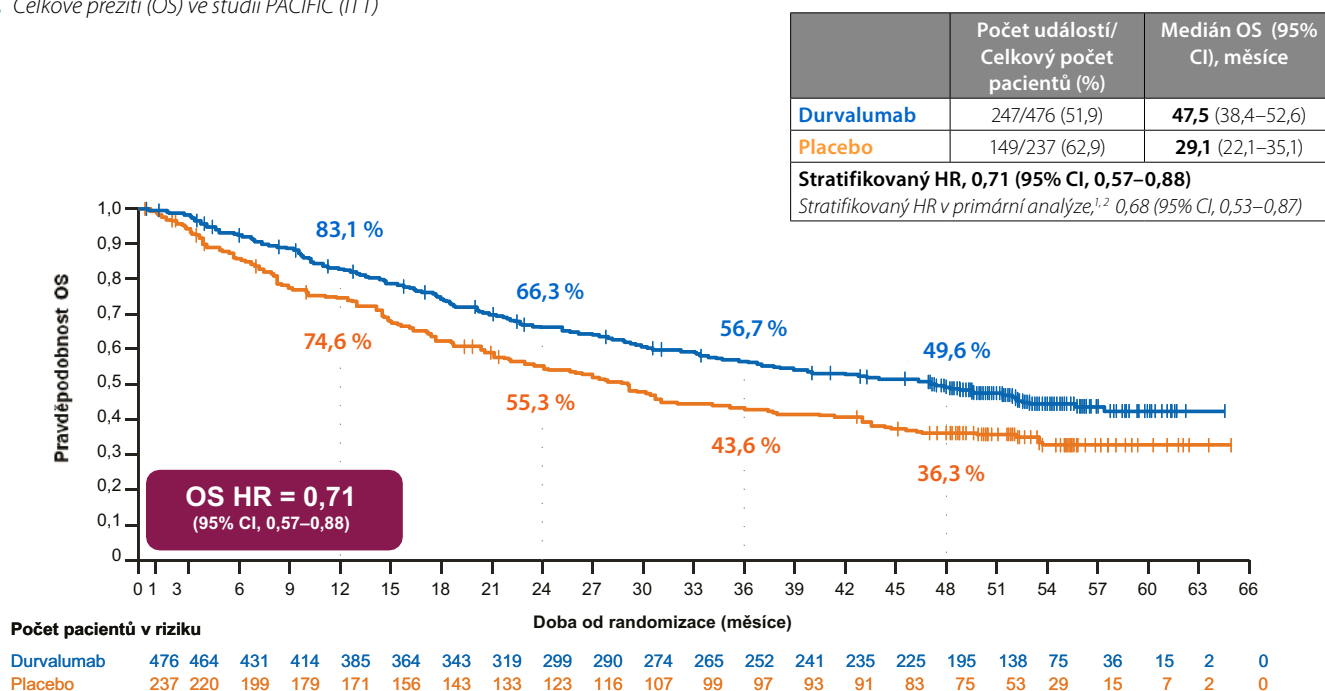
Rozhodné datum: 22. března 2018



HR = poměr rizik; PFS = přežití bez progresse

Adaptováno z: Antonia SJ, et al. N Eng J Med. 2018 Dec 13; 379(24): 2342–2350.

Obr. 2. Celkové přežití (OS) ve studii PACIFIC (ITT)



Faivre-Finn, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142–S1215. 10.1016/annonc/annonc325. Presented at Virtual ESMO Congress 2020.

post hoc analýza studie PACIFIC naznačuje zlepšení OS a PFS u pacientů, kteří zahájili léčbu durvalumabem časněji po ukončení konkomitantní CRT, tj. do 14 dnů (16).

Studie PACIFIC

Multicentrická dvojité zaslepená studie III. fáze PACIFIC hodnotila efekt konsolidační léčby durvalumabem po standardní konkomitantní CRT u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC III. klinického stadia (17). Zařazení pacienti absolvovali dva či více cyklů chemoterapie založené na platinovém derivátu konkomitantně s definitivní radioterapií v dávce 55–66 Gy. Bylo zařazeno 713 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2:1 ve prospěch imunoterapie. Pokud nedošlo k progresi onemocnění, byla v horizontu 1–42 dní po ukončení CRT zahájena konsolidační aplikace durvalumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti ve dvou-týdenním intervalu, nebo placebo. Primární cíle představovaly mOS a mPFS. Součástí studie bylo hodnocení exprese PD-L1 v nádorové tkáni, stav exprese však neměl vliv na zařazení pacientů. První interim analýza prokázala prodloužení mPFS 16,8 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu (HR 0,52; 95 % CI 0,42–0,65; $p < 0,001$). Dále vyšší ORR ve skupině s durvalumabem 28,4 % vs. 16 % s placebem ($p < 0,001$). V této analýze

byl významně prodloužen čas do druhé progresi nebo úmrtí ve skupině s durvalumabem (medián 28,3 vs. 17,1 měsíců) (18). Durvalumab však zejména přinesl významné zlepšení OS (19). V rámci čtyřletého sledování bylo dosaženo mOS 47,5 vs. 29,1 měsíců ve prospěch durvalumabu (20) (obrázek 1). Přínos durvalumabu byl zaznamenán bez ohledu na použitý režim chemoterapie, dávku radioterapie nebo dobu od radioterapie do randomizace. Lepších výsledků OS však dosahovali pacienti, u kterých byla léčba durvalumabem zahájena již do dvou týdnů od ukončení radioterapie (21). Zlepšení sledovaných parametrů bylo zaznamenáno u všech podskupin včetně pacientů s nízkou expresí PD-L1 (22). V roce 2018 však byla prezentována post hoc analýza s cílem posouzení vlivu exprese PD-L1 na parametry PFS a OS. Ve skupině pacientů s TPS $\geq 1\%$ bylo dosaženo mPFS 17,8 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu. U pacientů s TPS $\geq 1\%$ dosáhl mPFS 10,7 vs. 5,6 měsíců ve prospěch durvalumabu (HR 0,73; 95 % CI: 0,48–1,1). V parametru OS byl významně lepší výsledek u pacientů s TPS $\geq 1\%$ HR 0,68 (95 % CI: 0,53–0,87) ve srovnání s TPS $\geq 1\%$ HR 1,36 (95 % CI: 0,79–2,34) (23). Studie PACIFIC byla primárně definována pro léčbu pacientů bez ohledu na expresi PD-L1, u 37 % pacientů nebyla míra exprese známa. V rámci Evropy však byla

schválena indikace konsolidační imunoterapie durvalumabem pro pacienty s expresí PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (24).

Durvalumab v klinické praxi

Léčba durvalumabem je indikována pro pacienty s NSCLC III. neoperabilního stadia s expresí PD-L1 alespoň 1 % po ukončení konkomitantní CRT. Aplikace musí být zahájena do 6 týdnů od ukončení radioterapie, v rámci studie PACIFIC dosahovali lepších výsledků OS pacienti, u kterých byla léčba zahájena již do dvou týdnů od ukončení radioterapie (21). Před zahájením je třeba provedení zobrazovacího vyšetření k vyloučení progresi onemocnění v průběhu léčby CRT. V České republice je plná úhrada této indikace od 1. 1. 2021.

Durvalumab je dodáván jako čirý až opalizující roztok, bezbarvý až světle žlutý koncentrát pro infuzní roztok. Jeden ml koncentrátu obsahuje 50 mg durvalumabu. Je dostupný v baleních 120 mg a 500 mg. Ve studii PACIFIC bylo standardní dávkování 10 mg/kg v samostatné intravenózní infuzi trvající 60 minut jedenkrát za dva týdny až do progresi onemocnění nebo do nepříjemné toxicity nebo maximálně po dobu 12 měsíců (24). V nových klinických studiích, jako např. PACIFIC 2, se osvědčila jednotná aplikace durvalumabu

v dávce 1500 mg každé čtyři týdny. FDA schválila alternativní aplikaci v listopadu 2020 (25). V Evropě je alternativní dávkování k dispozici od ledna 2021 (26).

Bezpečnost durvalumabu

Léčba durvalumabem je spojena především s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina, včetně závažných, odezněla po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po vysazení durvalumabu.

Ve studii fáze I/II hodnotící efekt durvalumabu v léčbě metastatického NSCLC byl výskyt nežádoucích účinků bez ohledu na závažnost 57 %, zejména se jednalo o únavu (17 %), nechutenství (9 %) a průjem (9 %). Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 10 % pacientů, v 5 % případů vedly k ukončení léčby durvalumabem. Jednalo se o fatigue, hyponatrémii, kolitidu (vše s četností 1 %). Pneumonitida stupně 1 či 2 byla zaznamenána s četností 2 %, stupně 4 u jednoho pacienta, tj méně než 1 % (5). Podobná data byla publikována ve studii ATLANTIC (7).

Bezpečnost durvalumabu byla dále hodnocena v rámci konsolidační léčby po ukončení CRT ve studii PACIFIC. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem jakéhokoli stupně byl kašel (40,2 % vs. 30,3 % v placebové skupině), infekce horních cest dýchacích (26,1 % vs. 11,5 %) a vyrážka (21,7 % vs. 12,0 %). Celkový výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byl 12,8 % ve skupině s durvalumabem vs. 9,8 % v placebové skupině. Nejčastěji byla hlášena pneumonitida (6,5 % vs. 5,6 %). Pneumonitida patří mezi nejzávažnější komplikace imunoterapie, nebyla však výrazně vyšší oproti kontrolní skupině a její četnost je třeba posuzovat v kontextu aplikované radioterapie (18).

Další perspektiva imunoterapie v léčbě NSCLC III. stadia

Positivní výsledky studie PACIFIC vedly k navržení probíhající studie III. fáze PACIFIC2 (NCT03519971) hodnotící efekt přidání durvalumabu k probíhající CRT v dávce 1500 mg každé čtyři týdny do progresse onemocnění. Probíhají studie i s dalšími check-point inhibitory. V roce

2018 byla prezentována jednoramenná studie fáze II zkoušející podání konsolidační terapie anti-PD-1 protilátkou pembrolizumabem po ukončení CRT u 93 pacientů s neoperabilním NSCLC stadia III. OS v prvním a druhém roce dosahovalo 80,5 % resp. 68,7 % pacientů. Medián PFS dosahoval 15,4 měsíců. Tyto výsledky se jeví srovnatelné s daty publikovanými ve studii PACIFIC (27). Byla zahájena studie III. fáze KEYLINK-012 hodnotící přidání pembrolizumabu v dávce 200 mg k probíhající CRT s následnou konsolidační imunoterapií s přidáním olaparibu (NCT04380636).

Závěr

Konsolidační léčba durvalumabem se stala součástí léčebného algoritmu inoperabilního lokálně pokročilého NSCLC. Přináší první možnost konsolidační aplikace imunoterapie po aplikaci CRT a durvalumab představuje referenční molekulu v této indikaci. Tolerance a bezpečnostní profil jsou příznivé, je nutná včasná diagnostika a léčba imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie Zhoubných Nádorů v České Republice. [Online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016; 39(1): 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>.
- Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, Watkins A, Mullins S, Chodorge M, Andrews J, Bannister D, Dick E, Crawford N, Parmentier J, Alimzhanov M, Babcook JS, Foltz IN, Buchanan A, Bedian V, Wilkinson RW, McCourt M. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res* 2015; 3 (9), 1052–1062. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0191>.
- Lee HT, Lee JY, Lim H, Lee SH, Moon YJ, Pyo HJ, Ryu SE, Shin W, Heo YS. Molecular Mechanism of PD-1/PD-L1 Blockade via Anti-PD-L1 Antibodies Atezolizumab and Durvalumab. *Sci Rep* 2017; 7 (1), 5532. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06002-8>.
- Antonia SJ, Brahmer JR, Khleif S, Balmanoukian AS, Ou S-HI, Gutierrez M, Kim D-W, Kim S-W, Ahn M-J, Leach J, Jamal R, Jaeger D, Jerusalem G, Jin X, Gupta A, Antal J, Segal NH. Phase 1/2 Study of the Safety and Clinical Activity of Durvalumab in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2016; 27(suppl_6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383>.
- Safety and clinical activity of durvalumab (MEDI4736), an anti-PD-L1 antibody, in treatment-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. | *Journal of Clinical Oncology* https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9029 (accessed Dec 29, 2019).
- Garassino MC, Cho B-C, Kim J-H, Mazières J, Vansteenkiste J, Lena H, Corral Jaime J, Gray JE, Powderly J, Chouaid C, Bidoli P, Wheatley-Price P, Park K, Soo RA, Huang Y, Wadsworth C, Dennis PA, Rizvi NA. ATLANTIC Investigators. Durvalumab

- as Third-Line or Later Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLANTIC): An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(4): 521–536. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30144-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30144-X).
- Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, van den Heuvel MM, Cobo M, Vicente D, Smolin A, Moiseyenko V, Antonia SJ, Le Moulec S, Robinet G, Natale R, Schneider J, Shepherd FA, Geater SL, Garon EB, Kim ES, Goldberg SB, Nakagawa K, Raja R, Higgs BW, Boothman A-M, Zhao L, Scheuring U, Stockman PK, Chand VK, Peters S. MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 661–674. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0237>.
- First-line Durvalumab Improves Survival | ESMO <https://www.esmo.org/Oncology-News/First-line-Durvalumab-Improves-Survival-Compared-to-Chemotherapy-in-Metastatic-NSCLC> (accessed Jan 3, 2020).
- Peters S, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn M-J, Baas P, Dols MC, Smolin A, Vicente D, Moiseyenko V, Antonia SJ, Nakagawa K, Goldberg SB, Kim E, Raja R, Brohawn P, Clemett D, Thiagarajah P, Scheuring U, Liu F, Rizvi N. Abstract CT074: Tumor Mutational Burden (TMB) as a Biomarker of Survival in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MNSCLC): Blood and Tissue TMB Analysis from MYSTIC, a Phase III Study of First-Line Durvalumab ± Tremelimumab vs Chemotherapy. *Cancer Res* 2019; 79(13 Supplement): CT074–CT074. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT074>.
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulutin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnat M-C, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pignon J-P. Meta-Analysis of Concomitant versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>.

- Formenti SC, Demaria S. Combining Radiotherapy and Cancer Immunotherapy: A Paradigm Shift. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(4): 256–265. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs629>.
- Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S, Barcellos-Hoff MH, Formenti SC. The Convergence of Radiation and Immunogenic Cell Death Signaling Pathways. *Front Oncol* 2012; 2: 88. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00088>.
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, Formenti SC. Ionizing Radiation Inhibition of Distant Untreated Tumors (Abscopal Effect) Is Immune Mediated. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58(3): 862–870. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>.
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P. Previous Radiotherapy and the Clinical Activity and Toxicity of Pembrolizumab in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the KEYNOTE-001 Phase 1 Trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 895–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30380-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30380-7).
- Favre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Hui R, Murakami S, Paz-Ares L, Poole L, Wadsworth C, Dennis PA, Antonia SJ. 1363O Efficacy and Safety Evaluation Based on Time from Completion of Radiotherapy to Randomization with Durvalumab or Placebo in Pts from PACIFIC. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy291>.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Favre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann. Oncol.* 2019; 30(5): 863–870. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M. PACIFIC Investigators. Durvalumab

- after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(20): 1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
19. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, Cho BC, Planchard D, Paz-Ares L, Faivre-Finn C, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Wadsworth C, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M, Antonia SJ. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002>.
20. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, Spigel DR, Garassino MC, Reck M, Senan S, Naidoo J, Rimner A, Wu Y-L, Gray JE, Özgüroğlu M, Lee KH, Newton M, Wang L, Thiyagarajah P, Antonia SJ. LBA49 Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: 4-Year Survival Update from the Phase III PACIFIC Trial. *Annals of Oncology* 2020; 31: S1178–S1179. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2281>.
21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
22. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, Langer CJ, Raben D, Perez B, Özgüroğlu M, Daniel D, Villegas A, Vicente D, Hui R, Murakami S, Paz-Ares L, Poole L, Wadsworth C, Dennis PA, Antonia SJ. 1363O Efficacy and Safety Evaluation Based on Time from Completion of Radiotherapy to Randomization with Durvalumab or Placebo in Pts from PACIFIC. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy291>.
23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Kurata T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hiret S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Faivre-Finn C, Reck M, Vansteenkiste J, Spigel DR, Wadsworth C, Melillo G, Taboada M, Dennis PA, Özgüroğlu M. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697>.
24. European Medical Agency. Imfinzi: Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/En/Documents/Product-Inf>.
25. FDA Approves Additional Dosing Option of Durvalumab for Stage III NSCLC, Advanced Bladder Cancer <https://www.cancernetwork.com/view/fda-approves-additional-dosing-option-of-durvalumab-for-stage-iii-nsclc-advanced-bladder-cancer> (accessed Nov 29, 2020).
26. Imfinzi-Epar-Product-Information_cs.Pdf.
27. Durm GA, Althouse SK, Sadiq AA, Jalal SI, Jabbour S, Zon R, Kloecker GH, Fisher WB, Reckamp KL, Kio EA, Langdon RM, Adesunloye B, Gentzler RD, Hanna NH. Phase II Trial of Concurrent Chemoradiation with Consolidation Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179. *JCO* 2018; 36(15_suppl): 8500–8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.8500.

Případ ceftriaxonem indukované pseudolithiázy žlučníku

Timea Taschová¹, Martin Zápalka², Kamila Michálková³, Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Kazuistika prezentuje případ 13letého chlapce, léčeného pro boreliovou meningitidu ceftriaxonem i.v. v dávce 50 mg/kg. V pátém dnu terapie se u něj objevily bolesti břicha a sonograficky byla prokázána přítomnost koncrementů ve žlučníku. Příznaky odezněly během jednoho dne a ultrazvukový nálezn byl při léčbě ursodeoxycholovou kyselinou po třech měsících zcela normální. Příčinou byla pseudolithiáza indukovaná ceftriaxonem, způsobená precipitací vysokých koncentrací tohoto antibiotika ve žlučníku s kalcium.

Klíčová slova: ceftriaxon, nežádoucí účinky, žlučová pseudolithiáza, pediatrie.

A Case of Ceftriaxone-Induced Biliary Pseudolithiasis

The report presents a case of a 13-year-old boy treated for *Borrelia meningitis* with i.v. ceftriaxone at a dose of 50 mg/kg. On the fifth day of therapy, abdominal pain occurred and the presence of concrements in the gallbladder was proven by ultrasonography. The symptoms resolved within one day and the subsequent ultrasound findings after 3 months with ursodeoxycholic acid treatment was completely normal. The cause of the symptoms was ceftriaxone-induced pseudolithiasis due to the precipitation of the antibiotic at very high concentrations in the gallbladder with calcium.

Key words: ceftriaxone, adverse effects, biliary pseudolithiasis, pediatrics.

Úvod

Ceftriaxon je parenterálně podávané cefalosporinové antibiotikum třetí generace se silným baktericidním antimikrobiálním účinkem, zejména vůči gram-negativním mikrobům, ale i některým významným gram-positivním patogenům. Proto může být využíván i u závažných, život ohrožujících infekcí. Mezi jeho hlavní výhody patří velmi dlouhý biologický poločas eliminace (6–9 hodin), který umožňuje dávkování jednou denně. Díky dobrému průniku do cerebrospinálního moku je jedním z léků volby u bakteriálních meningitid. Z organismu je primárně eliminován ledvinami (33–67 %), zbytek podané dávky se v nezměněné podobě vylučuje prostřednictvím žluče. Ve žluči dosahuje několikanásobně vyšších koncentrací než v séru (1).

U dětí je ceftriaxon používán k léčbě bakteriální meningitidy, boreliózy a sepsí, endokarditid, pneumonií, epiglottid, komplikovaných infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů, které jsou způsobeny bakteriemi citlivými k tomuto antibiotiku (2).

Mezi nežádoucí účinky ceftriaxonu patří především gastrointestinální potíže, alergie a lokální reakce v místě aplikace. Na vzniku gastrointestinálních obtíží se zřejmě podílí i vysoká koncentrace látky ve žluči (1). Nejzávažnější, ale naštěstí velmi vzácné, jsou poruchy krvetvorby. Některé nežádoucí účinky bývají způsobeny také lékovými interakcemi ceftriaxonu, které se u jiných betalaktamových antibiotik nevyskytují.

Ceftriaxon se váže přibližně z 90 % na plazmatický albumin, a proto může ovlivno-

vat farmakokinetiku jiných léků s podobně vysokou vazebností. Kompetuje zde s bilirubinem, proto není vhodné jeho použití u nemocných s ikterem včetně fyziologického novorozeneckého ikteru. Z tohoto důvodu není doporučeno jeho používání u dětí mladších 6 týdnů (2). Závažné lékové interakce někdy způsobuje také jeho reakce s kalcium, která může vést k různým orgánovým projevům. Nejzávažnější je jeho precipitace s intravenózně podávaným kalcium, která může u novorozenců vést k masivní plicní embolii s fatálními následky. Proto je současné podávání ceftriaxonu s parenterálním kalcium přímo kontraindikováno u dětí mladších 28 dnů věku. Dalšími projevy této interakce mohou být precipitace v ledvinách

a především ve žlučových cestách, které se vyskytuje opět převážně u dětí.

Cílem tohoto sdělení je popsat případ biliární pseudolithiázy indukované ceftriaxonem u dětského pacienta.

Popis případu

Na Dětskou kliniku Fakultní nemocnice Olomouc byl přijat 13letý chlapec pro 3 dny trvající intermitentní horečky až 39 °C, bolesti pravého ucha, hlavy a cervikální páteře, zahlenění, bolesti břicha s nauzeou, zvracením s intolerancí perorálního příjmu a dehydratací.

Anamnesticky bylo zjištěno, že tomuto stavu předcházely 14 dnů trvající subfebrilie, únava, bolesti v krku a rýma. Praktický lékař pro děti a dorost zjistil ve výtěru z krku beta-hemolytického streptokoka a nasadil fenoxymethylpenicilin (Penbene) v dávce 25 tis. IU/kg každých 8 hodin, které chlapec užíval 7 dnů. Jeho potíže však nadále progredovaly. Po vyšetření na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (ORL) byla stanovena diagnóza akutní rhinosinusitidy a otitis media l. dx. Byl mu nasazen amoxicilin-klavulanát (Amoksiklav tbl.) v dávce 625 mg každých 8 hodin, dále Otobacid gtt. do pravého ucha a dále Mometason spr., Cezera tbl., Nasivin spr. Febrilie a bolesti hlavy byly tlumeny Ibuprofenem nebo Paralenem.

V osobní anamnéze bylo významné pouze to, že je sledován neurologem pro migrény. Na cílený dotaz uvedl, že během letních měsíců (odhadem 2–4 týdny před nástupem potíží) měl přisáté klíště.

Při přijetí do nemocnice byl afebrilní, kolorit kůže bledý, ale bez patologického zabarvení. Při fyzikálním vyšetření měl břicho v nivěu, měkké, volně prohmatné, bez patologické rezistence nebo zvětšených jater či sleziny, na pohmat citlivé v epigastriu. Meningeální příznaky neměl. Jeho aktuální hmotnost byla 40 kg.

Výsledky laboratorních vyšetření byly bez významnějších nálezů. Pro podezření na meningitidu, které potvrzoval i postupný rozvoj meningeálních příznaků, však byla provedena lumbální punkce. Biochemický nále v likvoru prokazoval akutní zánětlivé změny. Diagnózu boreliové meningitidy potvrdil průkaz protilátek proti *Borrelia species* v likvoru.

Pacientovi byla empiricky nasazena kombinace aciklovir a ceftriaxon i.v. Přítomnost

herpetických virů se neprokázala, proto byl aciklovir po 4 dnech vysazen. Ceftriaxon (Ceftriaxon Kabi inj.) byl podáván v dávce 50 mg/kg každých 24 hodin, vzhledem k etiologii infekce po dobu 14 dnů.

Stav pacienta se přechodně zlepšil, 5. den po zahájení terapie ceftriaxonem si však chlapec začal stěžovat na bolesti břicha. Při fyzikálním vyšetření bylo břicho na pohmat bolestivé v epigastriu, následně se bolest přesunula do oblasti pravého hypochondria. Sonografické vyšetření břicha ukázalo klidovou cholecystolithiázu s vrstvou hyperechogenního obsahu na zadní stěně (obr. 1). U pacienta nebyla zjištěna žádná metabolická porucha, která by mohla být její příčinou. Stav byl tedy uzavřen jako ceftriaxonem indukovaná cholelithiáza. Po zvýšení přívodu tekutin a nasazení kyseliny ursodeoxycholové (Ursosan cps.) v dávce 250 mg co 8 hodin bolesti vymizely během 2 dnů a pacientův stav se zlepšil. Vzhledem k tomu terapie ceftriaxonem pokračovala v nezměněné dávce dalších 8 dnů do celkové doby 14 dnů. Chlapec byl propuštěn do domácího ošetřování zcela bez potíží.

Kontrolní USG vyšetření břicha bylo provedeno za 3 měsíce po propuštění, do té doby byl zajištěn kyselinou ursodeoxycholovou. Nález kontrolního USG byl zcela v normě, žlučník ne-

byl zvětšený, obsah byl čirý, anechogenní, bez cholecystolithiázy (obr. 2).

Diskuze

Cholelithiáza v dětství je obvykle považována především za sekundární projev různých predispozičních faktorů jako hepatobiliární onemocnění, totální parenterální výživa, sepse, hemolytická anémie nebo střevní resekce. Nežádoucí účinek léku je však velmi neobvyklou příčinou této choroby. Naše kazuistika popisuje případ symptomatické cholecystolithiázy indukované podáváním ceftriaxonu.

V roce 1986 byl poprvé publikován případ vzniku konkrementů ve žlučových cestách po podání ceftriaxonu (3). Od té doby byly případy sludge či žlučových kamenů v souvislosti s léčbou ceftriaxonem zaznamenány mnohokrát, zejména u dětí. Již od prvních případů je však zřejmé, že nejde o pravou cholelithiázu, nýbrž o přechodný jev, který po ukončení léčby ceftriaxonem spontánně mizí.

Incidence tohoto nežádoucího účinku je obvykle uváděna ve velmi širokém rozmezí. V prospektivních kohortových studiích se tento údaj pohyboval od 3 až po 56 %, novější práce však ukazují, že při použití dávek do 50 mg/kg výskyt nepřesahuje 20 % (4).

Obr 1. Sonografický nále z při nástupu potíží, 5. den terapie ceftriaxonem. Popsán jako klidová cholecystolithiáza s vrstvou hyperechogenního obsahu na zadní stěně



Pokud jde o patofyziologii, precipitace léků nebo jiných xenobiotik ve žluči je vzácná. Ceftriaxon je malá, aniontová, negativně nabitá organická molekula, která se ve žluči chová stejně jako jiné kalcium-senzitivní anionty. Sdílí se žlučovými kyselinami stejné transportní mechanismy v hepatocytech. Rozhodující vlastností, která přispívá k litogennímu potenciálu tohoto léčiva, jsou její velmi vysoké koncentrace ve žlučnících, které mohou dosahovat dokonce 20 až 150násobku sérových koncentrací (4). Vysoké koncentrace vedou k překročení prahu jeho rozpustnosti, následně ke vzniku soli s kalciumem. Tyto nerozpustné komplexy pak precipitují v biliárním systému (5).

Za rizikové faktory jsou obvykle považovány především vysoké dávky, delší doba terapie, rychlejší intravenózní podání, dětský věk, nejrizikovější je mezi 4 a 8 lety. Tyto souvislosti však nebyly jednoznačně potvrzeny ve všech publikovaných studiích. Lze vyslovit hypotézu, že významnější než samotné dávky ceftriaxonu mohou být dosahované plazmatické, a následně biliární, koncentrace. To potvrzuje i zjištění japonských autorů, že u dospělých pacientů je nezávislým rizikovým faktorem renální insuficience (6). Nekonzistentní výsledky hodnocení uvedených rizikových faktorů také naznačují, že může existovat genetická predispozice k překročení prahových koncentrací ceftriaxonu ve žlučnících. Autoři malého souboru kazuistik dávají tento nežádoucí účinek do souvislosti s polymorfismem genu UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (7). Diskutován je i možný vliv exprese transportéru MRP2, který podle některých prací hraje zásadní

roli v transportu betalaktamových antibiotik z hepatocytu do žlučových kanálků (8).

Precipitáty ceftriaxonu s vápníkem ve žlučnících jsou nejčastěji asymptomatické a vždy reverzibilní, rozpouštějí se spontánně. Z tohoto důvodu je pro tento efekt používán pojem „pseudolithiáza“ nebo méně často „reverzibilní lithiáza“. Vznik precipitátů je obvykle zjišťován mezi 3. až 7. dnem terapie. Kompletní rozložení precipitátů dle sonografických nálezů nastává ve většině případů za 2 až 8 týdnů po ukončení léčby ceftriaxonem. Tento údaj je však zásadně ovlivněn protokolem klinických studií, ve kterých byl publikován. V některých případech však i tyto reverzibilní precipitáty mohou vyvolat klinické projevy, nejčastěji abdominální bolesti, někdy spojené s nauzeou a zvracením. Symptomatické případy nepřesahují 20 % sonograficky diagnostikovaných případů (4). Vzhledem k tomu, že precipitace ceftriaxonu ve vývodných cestách močových je u dětí výrazně vzácnější, byl popsán jediný případ současného výskytu pseudocholelithiázy a nefrolithiázy u sedmiletého chlapce (9).

Diskutabilní je nutnost léčby tohoto nežádoucího účinku. Nepochybně příznivý efekt má správná hydratace pacienta. V řadě případů může postačovat k odeznění potíží a postupnému rozpuštění precipitátů ceftriaxonu. Nabízí se i použití ursodeoxycholové kyseliny, která byla podávána i v našem případě. Prozatím však neexistují jednoznačná doporučení a někteří autoři efekt tohoto léčiva zpochybňují především z důvodu vysokého obsahu vápníku v ceftriaxonových precipitátech (10).

Zcela recentní souhrn poznatků o problematice tohoto nežádoucího účinku přináší

Obr. 2. Kontrolní sonografický náález 3 měsíce po ukončení léčby ceftriaxonem. Náález zcela v normě, žlučník není zvětšený, obsah čirý, anechogenní, bez cholelithiázy



práce italských autorů, publikovaná v letošním roce v časopise *Fundamental & Clinical Pharmacology* (11).

Výše uvedená kazuistika upozorňuje na existenci neobvyklého nežádoucího účinku léku. Je netypická především výskytem u staršího dítěte (13 let) a přítomností zjevných klinických symptomů. Typická je naopak relativní snadnost diagnózy, doba vzniku stavu, použitá terapie a kompletní vymizení nálezu.

Závěrem lze konstatovat, že žlučová pseudocholelithiáza indukovaná ceftriaxonem je příklad nežádoucího účinku závislého na dávce (typ A), který je způsoben fyzikálně-chemickými vlastnostmi účinné látky. Netypický je i tím, že stejně jako ostatní klinické projevy těchto vlastností ceftriaxonu, postihuje především děti. Zajímavou otázkou k dalšímu výzkumu je možnost genetických predispozic pro vznik tohoto syndromu.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF_2021_013.

LITERATURA

1. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, a. s., 2018: 600 s.
2. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ceftriaxone in infants and children. *J Target Drug Deliv* 2019; 3(1): 1–13.
3. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*. 1988 Dec 17; 2(8625): 1411–1413.
4. Alemayehu H, Desai AA, Thomas P, Sharp SW, St Peter SD. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2014 Mar; 30(3): 323–326.
5. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroentero-*

- logy. 1990 Dec; 99(6): 1772–1778.
6. Imafuku A, Sawa N, Sekine A, Kawada M, Hiramatsu R, et al. Risk factors of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults: influence of renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22(3): 613–619.
7. Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is Ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms? *Case Rep Med*. 2011; 2011: 730250.
8. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of beta-lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos*. 2008

- Jun; 36(6): 1088–1096.
9. de Moor RA, Egberts AC, Schröder CH. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec; 158(12): 975–977.
10. Oggiano AM, Clemente MG, Cuzzolin L, Locci C, Piredda CM, Schwarz KB, Antonucci R. Pharmacological treatment of ceftriaxone-related cholelithiasis in children: is it worthwhile? *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2019; 8(1): e080108.
11. Cuzzolin L, Oggiano AM, Clemente MG, Locci C, Antonucci R, Antonucci R. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough? *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Feb; 35(1): 40–52.

prof. MUDr. František Perlík, DrSc.

Na začátku listopadu nás zastihla smutná zpráva, že nás dne 7. 11. 2020 ve věku 80 let opustil prof. MUDr. František Perlík, DrSc., přední český klinický farmakolog. Prof. Perlík se narodil 12. 8. 1940. Po promoci v roce 1963 nastoupil jako sekundární lékař na interním oddělení nemocnice v Kladně. Posléze se více věnoval akademickému výzkumu ve Farmakologickém ústavu ČSAV v Praze a Výzkumném ústavu chorob revmatických v Praze. Tématicky se v tomto období věnoval zejména výzkumu v oblasti experimentálních modelů zánětu a genetickými faktory ovlivnění vzniku, vývoje i terapeutického ovlivnění zánětlivé reakce. Dále se zaměřil zejména na klinické aspekty farmakologie, kde využil i své zkušenosti ze zahraničního pobytu na lékařské fakultě v Paříži. V roce 1983 založil ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (VFN) odd. klinické farmakologie, které vzniklo nejprve jako součást I. interní kliniky. V roce 1990 bylo přeměněno v samostatné Oddělení klinické farmakologie VFN a od roku 2002 je společným pracovištěm VFN a 1. lékařské fakulty UK. Prof. Perlík následně v letech 2002–2007 vedl Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN. Vědeckou náplní jeho činnosti v této době bylo zejména studium vhodných a realizovatelných možností pro predikce dávkování léčiv podle vybraných farmakokinetických ukazatelů. Věnoval se dále sledování možnosti využití farmakogenetických postupů a změnám osu-

du modelových léčiv u nemocných s jaterní cirhózou a vlivu transportní vazby na výskyt nežádoucích reakcí léčiv. Organizoval a realizoval řadu klinických hodnocení nových léčiv. Byl také dlouholetým vedoucím Subkatedry klinické farmakologie IPVZ. Profesorem v oboru lékařská farmakologie byl jmenován v roce 2004.

Celou profesní dráhu prof. Perlík kombinoval snahu o poznání a pochopení podstaty jevů s pohledem lékaře. Později s neobvyklou dávkou laskavosti a lidskosti aktivně přispíval k rozvoji oboru klinické farmakologie v celé komplexní šíři – jak v oblasti terapeutického monitorování léčby, tak v oblasti výzkumu, aplikace farmakokinetiky i hodnocení způsobu používání léků. Nezapomínal ani na edukační náplň oboru a přesah do jiných příbuzných multidisciplinárních aktivit, jako je činnost etických komisí apod. Obor i jeho náplň vnímal v celém komplexu, a proto jsou jeho prioritní výsledky publikovány ve více než 100 odborných publikacích a i hojně citovány. Byl velmi aktivní také v pregraduální výuce, přičemž jeho přednášky a semináře byly vždy velmi oblíbené a hojně navštěvované posluchači.

Prof. Perlík byl opakovaně volen do výboru společnosti a posléze byl zvolen i předsedou výboru České společnosti pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii. Rovněž pracoval jako člen výboru European



drug Utilization Research group byl a národním delegátem European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics.

Odchodem prof. Perlíka ztrácíme laskavého a oblíbeného spolupracovníka, racionálního a pragmatického klinického farmakologa a lékaře i vždy dobře naladěného a ochotného vynikajícího učitele a předního odborníka. Čest jeho památce!

prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.,
Farmakologický ústav
1. LF UK a VFN, Praha

