

Klinická farmakologie a farmacie

2023

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 37 | 2023

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

Současné trendy ve farmakoterapii erektilní dysfunkce

Čo je nové vo farmakoterapii benígnej hyperplázie prostaty

Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce
s doplňky stravy

Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Finerenon: farmakologický profil

Farmakokinetické vlastnosti flukloxacilinu

KAZUISTIKA

Subkutánní infliximab v léčbě ankylozující spondylitidy

POSOUVÁME HRANICE

Pro Celltrion Healthcare neexistují žádné hranice, žádné limity a žádné bariéry. Přinášíme převratná řešení, která zásadně mění životy našich pacientů.



Závazkem společnosti Celltrion Healthcare je přinášet inovativní léky a zlepšovat tak přístup pacientů k pokročilým způsobům léčby. Naše portfolio zahrnuje první biosimilární protilátku na světě, první subkutánní formu infliximabu na světě, první biosimilární adalimumab s vysokou koncentrací a monoklonální protilátky pro léčbu COVID-19. Celltrion Healthcare se snaží nabízet vysoce kvalitní a cenově efektivní řešení prostřednictvím rozsáhlé globální sítě, která zahrnuje více než 110 různých zemí. Chcete-li se dozvědět více, navštivte: www.celltrionhealthcare.com

Rok 2023 a roky končící číslicí tři

Vážené čtenářky a vážení čtenáři,

v úvodníku prvního letošního čísla našeho časopisu se jeho pisateli neodbytně vtírají myšlenky, že by se mělo i na tomto odborném fóru psát o současné lékové situaci, kdy nedostatek léčiv z různých lékových skupin svědčí nejen o nedostatečné kompetentnosti pracovníků ministerstva zdravotnictví, ale též o jejich nedostatečné schopnosti predikce a schopnosti reagovat na nastalou situaci a o potřebě najít rychlá alternativní řešení. Zejména proto, že v důsledku chybení některých léčiv jsou naši lékaři v mnoha případech de facto nuceni léčit non lege artis a farmaceuti nuceni hledat náhradní řešení ve formě vhodných, resp. únosných alternativ. Ale raději dost už o tom. To by bylo jen dalším šířením negativní nálady mezi farmakology, farmaceuty a případně i další čtenáře.

Autor příspěvku proto hledal námět, který by odklonil pozornost od výše zmíněných problémů. A skutečnost, že tento úvodník je určen právě pro první číslo roku 2023, vedla jeho pisatele k nápadu podívat se zpět do historie, jaká výročí přinesla pro farmakologii a farmacii data končící číslicí tři. Kdo z osobností těchto oborů se v roce... 3 narodil, nebo koho z nich v takovém roce svět ztratil. Výběr nebude jistě úplný, ale snad také přispěje k připomenutí některých z těch, kteří posunuli naše obory směrem kupředu. Jména osobností budou uvedena chronologicky podle jejich životních dat.

V roce **1843** se narodil **prof. MUDr. Karel Chodounský, dr. h. c.**, jeden ze zakladatelů české farmakologie, autor první učebnice tohoto oboru u nás (1905) a také spoluzakladatel farmakologického ústavu na Masarykově univerzitě v Brně. Roku **1873** se narodil **Otto Loewi**, jehož nejvýznamnějším přínosem byl objev role acetylcholinu (Vagustoff) jako neurotransmiteru, za což mu byla v roce 1936 udělena Nobelova cena (spolu s H. Dalem). V téže roce se narodil profesor **Wilhelm Wiechowski**, který působil na Německé univerzitě Karlo-Ferdinandově v Praze, vedl tam na farmakologickém institutu farmakognostickou sekci a byl autorem publikace *Pharmakognosie*. V roce **1903** se narodily dvě osobnosti světové farmakologie. Jednou z nich byla **Edith Bülbring**, profesorka farmakologie na univerzitě v Oxfordu,

kteřá se věnovala účinkům neurotransmiterů (zejména katecholaminů) na hladké svalstvo, kdy za dosažené výsledky byla přijata do Royal Society. Druhou byl **Hans Kosterlitz**, jehož jméno se proslavilo díky výsledkům jeho výzkumů v oblasti opioidních receptorů a endogenních opioidů, zejména enkefalinů. Rok **1913** je mimořádně významný pro československou farmakologii, protože se v něm narodila **prof. MUDr. Helena Rašková, DrSc., Dr. h. c.** Vedle vynikající a rozsáhlé práce vědecké nelze zapomenout na její úspěchy organizační, kdy stála nejen u zrodu farmakologického ústavu Fakulty dětského lékařství UK (nyní 2. LF UK), ale byla spoluzakladatelkou Mezinárodní farmakologické unie (IUPHAR) a European Society for Study of Drug Toxicity. Jejím naprosto neocenitelným úspěchem bylo uvedení mnoha budoucích docentů a profesorů do světa farmakologie. Odkazem pro studenty byla na řadu let její kniha (se spoluautory) – *Farmakologie: učebnice pro lékařské fakulty*. O deset let později, v roce **1923**, se narodil jeden z jejích žáků – **prof. MUDr. Jiří Vaněček, DrSc.**, který se po ní stal přednostou stejného farmakologického ústavu a po mnoho let byl předsedou Československé farmakologické společnosti. (Vzhledem k aktuální situaci s antibiotiky je možná vhodné připomenout jeho text z roku 1984 – *Přehled současné terapie antibiotiky*.) Dalším významným datem je rok **1933**, kdy do života vstoupili dva pozdější čestní členové ČSEKFT – **prof. MUDr. Sixtus Hynie, DrSc.**, a **prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc.** První jmenovaný připravil, vedle své úspěšné vědecké práce, velký počet velmi kvalitních učebních textů, které sloužily studentům farmakologie (a nejen jim) po mnoho let. Byl přednostou Farmakologického ústavu 1. LF UK a předsedou ČSEKFT. Druhý z nich, **prof. Jezdinský**, se věnoval po velkou část svého profesního života problematice bolesti a metodám jejího hodnocení u pokusných zvířat. V době, kdy vedl Ústav farmakologie na LF UP v Olomouci, byl několik let i výkonným redaktorem Zpravodaje klinické farmakologie a farmacie a předsedou pedagogické komise ČSEKFT. Rok **1943** byl rokem narození **prof. Dr. Hassana Farghaliho**,

DrSc., bývalého vedoucího farmakologického ústavu 1. LF UK v Praze, který se významně věnoval farmakologickému a toxikologickému ovlivnění hepatocytů. V roce **1953** vstoupil do života pozdější **prof. RNDr. Jiří Lamka, CSc.**, který se na svém pracovišti, Farmaceutické fakultě UK v Hradci Králové, zaměřoval zejména na oblast veterinární farmakologie. Rok 1953 však přinesl také významné ztráty. Zemřela profesorka **MUDr. Hedvika Zemánková-Kuncová**, první profesorka farmakologie na lékařské fakultě UP v Olomouci, která mnoho výzkumů zaměřila na oblast fytofarmakologie. Další osobností, která v tom roce zemřela, byl **prof. PhDr. PhMr. Oldřich Tomíček**, který se věnoval farmaceutické a toxikologické analýze, byl předsedou České lékárnické společnosti a podílel se na vzniku našeho prvního lékopisu. Farmaceutické veřejnosti byl znám i jako redaktor Časopisu českého lékařnictva. Roku **1973** zemřel **Selman Waksman**, nositel Nobelovy ceny, farmakolog razící termín antibiotika, jehož tým připravil řadu antibiotik, z nichž nejznámější je zřejmě streptomycin. V roce **1983** zemřel **Ulf von Euler**, další nositel Nobelovy ceny, jehož zásadním přínosem bylo objasnění úlohy noradrenalinu v neurotransmisí. Další ztrátou bylo v téže roce úmrtí **Raymonda Ahlquista**, který významně prohloubil farmakologické znalosti o autonomním nervovém systému objevením alfa- a beta-receptorů sympatiku. A u nás, rovněž v roce 1983, zemřel **prof. RNDr. PhMr. Stanislav Škramovský, DrSc.**, který byl předsedou chemické sekce a později celé Lékopisné komise a významně se podílel na přípravě 4. vydání Československého lékopisu.

Opustíme však nyní významná data a slavné osobnosti a vraťme se zpět do současnosti. Kdyby si zodpovědní pracovníci, kteří mají na starosti lékovou politiku a distribuci léčiv, vzali za své aspoň malý díl úsilí, zodpovědnosti, intuice a vytrvalosti, které měly významné osobnosti farmakologie a farmacie, nedošlo by u nás k tak nepříznivé situaci na trhu léčiv, jaká zde dosud nebyla. Nezbyvá než doufat ve vzepětí rezerv, které v těch, kteří za situaci zodpovídají, ještě zbývají.

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.

SLOVO ÚVODEM

- 3** Jaroslav Opavský
Rok 2023 a roky končící číslicí tři

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

- 5** David Čapka
Současné trendy ve farmakoterapii erektilní dysfunkce
- 10** Jozef Marenčák
Čo je nové vo farmakoterapii benígnej hyperplázie prostaty
- 19** Josef Suchopár, Štěpán Suchopár, Michal Prokeš
Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy
- 24** Jana Katolická, Lucia Tomková
Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 29** Karel Urbánek
Finerenon: farmakologický profil
- 34** Vendula Kubíčková, Vladimíra Vojtová, Karel Urbánek
Farmakokinetické vlastnosti flukloxacilinu

KAZUISTIKA

- 40** Martina Skácelová
Subkutánní infliximab v léčbě ankylozující spondylitidy

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 37, 2023, číslo 1, vychází 4× ročně

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

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, 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 Křiška, DrSc., Bratislava, 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, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, 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:

Klára Černošková
cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@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 Českoslovaca

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

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

Současné trendy ve farmakoterapii erektilní dysfunkce

David Čapka

Urologická klinika 3. LF UK v Praze a FNKV, Praha

Andrologická klinika, Praha

Erekce penisu je komplexní fyziologický proces, který zahrnuje integraci nervových a cévních pochodů spolu s adekvátním endokrinním prostředím. Erektlní dysfunkce může ovlivnit psychosociální zdraví a mít významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich partnera. Článek pojednává o přehledu medikamentózní perorální, intrauretrální a lokální léčby. Přesun k opravdu účinné léčbě přinesla až farmakoterapie konce minulého století – tedy inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5-i). Přizpůsobená léčebná strategie závisí na invazivitě, účinnosti, bezpečnosti a ceně a také na preferencích pacienta. Léčbou můžeme dosáhnout uspokojivého efektu, a tedy i spokojeného sexuálního života pacienta ve více než 95 % případů. Farmakoterapie poruch erekce by se měla řídit doporučenými postupy, které jsou k dispozici na stránkách Evropské urologické asociace (EAU).

Klíčová slova: erekce, erektilní dysfunkce, farmakoterapie.

Current trends in pharmacotherapy of erectile dysfunction

Penile erection is a complex physiological process that involves the integration of neural and vascular processes along with an adequate endocrine environment. Erectile dysfunction can affect psychosocial health and have a significant impact on the quality of life of patients and their partner. The article discusses an overview of medication-induced oral, intraurethral and topical treatments. The shift to really effective treatment was brought about by the pharmacotherapy of the end of the last century – i.e. PDE5-i. The adapted treatment strategy depends on invasiveness, efficacy, safety and price as well as on the patient's preferences. With treatment we can achieve a satisfactory effect and thus a satisfied sex life of the patient in more than 95 % of cases. Pharmacotherapy of erectile dysfunction should follow the recommended procedures available on the EAU website.

Key words: erection, erectile dysfunction, pharmacotherapy.

Úvod

Erekce penisu je komplexní fyziologický proces, který zahrnuje integraci nervových a cévních pochodů spolu s adekvátní endokrinní stimulací. Zahrnuje dilataci tepen, relaxaci trabekulárního hladkého svalstva a aktivaci korporálního venookluzivního mechanismu topořivých těles penisu (1). Díky intenzivnímu výzkumu, který přinesl nové účinné a dostatečně bezpečné léčivé přípravky, lze často dosáhnout takřka dokonalé erekce, takže uspokojivého sexuálního života muže

(a celého páru) lze dosáhnout ve více než 95 % případů. Erektlní dysfunkce (ED) může ovlivnit psychosociální zdraví a mít významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich partnerů/partnerek. Ve Spojených státech amerických (USA) je postiženo ED více než 10 milionů mužů. Celosvětově je postiženo ED více než 100 milionů mužů a očekává se, že toto číslo vzroste na 300 milionů do roku 2025 (2). ED je běžně klasifikována do tří skupin podle etiologie: organická, psychogenní a smíšená ED. Tato klasifikace by se však neměla používat

striktně, protože většina případů je ve skutečnosti smíšené etiologie. Bylo proto navrženo používat termíny „primárně organická“ nebo „primárně psychogenní“.

Možnosti léčby

Na základě aktuálně dostupných důkazů a konsenzu doporučených postupů v roce 2023 EAU byl představen nový komplexní terapeutický a rozhodovací algoritmus pro léčbu ED, který bere v úvahu úroveň invazivity každé terapie a její účinnost. ED lze zpravidla

úspěšně léčit současnými možnostmi léčby, nelze ji však vyléčit (3). Jedinými výjimkami jsou psychogenní ED, posttraumatická arteriogení ED u mladých pacientů a hormonální příčiny (4). Mezi primárně organické příčiny patří také stavy po traumatech a operacích v malé pánvi jako např. stav po radikální prostatektomii (RAPE) (5). Většina mužů s ED není léčena terapeutickými možnostmi specifickými pro konkrétní příčinu. To vede k přizpůsobené léčebné strategii, která závisí na invazivitě, účinnosti, bezpečnosti a ceně a také na preferencích pacienta (6). Farmakoterapie poruch erekce by se měla řídit doporučenými postupy, které jsou k dispozici na stránkách EAU (www.uroweb.org).

Farmakoterapie perorální

Evropskou lékovou agenturou (EMA) byly schváleny čtyři silné selektivní PDE5-i pro léčbu ED (7). Účinná látka katalyzuje hydrolýzu druhého posla cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) v kavernózní tkáni topořivých těles penisu a účastní se intracelulárních signálních drah kavernózního hladkého svalstva. Akumulace cGMP uvádí do pohybu kaskádu dějů na intracelulární úrovni, která indukuje ztrátu kontraktálního tonusu cév penisu snížením intracelulární koncentrace vápenatých iontů Ca^{2+} . Oxid dusnatý (NO) má zásadní roli při podpoře tvorby cGMP a dalších cest vedoucích k relaxaci hladkého svalstva těla a erekci penisu. To je spojeno se zvýšeným arteriálním průtokem krve, což nakonec vede ke kompresi subtunického venózního plexu s následnou erekcí. Protože nejsou iniciátory erekce, PDE5-i vyžadují sexuální stimulaci k navození erekce. Účinnost je definována jako erekce s rigiditou, která je dostatečná pro uspokojivý pohlavní styk (8, 9).

Nástup inhibitorů PDE5-i (sildenafil, 1998) do léčby ED byl revolučním průlomem v léčbě, došlo ke zvýšení povědomí o poruchách erekce jak u laiků, tak ve vědeckých a lékařských kruzích. Léčba pomocí inhibitorů PDE5-i je účinná (obecně se udává efekt léčby u 80–85 % mužů s ED). Při dodržení bezpečnostních zásad je to léčba bez zvýšeného počtu závažných nežádoucích účinků, kromě současného podávání nitrátů či zdrojů oxidu dusnatého nemají inhibitory PDE5-i zásadní riziko lékových interakcí a mohou být indi-

kovány v léčbě u polymorbidních pacientů. Muži a jejich partnerky si přejí vysoký léčebný účinek, co největší tvrdost penisu, co nejjednodušší podávání a minimum nežádoucích účinků léků, velká část trvá na co nejrychlejšímu účinku léků. Existují ale i onemocnění, u kterých je vliv této léčby nedostatečný a pacient může být považován za tzv. non-respondéra léčby. Někteří muži, zejména se závažnými přidruženými onemocněními nebo s malou odpovědí na monoterapii, vyžadují další, někdy již invazivní léčbu. Nové možnosti léčby se specifickými farmakokinetickými a farmakodynamickými parametry prokazují klinicky významné výhody, zvláště pokud jde o načasování podání, bezpečnost a snášenlivost, a tím pomáhají obnovit nejen erektilní funkci, ale také normalizovat sexuální život a zvyklosti páru. Perorálně podávané inhibitory PDE5-i vyžadují rozdílný čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace. Volba konkrétního přípravku závisí na četnosti pohlavního styku a osobní zkušenosti pacienta. Pacient musí být informován o délce působení léčiva, potenciálních nevýhodách a způsobu užívání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: bolest hlavy, zarudnutí obličeje, dyspepsie, kongesce nosní sliznice, závrať, abnormální vidění, bolesti zad nebo šíje a myalgie.

Sildenafil

Sildenafil byl uveden na trh v roce 1998 a byl prvním PDE5-i dostupným na trhu. Podává se v dávkách 25, 50 a 100 mg a je účinný 30–60 minut po podání. Jeho účinnost je snížena po těžkém, tučném jídle kvůli opožděné absorpci. Účinnost může být zachována až 12 hodin (10, 11). Po 24 týdnech ve studii závislosti odpovědi na dávce bylo u obecné populace s ED užívající 25, 50 a nebo 100 mg sildenafilu hlášeno zlepšení erekce o 56 %, 77 % a 84 % ve srovnání s 25 % mužů užívajících placebo. Významně zlepšil skóre pacientů v dotazníku sexuálního zdraví muže (IIEF; the international index of erectile function). Účinnost sildenafilu u téměř každé podskupiny pacientů s ED byla úspěšně prokázána bez ohledu na věk (12, 13).

Tadalafil

Tadalafil byl licencován pro léčbu ED v únoru 2003 a je účinný od 30 minut po

podání, s maximální účinností přibližně po 2 hodinách. Účinnost je zachována po dobu až 36 hodin a není ovlivněna jídlem. Obvykle se tadalafil podává v dávkách podle potřeby 10 a 20 mg nebo v denní dávce 5 mg jako nízkodávkový. Doporučená počáteční dávka na vyžádání je 10 mg a měla by být upravena podle odpovědi pacienta a výskytu možných nežádoucích účinků. V premarketingových studiích bylo po 12 týdnech léčby ve studii závislosti odpovědi na dávce hlášeno zlepšení erekce u 67 % a 81 % mužů s ED užívajících 10 a 20 mg tadalafilu, ve srovnání s 35 % mužů s placebem v kontrolní skupině (14, 15). Účinnost tadalafilu byla potvrzena v postmarketingových studiích a téměř u každé podskupiny pacientů s ED. Také podskupin včetně pacientů léčených pro diabetes mellitus. Bylo také prokázáno, že tadalafil má krátkodobý klinický přínos pro ejakulační a orgastické funkce u pacientů s ED (16, 17). Nízkodávkový tadalafil v dávce 5 mg byl také schválen a licencován jako monoterapie u mužů se symptomy dolních močových cest (LUTS; lower urinary tract symptoms) souvisejícími s benigní hyperplazií prostaty (BPH; benign prostatic hyperplasia), a to díky své schopnosti významně zlepšit močové symptomy. Proto lze jeho použití zvážit u pacientů s ED, kteří si rovněž stěžují na souběžné LUTS a chtějí mít prospěch z jediné terapie (18).

Vardenafil

Vardenafil se stal komerčně dostupným v březnu 2003 a je účinný od 30 minut po podání, přičemž jeden ze tří pacientů dosáhl uspokojivé erekce do 15 minut po požití. Jeho účinek snižuje těžké, tučné jídlo (19). Pro léčbu ED na vyžádání byly schváleny dávky 5, 10 a 20 mg. Doporučená počáteční dávka je 10 mg a měla by být upravena podle odpovědi pacienta a výskytu možných nežádoucích účinků. Na trhu v České republice (ČR) je jediný obchodovaný přípravek obsahující 20 mg v jedné potahované tabletě, kterou nelze dělit. Po 12 týdnech ve studii závislosti odpovědi na dávce bylo hlášeno zlepšení erekce u 66 %, 76 % a 80 % mužů s ED užívajících 5, 10 a 20 mg vardenafilu, v tomto pořadí, ve srovnání s 30 % mužů užívajících placebo. Vardenafil významně zlepšil skóre pacientů v dotazníku IIEF a spokojenost s léčbou. Účinnost byla potvrzena v postmarketingových studiích (20, 21).

Avanafil

Avanafil je vysoce selektivní PDE5-i, který se stal komerčně dostupným v roce 2013. Má ve srovnání s jinými subtypy fosfodiesterázy (PDE) vysoký poměr inhibice fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), což v ideálním případě umožňuje použití léku na ED při minimalizaci možných nežádoucích účinků. Pro léčbu ED na vyžádání byly schváleny dávky 50, 100 a 200 mg. Doporučená počáteční dávka je 100 mg užívaná podle potřeby 15–30 minut před sexuální aktivitou a dávka může být upravena podle účinnosti a snášenlivosti. V obecné populaci s ED bylo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 %, 58 % a 59 % ve skupinách 50, 100 a 200 mg, v tomto pořadí, ve srovnání s 28 % u placebo (22, 23). Nežádoucí účinky jsou obecně mírné povahy. Párová metaanalytická data z dostupných studií naznačují, že avanafil významně zlepšil skóre pacientů v IIEF se zřejmým vztahem mezi dávkou a odezvou. Podání s jídlem může oddálit nástup účinku ve srovnání s podáním nalačno, ale avanafil lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Účinnost avanafilu u mnoha skupin pacientů s ED, taktéž podskupin včetně pacientů léčených pro diabetes mellitus, byla úspěšně prokázána. Nedávná metaanalýza potvrdila, že avanafil má srovnatelnou účinnost se sildenafilem, vardenafillem a tadalafillem (24). Zároveň ale není jeho užívání v takové míře spojováno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je tomu u zástupců první generace PDE5-i.

Výběr mezi různými PDE5-i

Na trhu dostupné léčivé přípravky s obsahem PDE5-i se vzájemně významně liší v **době nástupu a trvání účinku**. Pacienta je nutné poučit o době nástupu účinku léku a možném selhání při předčasné snaze o pohlavní styk. Sildenafil a vardenafil mají výrobcem udávanou a klinicky ověřenou dobu účinku 4 až 5 hodin, avanafil až 12 hodin, zatímco tadalafil až 36 hodin. Účinek se také může rozvíjet postupně. Rolí zdravotníků je rovněž poučit pacienta o skutečnosti, že pokud nedojde k dokonalé erekci po prvním podání léku, není racionální léčbu předčasně ukončit a označit ji za neúčinnou. Zodpovědně lze hodnotit účinnost inhibitorů PDE5-i teprve po 5 aplikacích. **Frekvence užívání** se doporučuje maximálně

Tab. 1. Souhrn klíčových farmakokinetických údajů čtyř PDE5-i *

Parametr	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
C_{max}	560 µg/l	378 µg/l	18,7 µg/l	5,2 µg/l
T_{max}	0,8–1 hodina	2 hodiny	0,9 hodiny	0,5–0,75 hodiny

C_{max} = maximální koncentrace; T_{max} = čas do dosažení maximální plazmatické koncentrace

Tab. 2. Časté nežádoucí účinky čtyř PDE5-i *

Nežádoucí účinky	Sildenafil 100 mg	Tadalafil 20 mg	Vardenafil 20 mg	Avanafil 200 mg
Bolest hlavy	12,8 %	14,5 %	16 %	9,3 %
Zarudnutí obličeje	10,4 %	4,1 %	12 %	3,7 %
Dyspepsie	4,6 %	12,3 %	4 %	Vzácné
Nosní kongesce	1,1 %	4,3 %	10 %	1,9 %
Vertigo	1,2 %	2,3 %	2 %	0,6 %
Bolesti zad	Neuvádí se	6,5 %	Neuvádí se	2 %

*Převzato z prohlášení EMA o vlastnostech produktu

jednou za 24 hodin. Zásadní pro dokonalou léčbu je titrace maximální tolerované a doporučené dávky. Doporučuje se vždy 4–5 pokusů s užitím maximální tolerované dávky, která by neměla překročit maximální doporučenou dávku, eventuálně **předepsání jiného inhibitoru PDE5-i** opět se čtyřmi pokusy s maximální dávkou. Výrazné procento tzv. non-respondérů se po důkladném poučení vrací do skupiny těch, kteří ze zahájené léčby mají užitek (25, 26).

Bezpečnost užívání PDE5-i

Současná doporučení EAU pro diagnostiku a léčbu mužů s ED byla upravena z dřívějších publikovaných doporučení z konferencí Princeton Consensus o sexuální dysfunkci a kardiálním riziku (27). Konference Princeton Consensus je věnována optimalizaci sexuálních funkcí a zachování kardiovaskulárního zdraví. V souladu s tím lze pacienty s ED rozdělit do tří kategorií kardiovaskulárního rizika, které lze použít jako základ pro léčebný algoritmus pro zahájení nebo obnovení sexuální aktivity. Je také možné, aby lékař odhadl riziko sexuální aktivity u většiny pacientů z jejich úrovně tolerance zátěže, kterou lze určit při odběru pacientovy anamnézy (28). Vysoce riziková pacienta mají srdeční stav, který je dostatečně závažný i pro sexuální aktivitu, aby nesl významné riziko. Většina vysoce rizikových pacientů má středně těžké až těžké symptomatické srdeční onemocnění. Vysoce riziková jedinci by měli být odesláni k vyšetření srdce a léčbě. Sexuální aktivita by měla být zastavena, dokud se pacientova srdeční situace nestabilizuje léčbou nebo dokud kardiolog nebo internista nerozhodne, že je bezpečné

vrátit se k sexuální aktivitě. Výsledky klinických studií pro všechny čtyři výše uvedené PDE5-i a postmarketingové údaje o sildenafilu, tadalafilu a vardenafilu neprokázaly žádné zvýšení výskytu infarktu myokardu u pacientů užívajících PDE5-i v rámci otevřených studií ani ve srovnání s očekávaným výskytem ve věkem shodné mužské populaci. Žádný z PDE5-i nemá nepříznivý vliv na celkovou dobu zátěže nebo dobu do ischemie během zátěžového testování u mužů se stabilní anginou pectoris. Pravidelné každodenní užívání nebo užívání na vyžádání je dobře tolerováno s podobným bezpečnostním profilem (7). Absolutní kontraindikací PDE5-i je použití jakékoli formy organického nitrátu (např. glycerol-trinitrát, isosorbidmononitrátu a isosorbiddinitrátu). Taktéž donorů NO, jako jiných nitrátových přípravků používaných k léčbě anginy pectoris, stejně jako amylnitritu jako např. „poppers“ (chemické látky využívající se jako afrodiziakum), které se příležitostně zneužívají. Vedou k akumulaci cGMP a nepředvídatelným poklesům krevního tlaku a symptomům hypotenze. Trvání interakce mezi organickými dusičnany a PDE5-i závisí na použitém PDE5-i a dusičnanech (28, 29).

Farmakoterapie intrauretrální

Alprostadil je syntetický analog prostaglandinu E1 (PGE1). Jeho mechanismus účinku spočívá ve vazbě na G proteiny vázané na PGE1 receptory na povrchu hladkého svalstva buněk, aktivaci cyklické adenosinmonofosfátové (cAMP) dráhy a tím navození relaxace hladkého svalstva cév a erekce. Na rozdíl od inhibitorů PDE5-i, které využívají NO dráhu, působení alprostadilu jako přímého agonisty

znamená, že může vyvolat erekci nezávislou na stimulu (30).

Vasoaktivní látka alprostadil může být podávána intrauretrálně topicky. Používá se ve formě krému (200 a 300 µg), který se vstřebává přes meatus uretry. Významné zlepšení ve srovnání s placebem bylo zaznamenáno u skóre v IIEF dotazníku u širokého spektra pacientů s mírnou až těžkou ED. Nežádoucí účinky zahrnují erytém penisu, pálení penisu a bolest, která obvykle odezní do 2 hodin po aplikaci. Systémové nežádoucí účinky jsou vzácné. V některých evropských zemích je dostupný topický alprostadil v dávce 300 µg. Nedávno publikovaná randomizovaná zkřížená klinická studie prokázala, že ve srovnání se standardním způsobem podávání (nanesení krému na špičku glans penis) může přímé podání do uretry zvýšit účinnost a důvěru mezi pacienty, aniž by došlo ke zvýšení nežádoucích účinků (31). Míra účinnosti je významně nižší než u intrakavernózní farmakoterapie s adherencí k dlouhodobé léčbě. Intrauretrální farmakoterapie poskytuje alternativu k intrakavernózním injekcím u pacientů, kteří preferují méně invazivní, i když méně účinnou léčbu (32, 33). Od 23. 11. 2022 se preparát Vitaros přestal do ČR dovážet a bohužel neexistuje žádná jiná alternativa. Proto je tato metoda léčby v ČR nedostupná od 11/2022.

Farmakoterapie intrakavernózní

Alprostadil byl prvním a jediným lékem schváleným pro intrakavernózní léčbu ED. Intrakavernózní alprostadil je nejúčinnější jako monoterapie v dávce 5–40 µg. Erekce je dosaženo po 5–15 minutách po aplikaci s významnou heterogenitou mezi pacienty a trvá v závislosti na podané dávce. U ED vaskulogenní, psychogenní nebo smíšené etiologie je počáteční dávka 2,5 mikrogramů.

Druhá dávka má být 5 mikrogramů v případě částečné odpovědi a 7,5 mikrogramů, pokud nedošlo k žádné odezvě. Následné postupné zvyšování po 5–10ti mikrogramech má pokračovat, dokud nebude dosažena optimální dávka. Nedostaví-li se po podané dávce žádná odpověď, lze podat další vyšší dávku až po 1 hodině. Při dosažení odpovědi je třeba před další dávkou dodržet alespoň jednodenní odstup. Přípravek se obvykle doporučuje aplikovat maximálně 3× týdně, přičemž interval mezi injekcemi má být minimálně 24 hodin. Doporučuje se, aby podávaná dávka vyvolala erekci, jejíž trvání nepřesáhne jednu hodinu. Pokud erekce přetrvává déle, má být dávka snížena. Většina pacientů dosahuje uspokojivé odpovědi při dávkách v rozmezí 5 až 20 mikrogramů. Aby se pacienti naučili injekční technice, je doporučeno nacvičení aplikace v ordinaci lékaře. Muži s omezenou manuální zručností mohou tuto techniku naučit své partnerky. Použití autoinjektoru, které se vyhýbá pohledu na jehlu, může být užitečné k vyřešení strachu z vpichu do penisu a zjednodušuje techniku (34, 30).

Míra účinnosti intrakavernózního alprostadilu je udávána v mužské populaci s ED více jak 70 %, stejně jako v podskupinách pacientů (např. muži s diabetem), s uváděnou velkou mírou spokojenosti. Stejně tak i u jejich partnerů (35). Mezi komplikace intrakavernózního alprostadilu patří bolest penisu (50 % pacientů udávalo bolest pouze po 11 % z celkových injekcí), nadměrně prodloužená nežádoucí erekce – erekce trvající déle než 1 hodinu (5 %), priapismus – erekce trvající déle než 4 hodiny (1 %) a fibróza (2 %). Bolest obvykle po delším používání sama odezní a lze ji zmírnit přidáním hydrogenuhličitanu sodného nebo lokálního anestetika k léčivé látce do injekce (36, 37). Kavernózní fibróza (z malého hematomu) obvykle odezní během několika

měsíců po dočasném přerušení injekčních aplikací. Systémové nežádoucí účinky nejsou časté. Nejčastější je mírná hypotenze, zvláště při použití vyšších dávek. Podání je kontraindikováno u mužů s anamnézou přecitlivělosti na alprostadil, muži s rizikem priapismu a muži s poruchami krvácivosti. Navzdory těmto příznivým údajům byla u intrakavernózní farmakoterapie hlášena míra předčasného ukončení léčby 41–68 %, přičemž ve většině případů dochází k předčasnému ukončení užívání léčivého přípravku během prvních 2–3 měsíců. Ve srovnávací studii měla monoterapie alprostadilem nejnižší míru přerušení (27,5 %) ve srovnání s celkovými kombinacemi léků (37,6 %) (37).

Závěr

Erektivní dysfunkce patří mezi poruchy, které významně poznamenávají kvalitu pacientova života. Přesun k opravdu účinné léčbě přinesla až farmakoterapie konce minulého století – tedy PDE5-i. Porozuměním patofyziologii se můžeme pokusit ovlivnit erektilní dysfunkci, třeba i kombinovanou terapií. Můžeme dosáhnout uspokojivého účinku, a tedy i naplněného sexuálního života pacienta ve více než 95 % případů. Primárním cílem takové léčby zůstává nejen poruchu erekce řešit pomocí dostupných moderních postupů, ale rozpoznat možná rizika kardiovaskulárních či metabolických onemocnění a ve spolupráci s ostatními specialisty řešit problematiku erektilní dysfunkce komplexně.

Další sledování pacienta je důležité pro posouzení účinnosti a bezpečnosti poskytované léčby. Je také nezbytné posoudit spokojenost pacienta, protože úspěšná léčba ED přesahuje nad rámec účinnosti a bezpečnost. Lékaři si musí být vědomi toho, že neexistuje jediná léčba, která by vyhovovala všem pacientům nebo všem situacím.

LITERATURA

1. Gratzke C, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med. 2010;7:445.
2. Feldman HA, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151:54.
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. Isidori AM, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. Eur Urol. 2014;65:99.
5. Broul M, et al. Hodnocení erektilní dysfunkce po robo-

6. Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med. 2010;7:3572.
7. Yuan J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2013;63:902.
8. Hatzimouratidis K, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex

Med. 2016;13:465.

9. Lue TF. Erectile dysfunction. N Engl J Med. 2000;342:1802.
10. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338:1397.
11. Moncada I, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol. 2004;46:357.
12. Goldstein I, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol. 2002;167:1197.
13. Goldstein I, et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med. 2016;13:852.

14. Curran M, et al. Tadalafil. *Drugs*. 2003;63:2203.
15. Bella AJ, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Curr Urol Rep*. 2003;4:472.
16. Zhou Z, et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sexual medicine*. 2019;7:282.
17. Paduch DA, et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. *BJU Int*. 2013;111:334.
18. Gacci M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2016;70:124.
19. Keating GM, et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*. 2003;63:2673.
20. Capogrosso P, et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting – looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:339.
21. Chung E, et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1341.
22. Wang R, et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med*. 2012;9:2122.
23. Goldstein I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2012;9:1122.
24. Corona G, et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2 generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15:237.
25. Zámečník L. Moderní léčba poruch erekce – co víme po dvaceti letech. *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře*. 2018;10(1):24-27. ISSN 1803-7542.
26. Bittner L. Manažerský dokonalá erekce. *Acta Medicinæ*. 2016;5(11):70. ISSN 1805-398X.
27. Nehra A, et al. Doporučení Princeton III Consensus pro léčbu erektilní dysfunkce a kardiovaskulárních onemocnění. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:766.
28. Vlachopoulos C, a kol. Erektilní dysfunkce u kardiovaskulárního pacienta. *Eur Heart J*. 2013;34:2034.
29. Corona G, et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:799.
30. Porst H, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2013;10:130.
31. Cai T, et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. *Int J Impot Res*. 2019;31:119.
32. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol*. 2004;27:120.
33. Padma-Nathan H, et al. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. *Urology*. 2006;68:386.
34. Shabsigh R, et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. *Urology*. 2000;55:109.
35. Eardley I, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010;7:524.
36. Moriel EZ, et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol*. 1993;149:1299.
37. Duncan C, et al. Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. *World J Urol*. 2019;37:1007.

Čo je nové vo farmakoterapii benígnej hyperplázie prostaty

Jozef Marenčák

Bratislava

Benígna hyperplázia prostaty a následné symptómy dolných močových ciest sú závažným zdravotným problémom, ktorý postihuje milióny mužov. Existuje mnoho nezodpovedaných otázok vrátane úlohy zápalu, metabolickej dysfunkcie, obezity a environmentálnych faktorov v etiológii, ako aj úlohy terapeutických algoritmov pri prevencii a progresii ochorenia. V článku podávame prehľad súčasnej a aj novej farmakoterapie benígnej hyperplázie prostaty. Budúce liečebné snahy môžu využiť personalizovanejšie stratégie manažmentu tohto nezhubného ochorenia s významným negatívnym dopadom na kvalitu života starších mužov.

Kľúčové slová: benígna hyperplázia prostaty, farmakoterapia, monoterapia, kombinovaná liečba, nové liečivá.

What is new in the pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia

Benign prostatic hyperplasia and ensuing lower urinary tract symptoms is a significant health issue affecting millions of men. Many unanswered questions exist including the role of inflammation, metabolic dysfunction, obesity, and environmental factors in etiology, as well as of therapeutic algorithms in both the prevention and progression of disease. The article provides an overview of current and new pharmacotherapy of benign prostatic hyperplasia. Future treatment efforts may utilize more personalized management strategies for this benign disease with a significant negative impact on the quality of life of older men.

Key words: benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy, monotherapy, combined treatment, new drugs.

Úvod

Benígna hyperplázia prostaty (BHP) je nezhubné zväčšenie prostaty. Ide o časté, pomaly progredujúce ochorenie, ktoré postihuje starších mužov s prevalenciou približne 40–50 % u päťdesiatnikov a až 80 % výskytom u osemdesiatročných jedincov (1). BHP je histologickým základom pre diagnózu benígne zväčšenie prostaty (BPE – benign prostatic enlargement), ktorá môže viesť k obštrukcii krčka močového mechúra (BOO – bladder outlet obstruction) a k príznakom dolných močových ciest (LUTS – lower urinary tract symptoms) (tabuľka 1) (1). LUTS nie sú len dôsledkom obštrukcie (BPO – benign prostatic obstruction), ale častokrát aj sprievodnej dysfunkcie močového mechúra – pri nadmernej/nedostatočnej

aktivite detruzora (OAB – overactive bladder/ UAB – underactive bladder) (obrázok 1) (1). Okrem toho sa na močových príznakoch môžu podieľať aj iné štrukturálne alebo funkčné abnormality, takže v príčinnej súvislosti sú aj mnohé ne-urologické stavy (napr. nočná polyúria a pod.) (obrázok 2) (2). V klinickom obraze pacienta s BHP bývajú prítomné aj príznaky komplikácií (IMC – infekcia močových ciest, bolesti v podbruší/bokoch, zvýšená teplota, hematuria, zlyhanie obličiek a iné). Farmakoterapia je základom konzervatívnej liečby BHP už viac ako 30 rokov a aktuálne je najčastejšou liečebnou modalitou u mužov s LUTS/BHP. Medikamentózna liečba BHP je viac-menej symptomatická, ale v niektorých prípadoch dokáže priaznivo ovplyvniť progre-

siu ochorenia alebo neinvazívne riešiť komplikácie (napr. akútnu retenciu moču).

Základná diagnostika, rizikové faktory klinickej progresie a diferenciálna diagnostika BHP

Medzi základné vyšetrenia u mužov s BHP patrí **1. podrobná anamnéza** vrátane využitia dotazníkov – tzv. IPSS (International prostate symptom score) (obrázok 3) (1), a mikčného denníka (dáva jasný prehľad nielen o frekvencii mikcií cez deň a v noci a o vymočených objemoch moču, ale súčasne informuje lekára aj o pitnom režime pacienta); **2. fyzikálne vyšetrenie** zahŕňajúce digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) na zhodnotenie veľkosti/konzistencie prostatickej žľazy a prípadné vy-

Tab. 1. Súčasná terminológia súvisiaca s benígnou hyperpláziou prostaty (1)

Termín	Opis	Definícia
LUTS*	príznaky dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms)	nešpecifický termín pre príznaky, ktoré môžu byť v súvisi s dysfunkciou dolných močových ciest; rozoznávajú sa tieto skupiny symptómov: uskladňovacie*, vyprázdňovacie** a postmikčné***
BHP	benígna hyperplázia prostaty (benign hyperplasia of prostate)	histologický základ pre diagnózu BPE, ktorá môže viesť k BOO, ktorého dôsledkom sú LUTS
BOO	obštrukcia krčka močového mechúra (bladder outflow/outlet obstruction)	urodynamicky dokázaná obštrukcia pasáže moču
BPE	benígne zväčšenie prostaty (benign prostatic enlargement)	klinický nález zväčšenej prostaty v dôsledku predpokladanej BHP
BPO	benígna prostatická obštrukcia (benign prostatic obstruction)	BOO v dôsledku BHP/BPE
OAB	hyperaktívny močový mechúr (overactive bladder)	syndróm urgencie (nutkania na močenie), s alebo bez urgentnej inkontinencie moču, bežne spojený s častým močením cez deň (polakizúriou ≥ 8 -krát) a s močením v noci (noktúriou ≥ 1 -krát); ak sa nevyskytujú iné faktory, ktoré tieto symptómy môžu spôsobiť (napr. IMC, nádory, cystolitiáza)
UAB	hypoaktívny močový mechúr (underactive bladder)	nedostatočná aktivita detruzora (DU – detrusor underactivity) počas vyprázdňovania močového mechúra

*LUTS sú všeobecne nešpecifické, prekrývajúce sa, väčšinou multifaktoriálnej etiológie, môžu vychádzať z močového mechúra, prostaty, močovej rúry, z panvového dna, centrálneho alebo periférneho nervového systému, močovodov, čreva a pod.

*symptómy uskladňovania moču sa vyskytujú počas plnenia močového mechúra a patria sem: zmenené pocity močového mechúra, zvýšená denná frekvencia močenia, noktúria (≥ 1 mikcia v noci), urgencia, urgentná inkontinencia moču

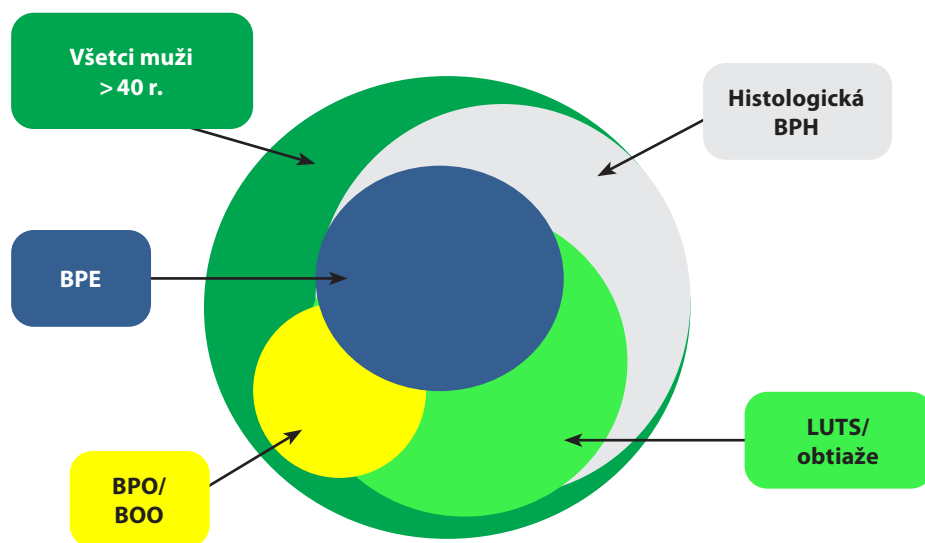
**symptómy vyprázdňovania moču sa vyskytujú počas mikcie a patria sem: slabý prúd moču, vejárovité („roztrieštené“) močenie, prerušovaný prúd moču, oneskorený štart močenia, tlačenie počas močenia, terminálny „dribling“ moču

***postmikčné symptómy môžu byť prítomné po vymočení sa a zahŕňajú: pocit neúplného vyprázdnenia močového mechúra, postmikčné odkvapkavanie moču
IMC – infekcia močových ciest

lúčenie karcinómu prostaty (KP) a základné neurologické vyšetrenie; **3. stanovenie sérovej hodnoty PSA** (prostatického špecifického antigénu) na vylúčenie KP a kreatinínu (na zhodnotenie funkcie obličiek); **4. vyšetrenie moču** (na vylúčenie IMC, karcinómu močového mechúra a pod.); **5. uroflowmetria** – stanovenie „sily“ prúdu moču pri mikcii (Q_{max}); **6. zhodnotenie postmikčného reziduálneho moču** (PVR – post void residual), najčastejšie ultrasonograficky – väčší (> 200 ml) objem PVR signalizuje dysfunkciu močového mechúra a menej priaznivý efekt následnej liečby (1, 3, 4).

Dotazník IPSS, ktorý zahŕňa aj hodnotenie kvality života (QoL – quality of life), je dôležitý nielen na úvodné posúdenie závažnosti príznakov, ale aj na stanovenie efektivity liečby BHP. Zlepšenie o tri a viac bodov sa všeobecne považuje za klinicky významný parameter účinnosti aplikovanej terapie (1, 3, 4).

BHP je progresívne ochorenie, čo sa prejavuje klinicky (zhoršenie príznakov/kvality života a prúdu moču, zväčšenie objemu prostaty) a výskytom komplikácií (retencia moču, potreba chirurgického riešenia BHP, recidivujúce IMC, konkrementy močového mechúra, inkontinencia moču, renálna insuficiencia, dysfunkcia mechúra atď.). V predošlých štúdiách boli kvantifikované aj niektoré rizikové faktory pre progresiu LUTS/ BHP, napr. objem prostaty ≥ 30 –40 ml a PSA v sére $\geq 1,4/1,6$ ng/ml; vyšší

Obr. 1. Podoby a zložitosť vzťahov histologickej benígnej hyperplázie prostaty a následných anatomických/funkčných stavov a z toho vyplývajúcej možnej klinickej symptomatológie (2)

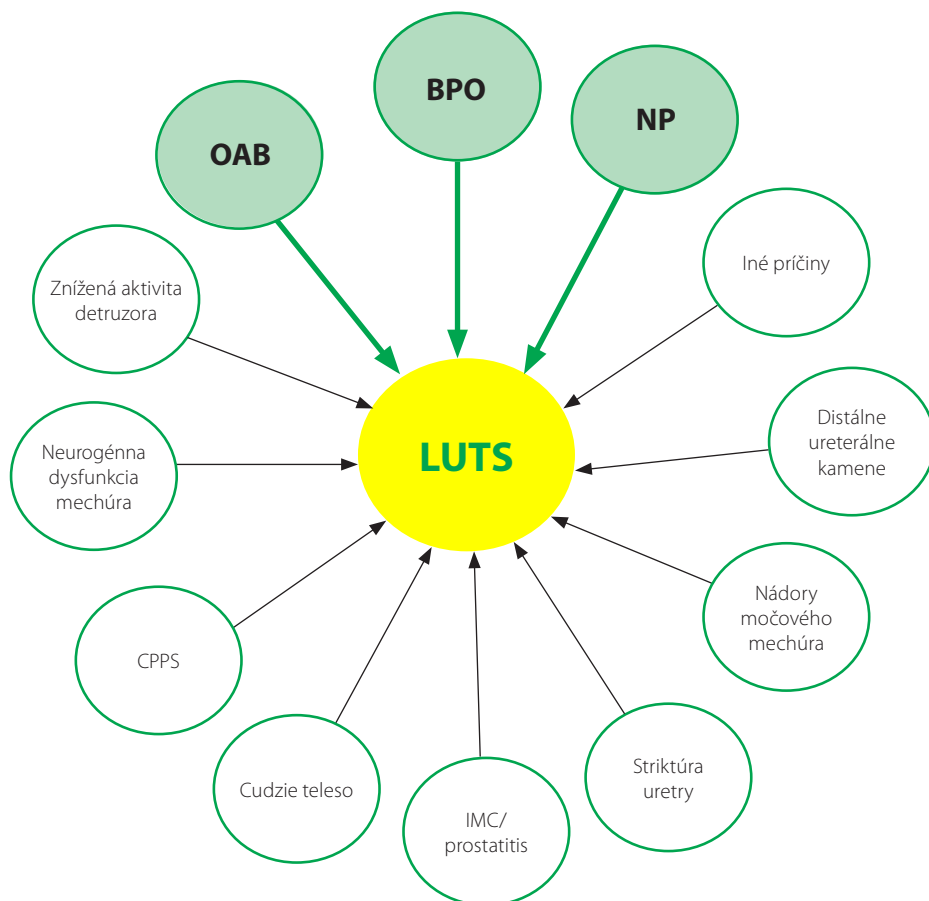
*Vývoj LUTS je multifaktorový proces: nie všetci muži s histologickou BPH/BPE musia mať BPO a klinické príznaky. U starších mužov (> 65 rokov) s BPH bola nadmerná aktivita detruzora (DO – detrusor overactivity) preukázaná u 60 %, BPO len u 30–40 % a znížená aktivita detruzora (DUA – detrusor underactivity) u 11–40 %; príznaky hyperaktívneho močového mechúra (OAB – overactive bladder) boli prítomné u 75 % starších pacientov s LUTS/ BPH, pričom temer u polovice z nich bol OAB nedostatočne diagnostikovaný, a teda aj neadekvátne liečený; zatiaľ neexistuje žiadna spoľahlivá farmakoterapia hypoaktívneho močového mechúra (UAB – underactive bladder).

BPH – benígna prostatická hyperplázia, BPE – benign prostatic enlargement (benígne zväčšenie prostaty), BPO – benign prostatic obstruction (benígna prostatická obštrukcia), BOO – bladder outlet obstruction (obštrukcia krčka močového mechúra), LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest)*

vek (> 62 rokov); znížená Q_{max} (< 10 ml/s); vyšší objem PVR (> 40 ml); závažnejšie LUTS (IPSS > 17 bodov); prípadne zhoršenie IPSS o ≥ 4 body nad počiatočnú hodnotu; ďalej výskyt akútnej retencie moču (AUR – acute urinary retention), inkontinencie moču, obličkovej

nedostatočnosti, recidivujúcej IMC (1, 2, 3, 4, 5). Na základe rizikových faktorov boli vypracované nové multivariabilné prediktívne modely, ktoré vyjadrujú nielen možnosť progresie, ale súčasne predpovedajú (aj graficky) pravdepodobnosť efektivity farmakoterapie BHP, a to až

Obr. 2. Multifaktorová etiológia príznakov dolných močových ciest (1)



LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest)

BPO – benigná prostatická obštrukcia (potvrdená urodynamicky a histologicky)

OAB – overactive bladder (hyperaktívny močový mechúr)

NP – nočná polyúria (u zdravých jedincov vo veku 20–35 rokov tvorí nočná diuréza okolo 4–14 % z celkového 24-hodinového moču a ako NP sa označuje diuréza > 20 % z celkového 24-hodinového množstva moču; u starších ľudí ide o NP vtedy, ak objem vymočeného moču je > 33 % z ich celkovej 24-hodinovej diurézy)

IMC – infekcie močových ciest

CPPS – chronic pelvic pain syndrome (syndróm chronickej panvovej bolesti)

na obdobie 48 mesiacov. Aj keď sú dostupné na internete (www.bphptool.com), zatiaľ neboli dostatočne vyhodnotené v klinickej praxi (6).

U pacientov s BHP je vždy dôležité a potrebné vylúčiť aj iné možné príčiny LUTS, ako sú KP, konkrementy/cudzie telesá v močovom systéme, striktúra močovej rúry, zápaly dolných močových ciest, karcinóm močového mechúra, neurogénny močový mechúr, nočná polyúria (obrázok 2) (1).

Konzervatívna liečba mužských LUTS pri BHP

Moderný prístup k prijímaniu rozhodnutí o individualizovanej liečbe BHP musí zvažovať závažnosť/typ LUTS a ich vplyv na QoL; prítomnosť/nepriťomnosť komplikácií a súbežných ochorení (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, metabolický syndróm, erek-

tilná dysfunkcia a pod.); riziko progresie BHP; preferencie očakávania dobre informovaného pacienta. Muži so strednými (IPSS 8–19) až závažnými (IPSS 20–35) príznakmi a pri vyššom skóre (4–6) zhodnocujúcim ich QoL potrebujú nejakú formu terapie BHP. Po odporúčanej základnej diagnostike sa môže iniciovať v súčasnosti akceptovaná medikamentózna terapia LUTS/BHP – buď ako monoterapia, alebo v kombináciách, pričom sa priebežne skúmajú a vyvíjajú ďalšie liečivá (1, 2, 3, 4, 7).

Mužov s miernymi symptómami (IPSS 1–7) je vhodné sledovať, teda nie liečiť medikamentózne ani chirurgicky. Súčasťou je pravidelné monitorovanie pacienta a rady týkajúce sa životného štýlu (zníženie príjmu tekutín v určitom čase s cieľom znížiť frekvenciu močenia, napr. pred spaním, odporúčaný denný príjem tekutín 1500 ml by sa nemal redukovať,

obmedzenie príjmu alkoholu a kofeínu, tréningovanie močového mechúra, optimalizácia podávania súbežnej medicíny – napr. diuretik, liečby obštipácie a pod.). Zmeny životosprávy je možné odporúčať mužom s LUTS pred alebo spolu s inou liečbou BHP (napr. farmakoterapiou) (1, 3).

Farmakologická monoterapia

Antagonisty alfa1 adrenoreceptorov (alfa1 blokátory – A1B)

A1B inhibujú účinok endogénne uvoľňovaného noradrenalínu na bunky hladkého svalstva v prostate a tým spôsobujú zníženie napätia (tonusu) v oblasti predstojnej žľazy a krčka močového mechúra. Dominantnú úlohu v tomto procese zohrávajú tzv. α_1A adrenoreceptory. Lokalizácia alfa adrenoreceptorov (nielen α_1A , ale aj α_1B a α_1D) mimo prostatického tkaniva (napr. v močovom mechúre, v mieche, centrálnom nervovom systéme (CNS), cievach) je zrejme zodpovedná za vznik nežiaducich účinkov A1B. Súčasný koncept uprednostňuje na bežné terapeutické použitie selektívne antagonisy α_1A adrenoreceptorov (tamsulosín, silodosín). Stále však zostáva nezodpovedaná otázka, či α_1A selektivita je jediným a hlavným faktorom determinujúcim dobrú tolerabilitu lieku, a preto sa predpokladajú aj iné mechanizmy účinku týchto liečiv (1, 2, 3).

Dostupné sú lieky **alfuzosín, doxazosín, silodosín, tamsulosín, terazosín, naftopidil** (používaný len v ázijských krajinách). A1B existujú v rôznych formuláciách a väčšinou s aplikáciou raz denne (tabuľka 2) (1, 8). Nepriamo, ale aj limitované priame porovnanie medzi jednotlivými A1B preukázali, že všetky vyššie spomenuté medikamenty majú pri vhodnom dávkovaní podobnú účinnosť. Klinické štúdie potvrdili, že A1B redukujú IPSS o 35–40 %, zvyšujú maximálny prietok moču (Q_{max}) o 20–25 %. 60–80 % pacientov priaznivo reaguje na liečbu, a to už po 4–14 dňoch (tabuľka 3) (9). Účinnosť A1B nezávisí od veľkosti prostaty. V dlhodobých štúdiách sa dokázalo, že táto skupina liekov neredukuje objem prostatickej žľazy a nepredchádza vzniku AUR – čiže časť pacientov bude musieť byť (skôr či neskôr) chirurgicky liečená pre BHP (1, 3, 10). A1B sú

Obr. 3. Medzinárodná stupnica prostatických príznakov (IPSS) (1)

	Vôbec nie	Asi v jednom z piatich prípadov	Menej ako v polovici prípadov	Asi polovici prípadov	Vo vyše ako polovici prípadov	Takmer vždy	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali po vymočení pocit nevyprázdneného mechúra?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov muselo močiť skôr ako o dve hodiny po predchádzajúcom vymočení?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov pozorovali, že ste močenie niekoľko krát prerušili a znovu začali?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov močenie len s ťažkosťami oddialili?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov mali slabý prúd moču?	0	1	2	3	4	5	
Ako často ste v priebehu posledných štyroch týždňov museli pred začatím močenia tlačiť?	0	1	2	3	4	5	
Koľkokrát v priebehu posledných štyroch týždňov ste museli v noci kvôli močeniu vstávať? (priemerne za noc)	Vôbec nie	Raz	Dva razy	Tri razy	Štyri razy	Päť krát a viac	
Hodnotenie kvality života podľa ťažkostí: Ako by ste sa cítili, keby ste mali mať v budúcnosti rovnaké ťažkosti s močením ako v súčasnosti?	Výborne	Dobre	Prevažne dobre	Striedavo	Prevažne zle	Zle	Neznesiteľne
	0	1	2	3	4	5	6

IPSS – International Prostate Symptom Score

Odpovediam na otázky sú priradené body od 0 do 5, klasifikácia mikčných príznakov: 1–7 (mierne príznaky), 8–19 (stredne závažné príznaky), 20–35 (závažné príznaky).

Kvalita života posúdená len jednou otázkou: odpovede sa pohybujú od „výborne“ po „neznesiteľne“ (alebo od 0 do 6), závažnejšie obťažovanie (3 až 6 pri otázke číslo 8 vyjadruje potrebu liečby).

Uskladňovacie príznaky (otázky 2, 4, 7) sú spojené s väčšou závažnosťou a diskomfortom pre pacienta v porovnaní so symptómami vyprázdňovania moču.Zníženie IPSS (otázky 1 až 7) o ≥ 3 body v priebehu liečby vyjadruje zmiernenie príznakov a bežne je spojené so zlepšením kvality života.

dlhodobo (minimálne 4 roky) efektívnejšie u mužov s objemovo menšími prostatami (< 40 ml). Odporúča sa kontinuálna, dlhodobá terapia A1B, pretože prerušenie aplikácie vedie k relapsu príznakov väčšinou už v priebehu prvých troch mesiacov po vysadení liečby. Intermitentné použitie A1B je možno akceptovateľné u pacientov so symptómami s kolísajúcou (fluktuujúcou) intenzitou. Údaje o efekte dlhšieho prerušenia úspešnej liečby A1B u mužov s LUTS/BHP však chýbajú (1, 3, 11). Najčastejšími (u 5–15 % liečených jedincov) vedľajšími účinkami A1B sú asténnia, závraty, ortostatická hypotenzia s vyšším rizikom pádov a s nimi spojených úrazov, abnormálna ejakulácia a pod. Vazodilatačné nežiaduce účinky sú výraznejšie pri doxazosíne a terazosíne. Pozorovalo sa, že pacienti s kardiovaskulárnymi sprievodnými ochoreniami a/alebo vazoaktívnou súbežnou medicínou sú vnímavejší na vazodilatačné efekty vyvolané A1B (1, 3, 5). V súvislosti s operáciou katarakty bol nedávno zaznamenaný tzv. IFIS (intraoperative floppy iris syndrome), a to hlavne v spojitosti s tamsulosínom, ale zvýšené riziko IFIS platí pre všetky A1B. Riziko je potrebné zvážiť pred chirurgickým riešením sivého zákalu na oftalmologickom oddelení (1, 3).

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti a štandardné dávky alfa1 blokátorov* určených na liečbu benígnej hyperplázie prostaty (1, 8)

Liek	t_{max} (hodiny)	$t_{1/2}$ (hodiny)	Odporúčaná denná dávka
Alfuzosín IR	1,5	4–6	3 × 2,5 mg
Alfuzosín SR	3	8	2 × 5 mg
Alfuzosín XL	9	11	1 × 10 mg
Doxazosín IR	2–3	20	1 × 2–8 mg
Doxazosín GITS	8–12	20	1 × 4–8 mg
Naftopidil**	$2,20 \pm 1,04$	$13,2 \pm 5,4$	25–75 mg/deň
Tamsulosín MR	6	10–13	1 × 0,4 mg
Tamsulosín OCAS	4–6	14–15	1 × 0,4 mg
Terazosín	1–2	8–14	1 × 5–10 mg
Silodosín	2,5	11–18	1 × 4–8 mg

*uvedené v abecednom poradí

**schválený v Japonsku v roku 2011, dostupný/predávaný iba v ázijských krajinách; predklinické štúdie ukázali trojnásobne vyššiu selektivitu pre α_{1D} adrenoreceptory v porovnaní s α_{1A} adrenoreceptormi, efektívnosť rovnaká v porovnaní s tamsulosínom pri mierne nižšom výskyte nežiaducich účinkov t_{max} – čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie liečiva, $t_{1/2}$ – polčas eliminácie liečiva, IR – immediate release (okamžité/bezprostredné uvoľnenie), SR – sustained release (predĺžené uvoľňovanie), GITS – gastrointestinal therapeutic system (gastrointestinálny liečebný systém), MR – modified release (upravené/modifikované uvoľňovanie), OCAS – oral controlled absorption system (orálny kontrolovaný absorpčný systém)

A1B sú liekmi prvej voľby u mužov s LUTS/BHP a sú vhodné pre jedincov so stredne závažnými a závažnými LUTS (1).

Inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

5-ARI (5-alpha reductase inhibitors) indukujú apoptózu v prostatických epiteliálnych bunkách znížením vplyvu androgénov inhibíciou enzýmu 5-alfa reduktázy, čo vedie k redukcii: objemu prostaty a hladiny cirkulujúceho PSA o 50 % po 6–12 mesiacoch liečby.

Zníženie objemu prostaty môže byť výraznejšie po dlhšie trvajúcej liečbe (1, 3).

Dostupné lieky sú **finasterid**, **dutasterid**. Klinické účinky v porovnaní s placebom sú viditeľné po 6–12 mesiacoch kontinuálnej terapie. Po dvoch až štyroch rokoch liečby 5-ARI redukujú LUTS (IPSS) o 15–30 %, objem prostaty o 18–28 % a zvyšujú Q_{max} o 1,5–2 ml/s u pacientov s BHP (1, 3, 5). Maximálny prospech bol zaznamenaný najskôr až po 3 (6) až 12 mesiacoch liečby u mužov s väčšími

Tab. 3. Metaanalýza viacerých randomizovaných klinických štúdií farmakoterapie príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty s hodnotením efektivity a vplyvu na možnú progresiu ochorenia (9)

Liečba	Rýchlosť nástupu účinku	LUTS (IPSS)	Uroflowmetria (Q max.)	Veľkosť prostaty	PVR	Progresia ochorenia
A1B	dni	++ (-31 % až 48,2 %)	++ (+1,4 až +3,2 ml/s)	-	-/+ (-17 % až -39 %)	+++ (symptómy)
5-ARI	mesiace	+ (-13 % až -38,6 %)	++ (+1,4 až +2,2 ml/s)	+ až ++ (-15 % až -28 %)	-	+++ (retencia)
AMR Agonisty beta3 receptorov (mirabegron)	dni/týždne dni	++ (uskladňovacie príznaky) (-35,3 % až -54 %)	-	-	+ (0 až +49 ml)	?
I-PDE5 (tadalafil)	dni	++ (-17 % až -37 %)	-/+	-	-/+ (+9 až -19 ml)	?
A1B + 5-ARI	dni	++ (-38 % až -49,7 %)	++ (+2,3 až +3,8 ml/s)	+ až ++ (-11,9 % až -27,3 %)	-/+	+++ (symptómy + retencia)
A1B + AMR/mirabegron	dni	++ (-31,8 % až -66,4 %)	++	-		?

- žiadny vplyv, + mierny vplyv, ++ stredný (stredne silný) vplyv, +++ významný vplyv, ++++ veľmi významný vplyv, ? nie je známe

- zníženie (minus), + zvýšenie (plus), LUTS – lower urinary tract symptoms (príznaky dolných močových ciest), IPSS – International prostate symptom score (Medzinárodná stupnica prostatických príznakov), Q_{max} – maximálny prúd moču stanovený uroflowmetricky, PVR – postvoid residual urine (postmikčný reziduálny moč), A1B – alfa1 blokátory (antagonisty alfa1 adrenoreceptorov), 5-ARI – 5-alpha reductase inhibitors (inhibítory 5-alfa reduktázy), AMR – antagonisty muskarínových receptorov (antimuskariniká, anticholínergiká) I-PDE5 – inhibitors phosphodiesterase type 5 (inhibítory fosfodiesterázy 5. typu)

(> 30–40 ml) prostatami (tabuľka 3) (9). Platí, že čím vyšší je objem BHP, tým lepšia efektívnosť terapie sa dosiahne. Komparatívne štúdie s A1B preukázali, že 5-ARI zlepšujú symptómy pomalšie a v prípade finasteridu aj trochu menej efektívne (1, 12). 5-ARI môžu zmeniť prirodzený priebeh BHP, a preto pri dlhodobej (> 1 rok) liečbe redukovávajú riziko AUR alebo potrebu chirurgického výkonu najmä na prostatách s objemom > 40 ml (1, 3, 5). Presný mechanizmus účinku 5-ARI v znížení progresie BPH však nie je ešte celkom objasnený. Vplyv 5-ARI (napr. 50% zníženie sérovej hodnoty PSA) je potrebné vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike KP. 5-ARI môžu ďalej redukovávať stratu krvi pri operácii BHP, pravdepodobne v dôsledku vplyvu na vaskularizáciu prostaty (1, 13). Medzi najčastejšie (u približne 12 % liečených) nežiaduce účinky 5-ARI patria: znížené libido, erektilná dysfunkcia (ED), poruchy ejakulácie, znížená tvorba semena, gynekomastia, zvýšenie rizika iniciácie diabetes mellitus a pod. Incidencia vedľajších efektov terapie však klesá úmerne s dĺžkou aplikácie 5-ARI. Liečba 5-ARI sa môže spájať s vyšším výskytom KP vysokého stupňa, hoci nebola dokázaná žiadna príčinná súvislosť. Pravidelné kontroly PSA sú nutnosťou, pričom je potrebné mať na pamäti 50% zníženie sérovej hodnoty PSA vplyvom 5-ARI terapie (1, 3, 5).

5-ARI sú určené pre mužov so stredne závažnými a závažnými LUTS/BHP a objemovo zväčšenou prostatou (> 30–40 ml).

V dôsledku pomalšieho nástupu účinku (o ktorom by pacienti mali byť vopred informovaní) sú 5-ARI vhodné len na **dlhodobú terapiu** a častokrát v kombinácii s inými liečivami BHP (1).

Antagonisty muskarínových receptorov (AMR – antimuskariniká)

AMR sú v súčasnosti základom liečby OAB a v minulosti boli testované skôr u žien ako u mužov. Farmakologická inhibícia muskarínových (M) receptorov znižuje (redukuje) neželanú kontrakciu hladkých svalových buniek močového mechúra v štádiu jeho relaxácie. Existuje 5 podtypov M receptorov (M₁ až M₅), z ktorých M₂ a M₃ prevládajú v detruzore, pričom podtyp M₂ je početnejší, ale M₃ je funkčne dôležitejší pri kontrakciách močového mechúra.

M receptory sú však prítomné aj na iných typoch buniek a v iných orgánoch (slinné žľazy, CNS atď.), z čoho potom môžu rezultovať nežiaduce účinky AMR terapie (1, 14).

Dostupné lieky sú **darifenacín, fesoterodín, oxybutynín, propiverín, solifenacín, tolterodín, tropsium, imidafenacín** (zatiaľ prístupný len v niektorých ázijských krajinách). AMR (alebo aj anticholínergiká) sa líšia svojimi farmakologickými profilmi (napr. afinitou k M receptoru a jeho podtypu, iným/zmiešaným spôsobom účinku a pod.) a farmakokinetickými vlastnosťami (napr. eliminačný polčas, rozpustnosť v lipidoch, prechod cez hematoencefalickú bariéru – HEB) (tabuľka 4) (15). Tieto lieky sú indikované v liečbe príznakov OAB, ktoré bývajú prítomné aj u mužov s BHP (2, 3, 4, 8). AMR

Tab. 4. Perorálne antimuskarínové lieky (antimuskariniká)* používané aj u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty s prevažne uskladňovacími príznakmi dolných močových ciest (hyperaktívnym močovým mechúrom) (15)

Liek	Iniciálny (začiatkový) dávkovací režim**	Eskalácia (zvýšenie) dávky**
Darifenacín	7,5 mg	15 mg
Fesoterodín	4 mg	8 mg
Imidafenacín***	0,1 mg 2x denne	0,2 mg 2x denne
Oxybutynín****	10 mg ER alebo 5 mg IR 2 alebo 3x denne	15–20 mg ER alebo 5 mg 4x denne
Propiverín****	30 mg ER alebo 15 mg IR 2x denne	45 mg ER alebo 15 mg IR 3x denne
Solifenacín	5 mg	10 mg
Tolterodín	4 mg ER alebo 2 mg IR 2x denne	nehodnotené
Tropsium	60 mg ER alebo 20 mg 2x denne	nehodnotené

*v abecednom poradí

**odporúčaná úvodná dávka u dospelých osôb bez poškodenia funkcie pečene alebo obličiek; režimy dávkovania sú jedenkrát denne, pokiaľ nie je uvedené inak

***zatiaľ dostupný len v Japonsku a v niektorých krajinách Ázie

****látka so zmiešaným mechanizmom účinku, ale s prevládajúcim antimuskarínovým efektom
ER – extended release (predĺžené uvoľňovanie), IR – immediate release (okamžité uvoľňovanie)

signifikantne znižujú frekvenciu močenia ako cez deň, tak aj v noci, redukujú nepríjemný pocit urgencie na mikciu a výskyt urgentnej inkontinencie moču (UUI – urgent urinary incontinence), zlepšujú IPSS a QoL u mužov s uskladňovacími (OAB) symptómami (tabuľka 3) (9). Vyšší efekt AMR bol potvrdený u mužov s objemovo (< 30 ml) menšími prostatami (1, 3). Najčastejšími nežiaducimi účinkami AMR sú sucho v ústach (xerostómia u 16 %), obštipácia, ťažkosti s močením až retencia moču (najmä v prvých dvoch týždňoch terapie u mužov > 66 rokov), nazofaryngitída, závraty, znížené potenie, suché oči, svrbenie, tachykardia, somnolencia, cefalea. Menej selektívne AMR aplikované v staršej populácii môžu zvýšiť riziko centrálnych nežiaducich účinkov (kognitívne poruchy, demencia). U mužov s podozrením na BOO/BHP je potrebné tieto lieky predpisovať s opatrnosťou a pri pravidelnom hodnotení IPSS a objemu PVR (1, 3, 5, 16). AMR sú kontraindikované pri retencii moču (vrátane PVR > 150–200 ml), zníženej gastrointestinálnej motility (najmä atónii žalúdka) a glaukóme s úzkym uhlom. Rozlišovanie medzi glaukómom s otvoreným a úzkym uhlom je zásadné a môže vyžadovať oftalmologické konzílium. Lepšiu znášanlivosť vykazujú perorálne AMR s vhodne zmenenou farmakokinetikou, napr. s predĺženým uvoľňovaním (ER – extended release), alebo iný spôsob ich aplikácie (transdermálne a pod.) (1, 3, 5, 15, 17, 18, 19).

AMR sú určené predovšetkým pacientom so stredne závažnými až závažnými LUTS, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču. Zvýšená opatrnosť je potrebná pri prítomnosti BOO (1).

Beta3 agonisty (B3AG)

B3AG aktiváciou sympatika podporujú relaxáciu detruzora (počas uskladňovacej fázy mikčného cyklu) stimuláciou beta3 adrenoceptorov, ktoré sú prevládajúcimi beta receptormi exprimovanými v bunkách hladkého svalstva močového mechúra. V dôsledku iného mechanizmu účinku nemajú B3AG typické AMR vedľajšie účinky (1, 3, 5, 15, 17).

Dostupné lieky sú **mirabegron**, **vibegron** (zatiaľ schválený v Japonsku a USA). **Mirabegron** (50 mg/deň) preukázal vý-

znamnú účinnosť pri liečbe OAB príznakov (zníženie frekvencie močenia, urgencie, UUI, ako aj zlepšenie vnímania prínosu terapie pacientom samotným) (tabuľka 3) (9). V niektorých krajinách je k dispozícii aj 25 mg tableta, ale s menším efektom u pacientov s BPO. Priaznivé výsledky (efektivita a bezpečnosť) boli zaznamenané mužov aj žien bez ohľadu, či už boli/neboli liečení AMR, u starších osôb (> 65 rokov) a aj u mužov s BOO v dôsledku BHP. Mirabegron neovplyvňuje subjektívne a ani objektívne (urodynamické) parametre vyprázdňovania mechúra (prúd moču, PVR). Určite je dobrou voľbou pri neúčinnosti AMR a aj u starších pacientov, ktorí majú alebo sú vystavení riziku rozvoja kognitívnej dysfunkcie, pretože je len minimálna pravdepodobnosť jeho prechodu cez HEB (1, 20). Najčastejšie zaznamenané vedľajšie účinky: hypertenzia (7,3 %), nazofaryngitída (3,4 %), IMC (3 %), cefalea. Pre dobrú toleranciu liečiva až 54 % pacientov pokračuje v kontinuálnej terapii aj po 12 mesiacoch nepretržitej aplikácie. Mirabegron je kontraindikovaný u osôb so závažnou, nekontrolovanou hypertenziou (systolický tlak $\geq$ 180 mmHg/diastolický tlak $\geq$ 110 mmHg). Pri užívaní sa odporúča pravidelné meranie krvného tlaku. Opatrnosť je potrebná u pacientov užívajúcich β_1 blokátory (napr. metoprolol) (1, 3, 5, 15).

Vibegron je nový, vysokopotentný B3AG s 9000-krát vyššou selektivitou k β_3 adrenoceptorom v porovnaní s β_1 a β_2 adrenoceptorom, čo môže napovedať, že bude mať len veľmi malý účinok na hladké svalstvo srdca a ciev (1, 3, 5). Experimentálne práce na zvieracích modeloch naznačujú, že vibegron nepreniká HEB a potenciálne neexistujú vedľajšie CNS účinky vo forme demencie alebo kognitívnej poruchy. Nedávno bol schválený v Japonsku (50 mg per os/deň) a tiež v USA (75 mg/24 deň) (15). V doteraz dostupných štúdiách potvrdil účinnosť (zníženie polakizúrie, noktúrie a UUI) podobnú, aká sa zaznamenala pri mirabegrone, ale s ešte lepšou toleranciou (napr. hypertenzia len u 1,7 % pacientov) (1, 3, 5, 15, 21).

B3AG (zatiaľ len mirabegron) je možné použiť u mužov so stredne závažnými až závažnými LUTS/BHP, u ktorých prevládajú príznaky z uskladnenia moču (1, 15).

Inhibítory fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

I-PDE5 (inhibitors phosphodiesterase type 5) zvyšujú intracelulárnu koncentráciu cyklického guanozín monofosfátu (cGMP) blokovaním efektu enzýmu PDE5 (fosfodiesteráza 5. typu). Doteraz bolo identifikovaných 11 rozličných typov PDE, z ktorých PDE 4 a 5 sú predominantne prítomné v prechodnej zóne prostaty, v močovom mechúre a v uretre. Ich inhibíciou následne prichádza k zníženiu tonusu svalstva prostaty, močovej rúry, detruzora a penisu, ako aj k ďalším efektom v dolných močových cestách a mieche (zmena prenosu nervových vzruchov, zvýšenie krvnej perfúzie a oxygenácie, zníženie intenzity chronického zápalu) (1, 3, 5, 22). Tieto účinky sa donedávna úspešne terapeuticky využívali len u mužov s ED, ale efektivita sa už potvrdila aj u pacientov s LUTS/BHP.

Dostupný a zatiaľ jediný liek schválený na aplikáciu u mužov s LUTS/BHP je **tadalafil**. I-PDE5 podstatne zlepšujú IPSS o 17–35 % (rovnako symptómy z vyprázdnenia aj uskladnenia moču), ako aj erektilnú funkciu a zvyšujú QoL, ale menej ovplyvňujú Q_{max} a objem PVR (tabuľka 3) (9). Najefektívnejšie sa ukázali byť u mladších a chudších mužov so závažnejšími LUTS (1, 3, 5, 23). U mužov s LUTS/BHP sa oficiálne odporúča pravidelná denná perorálna aplikácia 5 mg tadalafilu. Pri ostatných I-PDE5 zatiaľ chýbajú dlhodobé skúsenosti v tejto indikácii, aj keď sa skúšajú najmä v kombinácii s inými skupinami liekov určených na terapiu LUTS/BHP. Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky: návaly horúčavy, gastroezofagálny reflux, cefalea, dyspepsia, bolesť chrbta, upchatý nos a pod. **Tadalafil je kontraindikovaný u pacientov súčasne užívajúcich nitráty**, u mužov: s infarktom myokardu za posledných 90 dní, s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov, s nekontrolovanou hypo- a hypertenziou, so srdcovým ochorením, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča atď. (1, 3, 5).

I-PDE5 je možné použiť u mužov s BHP so stredne závažnými až závažnými LUTS s alebo bez ED (1).

Fytoterapia

Fytoterapia znamená medicínske použitie rôznych extraktov z rôznych rastlín. Je

však otázne, ktoré komponenty fytopreparátov sú zodpovedné za zlepšenie symptómov LUTS. Medzi najvýznamnejšie zložky fyto-terapeutík používaných u mužov s LUTS/BHP patria fytosteroly, β -sitosterol, masné kyseliny a lektín. *In vitro* štúdie ukázali, že rastliny môžu pôsobiť viacerými (protizápalový, antiandrogénový, estrogénovými, antimuskarínovými) mechanizmami, avšak tieto poznatky neboli potvrdené *in vivo*. Aj preto **presný spôsob účinku fytopreparátov zostáva nejasný!** (1, 3, 5).

Dostupné lieky: *Serenoa repens* (trpasličia palma) extrahovaná hexánom je jediným liekom tejto skupiny, ktorý Európska urologická spoločnosť (EAU – European Association of Urology) odporúča na terapiu miernych LUTS/BHP. Nespornou výhodou fyto-terapie je minimum vedľajších účinkov (medzi najčastejšie patria gastrointestinálne ťažkosti) a určitý potenciál v kombinácii s inými skupinami liekov BHP (1, 24, 25, 26).

Zatiaľ nie je možné urobiť jednoznačné, špecifické odporúčania týkajúce sa fyto-terapie u mužov s LUTS v dôsledku heterogenity rastlinných produktov a tiež pre

metodologické problémy súvisiace s metaanalýzou štúdií (1).

Farmakologická kombinovaná liečba

Kombinácie vhodných liekov predstavujú významnú možnosť zlepšenia efektivity liečby LUTS/BHP. Pretože liečivá z jednotlivých skupín pôsobia prostredníctvom odlišných mechanizmov, tak sa očakáva, že ich kombinácia poskytne väčší prospech.

Alfa1 blokátory (A1B) + inhibítory 5-alfa reduktázy (5-ARI)

Súčasná aplikácia A1B s 5-ARI kombinuje rôzne mechanizmy účinku týchto dvoch skupín liekov s cieľom dosiahnuť synergický efekt v zlepšení príznakov a prevencii progresie BHP. Klinický účinok A1B sa dosiahne v priebehu niekoľkých hodín až dní po aplikácii, kým 5-ARI potrebujú na pozitívny efekt niekoľko mesiacov. Výsledky z krátkodobých štúdií (6–12 mesiacov) ukázali, že A1B je účinnejší v zlepšení symptómov a kombinovaná liečba nebola lepšia ako monoterapia A1B (1, 3, 5). V protiklade

s krátkodobými štúdiami dlhodobé dáta potvrdili, že kombinovaná liečba je lepšia v porovnaní s monoterapiami v zlepšení symptómov a Q_{max} a v porovnaní s A1B v znížení rizika AUR a potreby chirurgického výkonu pre BHP (tabuľka 3) (9). Vysadenie A1B po 6 mesiacoch kombinovanej terapie je možné zväziť u mužov iniciálne so stredne závažnými LUTS (IPSS 8 až 19). Ukazuje sa však, že pacienti so závažnými symptómami (IPSS ≥ 20) na začiatku liečby mali prospech z dlhšie trvajúcej kombinovanej terapie. Kombinovaná liečba v porovnaní s monoterapiou A1B alebo 5-ARI vedie k výraznejšiemu zlepšeniu LUTS, k zvýšeniu Q_{max} a k oveľa významnejšej prevencii progresie BHP, ale súčasne sa spája s väčším výskytom nežiaducich účinkov (1, 3, 5, 27, 28).

Kombinovaná liečba by sa preto mala používať primárne a oveľa častejšie u mužov so stredne závažnými až závažnými LUTS a s rizikom progresie BHP (väčší objem prostaty > 30 až 40 ml, vyššia koncentrácia PSA v sére, znížený Q_{max} a pod.). **Kombinácia A1B + 5-ARI sa neodporúča ako krátkodobá terapia (< 1 rok)** (1).

Tab. 5. Vyvíjané prípravky na farmakoterapiu hyperaktívneho močového mechúra (34)

Liečivo	Molekulárne pôsobenia	Lieková zložka	Miesto pôsobenia	Efekt na aktivitu močového mechúra	Experimentálna fáza skúmania	Poznámky
DA-8010	cholinergický systém	antagonista M3 receptorov	hladké svaly močového mechúra a bunky urotelu	inhibičný	humánna fáza II	vysoko selektívne* pre močový mechúr
URO-902	veľké draslíkové kanály (BK)	plazmidový DNK vektor exprimujúci alfa podjednotku BK kanála	hladké svaly močového mechúra	inhibičný	humánna fáza I	nevýznamné vedľajšie účinky; signifikantné zníženie urgencie a epizód UUI
SN003	CRF peptidy a receptory	reverzibilný antagonist CRF I	CNS (pontínne mikčné centrum)	inhibičný	experimentálna (potkany s DO)	zlepšené cystometrické parametre
KPR-5714	kanály TRPM8	antagonista TRPM8	PNS (afferentné nervy močového mechúra)	inhibičný	experimentálna (zvieratá)	kombinácia KPR-5714 a B3AG alebo AMR aditívne znižuje kontrakcie močového mechúra a frekvenciu mikcií
O-1602	kanabinoidné receptory	agonista GPR55 a GPR18	močový mechúr	inhibičný	experimentálna (potkany)	zmiernenie DO bez narušenia funkcie vyprázdňovania
Retigabín	napäťovo riadené draslíkové kanály (Kvs)	aktivátor kanála Kv7	bunky hladkého svalstva močového mechúra	inhibičný	experimentálna (potkany)	inhibícia frekvencie RBCs a mechanosenzitívnych primárnych aferentných aktivít mechúra
Eliapixant	rodina purínových receptov P2	antagonista P2X3 receptora	močový mechúr a PNS (senzorické nervy močového mechúra)	inhibičný	experimentálna (potkany) humánna fáza I	antagonizácia nadmernej aktivity močového mechúra u potkanov; výskum na ľuďoch pokračuje

*oveľa selektívnejšie v porovnaní s efektom na slinné žľazy, črevo a srdce

M3 – muskarínový receptor podtyp 3, BK channels – big potassium kanály (veľké káliové/ draslíkové kanály), DNK – deoxyribonukleová kyselina, UUI – urgency urinary incontinence (urgentná inkontinencia moču), CRF – corticotropin releasing factor (faktor uvoľňujúci kortikotropín), CNS – centrálny nervový systém, DO – detrusor overactivity (nadmerná aktivita detruzora), TRPM – transient receptor potential cation channels subfamily M (melastatin) – prechodný receptorový potenciál kationových kanálov podrodiny M (melastatín), PNS – periférny nervový systém, B3AG – beta3 agonisty (agonisty beta3 adrenergických receptorov), AMR – antimuskariniká, GPR – G protein coupled receptor (receptor spojený s G proteínom), RBCs – rhythmic bladder contractions (rytmické kontrakcie močového mechúra)

Alfa1 blokátory (A1B) + antimuskariniká (AMR) alebo beta3 agonisty (B3AG)

Mechanizmus účinku takejto kombinácie spočíva v dosiahnutí synergického efektu oboch skupín liekov: blokádou alfa receptorov a M receptorov alebo aktiváciou beta3 adrenoreceptorov.

Kombinácia A1B + AMR bola účinnejšia v znížení častosti močenia, redukcii noktúrie alebo v zlepšení IPSS v porovnaní s A1B alebo s placebom a signifikantne redukovala epizódy UUI a podstatne zlepšila QoL (tabuľka 3) (9). K dispozícii je napr. aj tableta s fixnou kombináciou (0,4 mg tamsulosín + 6 mg solifenacín). Nežiaduce účinky (najčastejšie xerostómia) bývajú typické pre obe použité skupiny liekov. Pri takejto kombinácii liečiv sa odporúča pravidelné meranie PVR (na posúdenie možnosti jeho zvýšenia, prípadne dôkazu retencie moču) (1, 3, 5, 29, 30). Aj B3AG mirabegron bol už úspešne (ale zatiaľ len krátkodobu) skúšaný v kombinácii s A1B tamsulosínom (31).

Kombináciu A1B + AMR/B3AG je potrebné zvážiť u pacientov so stredne závažnými až závažnými LUTS/BHP, ak nedošlo k zlepše-

niu príznakov po monoterapii. U mužov s podozrením na BOO sa odporúča opatrnosť pri predpisovaní kombinácie s využitím AMR (1).

Kombinácia alfa1 blokátora (A1B) alebo inhibítora 5-alfa reduktázy (5-ARI) + inhibítora fosfodiesterázy 5. typu (I-PDE5)

V súvislosti s dostupnými liekmi metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií (A1B + 2 štúdie s tadalafilom 20 mg denne, A1B + 2 štúdie so sildenafilom 25 mg denne a A1B + 1 štúdia s vardenafilom 20 mg denne) preukázala zlepšenie IPSS o 1,8 bodov, $Q_{\max}$ o 1,5 ml/s a dotazníka IIEF (International index of erectile function) o 3,6 bodov v porovnaní s monoterapiou A1B. Kombinácia tadalafilu (5 mg/deň) + finasteridu (5 mg/deň) potvrdila rýchle zlepšenie LUTS a QoL po 4, 12, 26 týždňoch v porovnaní s monoterapiou 5-ARI (finasteridom). Kombinácia A1B (alebo 5-ARI) + I-PDE5 je väčšinou dobre tolerovaná (1, 3, 5, 32).

Iné kombinácie liekov

V odbornej literatúre začínajú vychádzať štúdie hodnotiace dlhodobú **efektivitu**

a bezpečnosť trojkombinácie liekov (napr. tamsulosín + dutasterid + AMR imidafenacín) v porovnaní s dvojkombináciou (tamsulosín + dutasterid) u mužov s LUTS/ BHP/OAB (33).

Kombinovanú (prísne individualizovanú) farmakoterapiu je vždy potrebné starostlivo zvážiť, a to najmä u starších jedincov, pretože interakcia viacerých liekov u väčšinou polymorbídnych osôb a kumulácia možných vedľajších efektov takejto terapie môže viesť skôr k zhoršeniu zdravotného stavu pacientov (1, 3, 5).

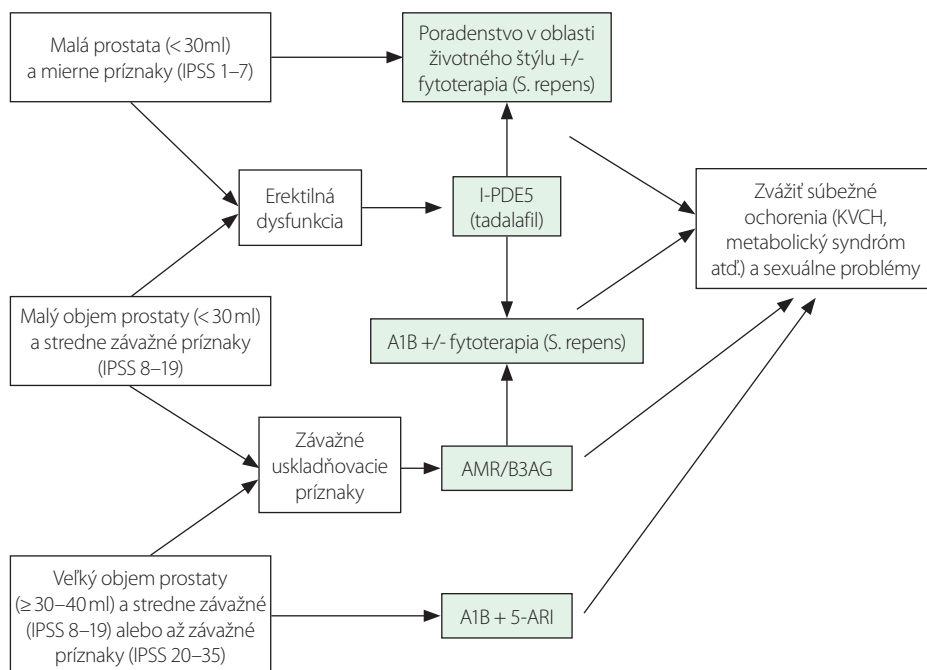
Nové lieky

V klinickom skúšaní (randomizované štúdie fázy II a III) sú v súčasnosti nasledovné lieky ovplyvňujúce: **a) prostatu** (antagonisty gonádotropín uvoľňujúceho hormónu, antagonisty estrogénových receptorov, lieky indukujúce apoptózu, vakcíny, agonisty vitamínu D, lieky ovplyvňujúce Rho kinázový systém); **b) močový mechúr** (ďalšie agonisty beta3 adrenoreceptorov – ritobegron, solabegron, kanabinoidy); **c) nervový systém** (blokátory neuromuskulárnych procesov, antagonisy tachykinínových receptorov). Doteraz publikované výsledky sú však len predbežné a nedostatočné, a preto ani jeden z týchto liekov zatiaľ nie je možné používať v rutínnej klinickej praxi (tabuľka 5) (34).

Záver

LUTS u starších mužov môžu byť spôsobené aj inými príčinami, ako je BHP, a vždy je potrebné zohľadniť komplexnosť problematiky. Starostlivá a presná diagnostika LUTS/BHP je kľúčová pre efektivitu terapie. A1B v súčasnosti predstavujú liečbu prvej línie u mužov so symptomatickou BHP, pretože primárnym terapeutickým cieľom je sanácia obťažujúcich príznakov. 5-ARI znižujú progresiu BHP a sú indikované u mužov s objemovo zväčšenými prostatami. Podstata kombinovanej farmakoterapie LUTS/BHP spočíva v dosiahnutí synergického efektu viacerých skupín liekov s cieľom zlepšiť príznaky a prevenciu progresie BHP (schéma 1) (1). Existujú všeobecne akceptované konzervatívne spôsoby liečby LUTS/BHP a ďalšie nové možnosti sa intenzívne skúmajú. Prehlbujúce sa vedomosti o danej problematike nastroľujú aj ďalšie otázky, ktoré budú zodpovedané zrejme už v blízkej budúcnosti (35, 36).

Schéma 1. Súčasný, komplexný pohľad na individualizovanú liečbu príznakov dolných močových ciest u mužov s benígnou hyperpláziou prostaty (1)



IPSS – International prostate symptom score (Medzinárodná stupnica prostatických príznakov), A1B – alfa1 blokátory (antagonisty alfa1 adrenoreceptorov), 5-ARI – 5-alpha reductase inhibitors (inhibítory 5-alfa reduktázy), AMR – antagonisy muskarínových receptorov (antimuskariniká, anticholinergiká), B3AG – beta3 agonisty, I-PDE5 – inhibitors phosphodiesterase type 5 (inhibítory fosfodiesterázy 5. typu), S. repens – Serenoa repens, KVCH – kardiovaskulárne choroby

LITERATÚRA

- Gravas S, Cornu J, Gacci M, et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). [cited 2022 December 15]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
- Reynolds W, Strand D. Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L, et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:3305-3342.
- Capogrosso P, Salonia A, Montorsi F. Evaluation and non-surgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L, et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:3343-3402.
- Marenčák J, Mosnářová A. Súčasná možnosti diagnostiky a liečby benígnej hyperplázie prostaty. Kompendium medicíny 1. 2018:2-15.
- Lerner L, McVary K, Barry M, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part I – initial work-up and medical management. J Urol. 2021;206(4):806-817.
- Gravas S, Palacios-Moreno J, Thomson D, et al. Understanding treatment response in individual profiles of men with prostatic enlargement at risk of progression. Eur Urol Focus. 2022. In press <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.07.004>.
- Yu Z, Yan H, Xu F, et al. Efficacy and side effects of drugs commonly used for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Front Pharmacol. 2020;11:658. doi: 10.3389/fphar.2020.00658.
- Zámečník L. Non-neurogení poruchy močení u mužů. In: Zámečník et al., editors. Moderní farmakoterapie v urologii. Maxdorf. 2019:171-185.
- Gravas S, Bach T, Drake M, et al. Treatment of non-neurogenic male LUTS. In: EAU guidelines on benign prostatic hyperplasia. Arnhem: European Association of Urology. 2017:1-54.
- Manohar Ch, Nagabhushana M, Karthikeyan V, et al. Safety and efficacy of tamsulosin, alfuzosin or silodosin as monotherapy for LUTS in BPH – a double blind randomized trial. Cent European J Urol. 2017;70(1):148-153.
- Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs. Molecules. 2021;26(23):7141. doi: 10.3390/molecules26237141.
- De Nunzio C, Brasseti A, Proietti F, et al. Dutasteride add-on therapy reduces detrusor mass in patients with benign prostatic enlargement not satisfied with alpha-adrenergic antagonist monotherapy: a single center prospective study. Neurourol Urodyn. 2017;36(8):2096-2100.
- Miernik A, Gratzke Ch. Current treatment for benign prostatic hyperplasia. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(49):843-854.
- Reynolds W, Cohn J. Overactive bladder. In: Partin A, Dmochowski R, Kavoussi L et al., editors. Campbell – Walsh Urology, 12th ed. Saunders Elsevier. 2021:2637-2649.
- Kreydin E, Gomes C, Cruz F. Current pharmacotherapy of overactive bladder. Int Braz J Urol. 2021;47(6):1091-1107.
- Lokeshwar S, Harper B, Webb E, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. Transl Androl Urol. 2019;8(5):529-539.
- Marenčák J. Farmakoterapia hyperaktívneho močového mechúra. Klin Urol. 2022;18(3): (v tlači).
- Horák A. Současná farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty dle doporučení EAU. Urol praxi. 2021;22(3):125-132.
- Herbison P, McKenzie J. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. Neurourol Urodyn. 2019;38(2):525-534.
- Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H, et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). BMC Urol. 2022;22(1):40. doi: 10.1186/s12894-022-00989-7.
- Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. International-phase III, randomized, double blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. J Urol. 2020;204(2):316-324.
- Marenčák J. Erektlná dysfunkcia a jej liečba. Praktické lekárnictvo. 2017;7(2):53-57.
- Pattanaik S, Mavuduru R, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane database Syst Rev. 2018;11(11):CD010060.
- Russo G, Scandura C, Di Mauro M, et al. Clinical efficacy of Serenoa repens versus placebo versus alpha-blockers for the treatment of lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement: a systematic review and network meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. Eur Urol Foc. 2021;7(2):420-431.
- Nagsubramanian S, John N, Antonisami B, et al. Tamsulosin and placebo vs. tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. BJU Int. 2020;125(5):718-724.
- De Nunzio C, Salonia A, Gacci M, et al. The role of combination therapy with alpha-blockers and hexanic extract Serenoa repens in the treatment of LUTS/BPH. J Clin Med. 2022;11(23):7169. doi: 10.3390/jcm11237169.
- Roehrborn C, Oyarzabal I, Roos E, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart®) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int. 2015;116(3):450-459.
- Kaplan S, Lee J, Meehan A, et al. Time course of incident adverse experiences associated with doxazosin, finasteride and combination therapy in men with benign prostatic hyperplasia: the MTOPS trial. J Urol. 2016;195(6):1825-1829.
- Gong M, Dong W, Huang G, et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2015;31(9):1781-1792.
- Burgio K, Kraus S, Johnson T, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2020;180(3):411-419.
- Kaplan S, Herschorn S, McVary K, et al. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS). J Urol. 2020;203(6):1163-1171.
- Chen P, Wang Ch, Tu Y. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Uro Sci. 2020;31(3):99-107.
- Yamanishi T, Asakura H, Seki N, et al. A 52 – week randomized comparative study of a triple therapy (tamsulosin, dutasteride, and imidafenacin) versus a dual therapy (tamsulosin and dutasteride) in benign prostatic hyperplasia patients with overactive bladder (DlrecT Study). Eur Urol Suppl. 2017;16(3):e924.
- Khizer Z, Sadia A, Sharma R, et al. Drug delivery approaches for managing overactive bladder (OAB): a systematic review. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(5):409. doi: 10.3390/ph14050409.
- Peyronnet B, Brucker B, Michel M. Lower urinary tract symptoms: what's new in medical treatment? Eur Urol Foc. 2018;4(1):17-24.
- Belos T, Tzelvels L, Manolitsis I, et al. Frailty and benign prostatic hyperplasia: the thrilling underlying impact. Arch Ital Urol Androl. 2022;94(3):345-349.

Lékové interakce farmak používaných při terapii erektilní dysfunkce s doplňky stravy

Josef Suchopár, Štěpán Suchopár, Michal Prokeš

DrugAgency, a. s., Praha

Rostlinné přípravky, respektive z nich vyrobené doplňky stravy, mohou vést k lékovým interakcím podobně jako léky. Výrobci takových doplňků stravy však na případné lékové interakce neupozorňují. Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) jsou široce užívané léky, jejichž společnou vlastností je odbourávání cestou CYP3A4 a CYP3A5. Inhibitory a induktory těchto isoenzymů cytochromu P-450 vyvolávají různé závažné lékové interakce a pouze k některým z nich je možné v SPC dohledat doporučený management. Cílem článku je podat základní informaci o rostlinných přípravcích, které mají potenciál ovlivnit farmakokinetické vlastnosti a v některých případech patrně i účinnost a bezpečnost iPDE5.

Klíčová slova: inhibitory fosfodiesterázy typu 5, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, lékové interakce, rostlinné přípravky.

Drug interactions of medications used in the therapy of erectile dysfunction with dietary supplements

Herbal products, or food supplements made from them, can lead to drug interactions as well as drugs. However, manufacturers of such food supplements do not point out possible drug interactions. Phosphodiesterase type 5 (iPDE5) inhibitors are widely used drugs, the common feature of which is degradation by the CYP3A4 and CYP3A5 pathways. Inhibitors and inducers of these cytochrome P-450 isoenzymes cause drug interactions of varying severity, and only for some of them is it possible to find a recommended management in the SPC. The aim of the article is to provide basic information about herbal products with the potential to influence pharmacokinetics and, in some cases, probably also the effectiveness and safety of iPDE5.

Key words: phosphodiesterase type 5 inhibitors, iPDE5, avanafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, drug interactions, herbal medicines.

Úvod

V přehledném článku, nedávno uveřejněném v odborném periodiku, jsme poukázali na řadu lékových interakcí léčiv používaných při erektilní dysfunkci (1). Věnovali jsme se však také jiným lékovým skupinám a téměř jsme pominuli problematiku rostlinných přípravků, respektive doplňků stravy, jež rostlinné přípravky obsahují. Jako jediné rostlinné léčivo jsme totiž zmínili třezalku tečkovanou a její schopnost zvyšovat aktivitu CYP3A4 (indukovat), čímž dochází ke snížení až ztrátě účinku řady

Tab. 1. Metabolické cesty iPDE5

iPDE5	příspěvek CYP3A4	příspěvek CYP3A5	ostatní isoenzymy	zdroj
avanafil	50–70 %	10 %	CYP2C	Gur et al., 2013 (2)
sildenafil	35–50 %	30–35 %	CYP2C	Takahiro et al., 2015; Ku et al., 2008 (3, 4)
tadalafil	35 %	15 %	–	Takahiro et al., 2015; Loue a Tod., 2014 (3, 5)
udenafil	50–70 %	20–25 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)
vardenafil	25–35 %	50–70 %	CYP2C	Ku et al., 2008 (3)

léčiv, včetně léčiv používaných při erektilní dysfunkci.

Tento článek má ambici doplnit mezeru v informacích o interakcích inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (iPDE5) s rostlinnými pří-

pravky, respektive doplňky stravy. Jak jsme již uvedli, jsou všechny iPDE5 substráty CYP3A4 a CYP3A5. Tyto cesty metabolisme hrají hlavní roli a ovlivnění jejich aktivity má vliv na účinnost a bezpečnost podávání iPDE5. Vedle toho

jsou iPDE5 z velmi malé části metabolizovány také cestou CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2C8. Podrobnosti metabolismu iPDE5 jsou uvedeny v tabulce 1.

Isoenzym cytochromu P-450 CYP3A5 je polymorfní, tj. vykazuje geneticky podmíněnou odlišnou aktivitu. To se u některých iPDE5 klinicky projevuje odchylkami farmakokinetických vlastností, respektive odlišnou účinností (3, 6). Např. nositelé polymorfismu CYP3A5*3/*3 (pomalí metabolizátoři) mají trojnásobně vyšší expozici a plazmatické koncentrace vardenafilu (6), zatímco expozice sildenafilu byla zvýšena pouze 1,5násobně a expozice udenafilu nebyla změněna.

Naprostá většina inhibitorů CYP3A4 působí současně inhibičně vůči CYP3A5, stejně jako naprostá většina induktorů má obdobný indukční efekt i vůči CYP3A5. Vzhledem k tomu, že u všech iPDE5 hraje rozhodující roli metabolizace cestou CYP3A4 a CYP3A5 (dále budeme označovat jako CYP3A), jsou lékové interakce iPDE5 založené na mechanismu inhibice nebo indukce těchto isoenzymů klinicky nejvýznamnější a také nejčastější.

V případě souběžného podávání lékových inhibitorů CYP3A dochází ke zvýšení expozice iPDE5, což může být provázeno zvýšením výskytu nežádoucích účinků, jako jsou bolesti hlavy, závratě, hypotenze, případně nazální kongesce, nebo poruchy vidění. Příklady takových lékových interakcí uvádíme v tabulce 2.

Zvýšení plochy pod křivkou přesahující 10násobek je klinicky velmi významné, 48násobné zvýšení plochy pod křivkou by mělo být signálem pro souběžné nepodávání příslušných léčiv. Navíc se při lékové interakci, díky inhibici metabolismu vardenafilu, prodlužuje jeho biologický poločas z 2,6 hodin na 25,7 hodin. Nemůže proto překvapit, že souběžné podávání vardenafilu s ritonavirem je kontraindikované. Další silné inhibitory CYP3A jsou však při souběžném podávání s vardenofilem kontraindikovány až u pacientů starších 75 let. U mladších jedinců proto doporučujeme opatrnost a případné snížení dávky. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A uvádíme v tabulce 3.

V případě souběžného podávání lékových induktorů CYP3A dochází ke snížení expozice iPDE5, což může být provázeno snížením

Tab. 2. Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	↑ 1 167 %	↑ 889 %	↑ 124 %	– *)	↑ 4 810 %
ketokonazol	↑ 1 290 %	↑ 324 %	↑ 107 %	↑ 211 %	↑ 894 %
klarithromycin	↑ 425 %	↑ 128 %	↑ 79 %	– *)	↑ 676 %

*) nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

Tab. 3. Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s inhibitory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
ritonavir	KI	nedoporučeno	opatrnost	KI	KI
silné CYP3A	KI	25 mg/24 h *)	opatrnost	KI	KI **)
středně silné CYP3A	100 mg/48 h	–	–	opatrnost	5 mg/24 h
slabé CYP3A	–	–	–	opatrnost	–

– není dostupné žádné doporučení; *) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; **) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

Tab. 4. Lékové interakce iPDE5 s vybranými silnými inhibitory CYP3A (15, 13)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
rifampicin	↓ 88 %	↓ 86 %	↓ 88 %	–	↓ 88 %
karbamazepin	↓ 76 %	↓ 73 %	↓ 64 %	–	↓ 78 %
třezalka	↓ 52 %	↓ 48 %	↓ 37 %	–	↓ 54 %

– nejsou dostupné klinické studie ani výsledky fyziologicky založeného farmakokinetického modelování

Tab. 5. Obecná doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro lékové interakce iPDE5 s induktory CYP3A (14)

	Spedra®	Viagra®	Cialis®	Zydena®	Levitra®
	avanafil	sildenafil	tadalafil	udenafil	vardenafil
silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
středně silné CYP3A	nedoporučeno	–	–	KI	–
slabé CYP3A	–	–	–	–	–

– není dostupné žádné doporučení; *) úvodní dávky, podle tolerance je možné dávky postupně zvýšit až na 100 mg/24 h; **) kontraindikována až od věku pacientů 75 let

účinku, případně jeho ztrátou. Lékové interakce, při kterých dochází ke snížení plochy pod křivkou pod 80 %, jsou obecně považovány za klinicky vysoce významné a provázené rizikem selhání terapie. Silné induktory CYP3A snižují expozici všech iPDE5, ačkoliv v případě vardenafilu dosud nebyla taková studie provedena, jsou k dispozici výsledky studie založené na podkladě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování. V tabulce 4 je uveden pokles velikosti plochy pod křivkou iPDE5 v případě souběžného podávání induktorů CYP3A.

Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci je v případě souběžného podávání iPDE5 a induktorů CYP3A dosti „chudé na informace“. Pouze v případě avanafilu je uvedeno, že souběžné podávání induktorů CYP3A není doporučeno, neboť může dojít ke snížení účinnosti avanafilu. Další držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že lze v případě silných in-

duktorů CYP3A očekávat snížení plazmatických koncentrací sildenafilu, avšak populační farmakokinetická analýza neprokázala žádný účinek souběžné léčby induktory metabolismu CYP3A (jako např. rifampicin nebo barbituráty). Držitel rozhodnutí o registraci tadalafilu uvádí, že se dá předpokládat, že snížená expozice tadalafilu v důsledku souběžného podávání rifampicinu sníží účinek tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinku není známý. Držitel rozhodnutí o registraci vardenafilu se k problematice souběžného podávání induktorů CYP3A vůbec nevyjadřuje. Doporučení držitelů rozhodnutí o registraci pro souběžné podávání iPDE5 a inhibitorů CYP3A4 uvádíme v tabulce 5.

Pacientům užívajícím induktory CYP3A se může stát, že budou pociťovat nižší účinek, případně se účinek nemusí dostavit vůbec. Nástup indukce CYP3A je pozvolný a trvá přibližně 7 dnů (např. 16, 17). Indukce

pak při pravidelném podávání induktoru dosahuje maxima obvykle do jednoho týdne. Odstranění indukčního efektu je označováno jako deindukce a trvá obecně 1–3 týdny, avšak v případě některých induktorů může přetrvávat i podstatně déle. Tak např. vzhledem k mimořádně dlouhému biologickému poločasu mitotanu (18 až 159 dnů) může mitotanem navozená indukce CYP3A přetrvávat i několik měsíců po ukončení jeho podávání (18).

Všechny dosud uvedené informace jsou důležité pro pochopení účinku rostlinných přípravků na iPDE5, neboť řada z těchto „přírodních léčiv“ obsažených v doplňcích stravy jsou inhibitory nebo induktory CYP3A, některé z nich dokonce i silné. Klinické studie popisující takové lékové interakce nejsou dostupné a je tak mnohdy velmi obtížné zjistit, zda může k lékové interakci dojít. Naštěstí existuje jiný citlivý substrát CYP3A, se kterým jsou často prováděny studie lékových interakcí, jedná se o midazolam, který byl Evropskou lékovou agenturou i Úřadem pro léky a potraviny v USA vybrán jako modelový substrát CYP3A. Změny farmakokinetických vlastností midazolamu pozorované při takových lékových interakcích velice slušně korelují se změnami iPDE5 u těch lékových interakcí, které byly skutečně provedeny. Oprávněnost takové aproximace je tedy plně na místě, neboť vždy musí jít o blaho pacienta a jeho zachování. Vcelku pádným důvodem je i skutečnost, že žádný doplněk stravy nepředstavuje nezbytnou nebo život zachraňující terapii.

Rostlinné přípravky užívané pro erektilní dysfunkci a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Potravinové doplňky používané při erektilní dysfunkci obsahují často následující tři rostliny: kotvičnick zemní (*Tribulus terrestris*), škornice šípolistou (*Epidemium saguttatum*) nebo klanoprašku čínskou (*Schizandra chinensis*). To pochopitelně neznamená, že příslušné účinky nebyly zdokumentovány ještě u dalších rostlin, nebo že se v této „indikaci“ nepoužívají.

Kotvičnick zemní je jednoletá rostlina z čeledi *Zygophyllaceae* (Kacibovité), která se při erektilní dysfunkci používá patrně již

tisíceletí (19). Rostlina obsahuje různé látky, kterým dominují saponiny, polyfenoly a alkaloidy. Léčivé účinky kotvičnicku významně přesahují erektilní dysfunkci, protože jej lze využít při urolitiáze, při diabetu, u některých kardiovaskulárních onemocnění a vzhledem k antibakteriálnímu účinku např. i při eradikaci *Helicobacter pylori*. Alkaloidy, které kotvičnick obsahuje (tribulusamid, tribulus-terin, tribulusin, harmin nebo harman), patří in vitro k silným inhibitorům CYP3A4 (20). Tytéž alkaloidy inhibují také mono-amino oxidázu (MAO) a mohou tak interagovat např. s antidepresivy (21). Kotvičnick tak z hlediska lékových interakcí může představovat mírné riziko i pro pacienty užívající iPDE5, neboť může, patrně jen slabě, zvyšovat jejich expozici. Také polyfenoly obsažené v kotvičnicku (quercetin, kamferol a isorhametin) mohou ovlivňovat aktivitu CYP3A, avšak v opačném smyslu. Quercetin je induktor CYP3A, který snižuje plochu pod křivkou midazolamu až o 39 % (22), a to v závislosti na genotypu CYP3A5. Také kamferol je induktor CYP3A, dokonce středně silný, který v cílených studiích může snížit plochu pod křivkou substrátu CYP3A nifedipinu i o více než 50 % (23). Do třetice také isorhametin působí jako středně silný induktor CYP3A (24). Jaká je role saponinů při ovlivnění osudu léčiv není dosud známo. Dá se však předpokládat, že souběžné užívání kotvičnicku zemního, nebo extraktů z něj vyrobených, povede k urychlení metabolizace iPDE5.

Škornice šípolistá bývá označována také jako kozličník. Důvodem pro toto označení jsou jeho účinky pozorované na pastvě u kozlů, alespoň tedy podle lidové legendy. Škornice patří do čeledi *Berberidaceae* (Dřšťálovité) a je to na rozdíl od kotvičnicku vytrvalá bylina, která se v různých kultivarech pěstuje také jako okrasná rostlina. V tradiční čínské a japonské medicíně se používá k povzbuzení sexuální apetence a ke zvýšení potence. Škornice obsahuje prenylhydrochinolony nazývané sagittatosidy, které jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a mají tak v podstatě stejný účinek jako iPDE5. Lékových interakcí škornice se ale účastní jiné látky, zejména polyfenoly, z nichž nejvyšší koncentrace v rostlině obsahuje ikariin a výše zmíněný isorhametin (25). Nemůže proto překvapit, že souběžné

podávání extraktu ze škornice se substráty CYP3A vede ke snížení jejich plochy pod křivkou, a tím i účinnosti. Škornice, vzhledem ke svému nejčastějšímu využívání, byla dokonce testována v lékové interakci se sildenafilem (26). Studie sice nebyla provedena u lidí, ale bylo při ní in vivo prokázáno 47% snížení plochy pod křivkou a 39% snížení maximálních plazmatických koncentrací sildenafilu. Autoři studie doporučují se souběžnému podávání škornice a sildenafilu vyhnout.

Klanopraška čínská patří do čeledi *Schisandraceae* (Klanopraškovité). V tradiční čínské medicíně patří mezi velmi významné léky. Jedná se o vytrvalou rostlinu, která velmi dobře snáší mrazy a může být pěstována i v našich podmínkách. Klanopraška patří k tzv. adaptogenům, tedy přírodním léčivům zvyšujícím odolnost organismus při zátěži. Semena bobulí obsahují schizandriny, z hlediska lékových interakcí je z nich nejvýznamnější deoxyschizandrin. Deoxyschizandrin je velmi silný inhibitor CYP3A, jehož podávání v klinických studiích u zdravých dobrovolníků vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou substrátů CYP3A midazolamu o 120 % (27), sirolimu o 106 % (28) nebo takrolimu o 227 % (29). Je velmi pravděpodobné, že by souběžné podávání klanoprašky čínské mohlo zvýšit plochu pod křivkou iPDE5. Dosud ve všech studiích se substráty CYP3A byla tato vlastnost konzistentně pozorována. Přitom množství deoxyschizandrinu potřebné ke vzniku lékové interakce bylo poměrně nízké a činilo 11,25 mg.

Pacient by měl být upozorněn, že pokud by přistoupil k experimentování kombinovat rostlinné přípravky s iPDE5 může to mít nepředvídatelné důsledky, v některých případech může dojít ke zvýšení účinku spojeného s možností zvýšení výskytu nežádoucích účinků, v případech jiných spojené s možností snížení účinku až selhání terapie.

Některé ostatní rostlinné přípravky a jejich vlastnosti z hlediska lékových interakcí

Řada dalších rostlin může ovlivňovat aktivitu CYP3A. Naše znalosti v této oblasti jsou stále širší, a proto by vyčerpávající informace značně přesáhly možnosti tohoto článku. Zájemcům o hlubší informace mohou

posloužit nedávno publikované rozsáhlé přehledy zabývající se 119 rostlinami používanými v tradiční čínské medicíně (30) nebo dosud publikovanými preklinickými a klinickými studiemi (31). Na tomto místě uvedeme pouze tabelární přehled vybraných rostlin a jejich vliv na aktivitu CYP3A. Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných inhibitorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 6.

Smuťň hořká (*Phyllanthus amarus*) je silný inhibitor CYP3A (33). Rostlina je také známá pod názvem *chanca piedra* (= rozbitý kámen), protože se používá při léčbě urolitiázy nebo cholelitiázy, pod tímto názvem se také obchoduje v ČR. Ostatní rostliny jsou součástí tradiční čínské medicíny a jsou dostupné v různých přípravcích čínské medicíny nebo v doplňcích stravy.

Příklady vlivu souběžného podávání rostlinných induktorů CYP3A na velikost plochy pod křivkou midazolamu uvádíme v tabulce 7.

Šalvěj červenokořená (*Salvia miltorrhiza*) je výrazně silnějším induktorem CYP3A než např. třezalka tečkovaná. Používá se v tradiční čínské medicíně. Její opakované podávání vede k 5,2násobnému zvýšení transkripce mRNA pro CYP3A, což významně zvyšuje aktivitu této oxidázy. Ostružník nejsladší (*Rubus suavissimus*) se používá zejména jako čaj, označuje se také jako Chinese blackberry, podle země původu.

LITERATURA

- Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor. Urol. praxi. 2020;21(2):80–86.
- Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab. 2013;14(2): 265–269.
- Takahiro R, Nakamura S, Kohno H, et al. Contribution of CYP3A isoforms to dealkylation of PDE5 inhibitors: a comparison between sildenafil N-demethylation and tadalafil demethylation. Biol Pharm Bull. 2015;38(1):58–65.
- Ku HY, Ahn HJ, Seo KA, et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, udenafil, and vardenafil. Drug Metab Dispos. 2008;36(6):986–990.
- Loue C, Tod M. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. AAPS J. 2014;16(6):1309–1320.
- Shon JH, Ku HY, Bae SY, et al. The disposition of three phosphodiesterase type 5 inhibitors, vardenafil, sildenafil, and udenafil, is differently influenced by the CYP3A5 genotype. Pharmacogenet Genomics. 2011;21(12):820–828.
- Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, et al. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):99–107.

Tab. 6. Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu

český (latinský) název rostliny	zvýšení expozice midazolamu	zdroj
Kozinec blanitý (<i>Astragalus membranaceus</i>)	↓ 87 %	Pao et al., 2012 (32)
Smuťň hořká (<i>Phyllanthus amarus</i>)	↓ 550 %	Taesotikul et al., 2012 (33)
Koptis čínský (<i>Coptis chinense</i>)	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Dřišťál osinatý (<i>Berberis aristata</i>)	↓ 68 %	Guo et al., 2012 (34)
Touleček laločný (<i>Spatholobus suberectus</i>)	↓ 209 %	Pao et al., 2012 (32)
Dymnivka (<i>Corydalis decumbens</i>)	↓ 110 %	Cheng et al., 2019 (35)

Tab. 7. Rostliny, respektive z nich vyrobené extrakty, a vliv jejich souběžného podávání na plochu pod křivkou midazolamu (38)

český (latinský) název rostliny	snížení expozice midazolamu	zdroj
Lékořice lysá (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	↓ 23 %	Tu et al., 2010 (36)
Šalvěj červenokořená (<i>Salvia miltorrhiza</i>)	↓ 80 %	Qiu et al., 2013 (37)
Rdesno hlavaté (<i>Polygonum capitatum</i>)	↓ 42 %	Zheng et al., 2014 (39)
Ostružník nejsladší (<i>Rubus suavissimus</i>)	↓ 60 %	Matsuda et al., 2007 (40)
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ 41 %	Hall et al., 2003 (41)
Sója luštinatá (<i>Glycine max</i>)	↓ 12 %	Soyata et al., 2021 (42, 43)

Závěr

Pacient by se vždy měl poradit v lékárně, zda konkrétní rostlinný přípravek nebo doplněk stravy nemá s iPDE5 klinicky významnou lékovou interakci. Lékař by měl pacienta poučit, že v některých případech může rostlinný přípravek nebo doplněk stravy vyvolat lékovou interakci, v jejímž důsledku dojde buď ke snížení účinku, nebo naopak k jeho zvýšení, které často bývá doprovázeno nežádoucími účinky.

Za obzvláště rizikové lze považovat souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A rostlinného původu pacientům užívajícím avanafil, sildenafil nebo vardenafil. O závaž-

nosti lékové interakce v takových případech do značné míry rozhoduje dávka podaného inhibitoru. Není náhodou, že někteří držitelé rozhodnutí o registraci doporučují vyhnout se konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. Silné induktory sice vedou ke snížení účinku nebo dokonce k jeho ztrátě, avšak tyto důsledky obvykle nemají pro pacienta závažné negativní zdravotní dopady. I tak je vhodné se středně silným a silným rostlinným induktorem CYP3A vyhnout.

Autor prohlašuje, že zpracování tohoto článku nebylo podpořeno žádnou společností.

- Grant TM, Obaidi M, Chai P, et al. Effect of CYP3A4 Inhibitor Coadministration on the Pharmacokinetics of Avanafil, a New, Potent, Selective PDE-5 Inhibitor. Clin Pharmacol Drug Dev. 2012;1(4):178.
- Study 010229. In: FDA Medical Review: Levitra®, Application Number 21-400, Appendix J, Bayer, 2002 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-400_L Levitra_Medr_P5.pdf).
- Study H6D-EW-LVEV in Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Cialis® (tadalafil), 2003, str. 53–67 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-368_Cialis_BioPharmr_P1.pdf).
- Study 100512. In: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: NDA 21-400 (Amendment), Bayer Corporation. 2003;19:28–34.
- Shin KH, Chung YJ, Kim BH, et al. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of udenafil in healthy Korean subjects. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):307–310.
- www.did-predictor.org.
- SPC léčivých přípravků Cialis®, Levitra®, Spedra®, Viagra® (www.sukl.cz).
- Study H6D-EW-LVAZ. In: IC351 (LY450190): Common Technical Document, Section 2.7.2 – Summary of clinical pharmacology studies. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan, 2009. (<http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/>

- P200900050/530471000_22100AMX02266000_K1000_2.pdf).
- Anderson GD. A Mechanistic Approach to Antiepileptic Drug Interactions. Ann Pharmacother. 1998;32(5):554–563.
- Spina E, Italiano D. Chapter 25: Drug interactions. In: Shorvon S et al, eds: The Treatment of Epilepsy, fourth edition, John Wiley & Sons, 2015.
- van Erp NP, Guchelaar HJ, Ploeger BA, et al. Mitotane Has a Strong and a Durable Inducing Effect on CYP3A4 Activity. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):621–626.
- Zhu W, Du Y, Meng H, et al. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris. Chem Cent J. 2017;11(1):60.
- Zhao T, He YQ, Wang J, et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes 3A4 and 2D6 by β-carboline alkaloids, harmine derivatives. Phytother Res. 2011;25(11):1671–1677.
- Nguyen MA, Staubach P, Wolfram S, et al. The Influence of Single-Dose and Short-Term Administration of Quercetin on the Pharmacokinetics of Midazolam in Humans. J Pharm Sci. 2015;104(9):3199–3207.
- Park JW, Choi JS. Role of kaempferol to increase bioavailability and pharmacokinetics of nifedipine in rats. Chin J Nat Med. 2019;17(9):690–697.
- Ding LL, Zhang JJ, Dou W. Effects of isorhamnetin on CYP3A4 and herb-drug interaction. Yao Xue Xue Bao. 2012;47(8):1006–1010.

24. Li J, He Y, Zheng X, et al. Flavonoids and prenylhydroquinones from the prepared folium of *Epimedium sagittatum* maxim. And their inhibition against phosphodiesterase5A. *Fitoterapia*. 2023;105465 (v tisku).
25. Hsueh TY, Wu YT, Lin LC, et al. Herb-drug interaction of *Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) maxim extract on the pharmacokinetics of sildenafil in rats. *Molecules*. 2013;18(6):7323-7335.
26. Xin H-W, Wu XC, Li Q, et al. Effects of *Schisandra sphenanthera* extract on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):541-546.
27. Li R, Guo W, Fu Z, et al. A study about drug combination therapy of *Schisandra sphenanthera* extract and Rapamycin in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(7):941-945.
28. Jiang W, Wang X, Xu X, et al. Effect of *Schisandra sphenanthera* extract on the concentration of tacrolimus in the blood of liver transplant patients. *Int J Clin Pharmacol*. 2010;48(3):224-229.
29. Zhang F, Zhang T, Gong J, et al. The Chinese herb *Styrax* triggers pharmacokinetic herb-drug interactions via inhibiting intestinal CYP3A. *Front Pharmacol*. 2022;13:974578.
30. Gómez-Garduño J, León-Rodríguez R, Alemón-Medina R, et al. Phytochemicals That Interfere With Drug Metabolism and Transport, Modifying Plasma Concentration in Humans and Animals. *Dose Response*. 2022;20(3):15593258221120485.
31. Pao L-H, Hu OY, Fan HY, et al. Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo. *Am J Chin Med*. 2012;40:57-73.
32. Taesotikul T, Nakajima M, Tassaneeyakul W, et al. Effects of *Phyllanthus amarus* on the pharmacokinetics of midazolam and cytochrome P450 activities in rats. *Xenobiotica*. 2012;42(7):641-648.
33. Guo Y, Guo Y, Chen Y, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):213-217.
34. Cheng C, Qian J, Wang Z, et al. Influences of *Corydalis decumbens* on the Activities of CYP450 Enzymes in Rats with a Cocktail Approach. *Biomed Res Int*. 2019;9614781.
35. Tu JH, He YJ, Chen Y, et al. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(8):805-810.
36. Qiu F, Jiang J, Ma Y, et al. Opposite Effects of Single-Dose and Multidose Administration of the Ethanol Extract of *Danshen* on CYP3A in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:ID 730734.
37. Qiu F, Wang G, Zhang R, et al. Effect of *danshen* extract on the activity of CYP3A4 in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(6):656-662.
38. Zheng L, Lu Y, Cao X, et al. Evaluation of the impact of *Polygonum capitatum*, a traditional Chinese herbal medicine, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by using a cocktail of probe drugs. *J Ethnopharmacol*. 2014;158(Pt A):276-282.
39. Matsuda K, Nishimura Y, Kurata N, et al. Effects of continuous ingestion of herbal teas on intestinal CYP3A in the rat. *J Pharmacol Sci*. 2007;103(2):214-221.
40. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between *St John's wort* and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(6):525-535.
41. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, et al. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol*. 2010;48(3):839-845.
42. Huang SA, Lie JD. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P T*. 2013;38(7):407-419.
43. Xiao CQ, Chen R, Lin J, et al. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica*. 2012;42(2):173-178.
44. Soyata A, Hasanah AN, Rusdiana T. Isoflavones in Soybean as a Daily Nutrient: The Mechanisms of Action and How They Alter the Pharmacokinetics of Drugs. *Turk J Pharm Sci*. 2021;18(6):799-810.

Léčba uroteliálního karcinomu močového měchýře

Jana Katolická, Lucia Tomková

Onkologicko-chirurgické oddělení FN u sv. Anny, Brno

Léčba neinvazivního karcinomu močového měchýře (NMIBC) by měla u středně a vysoce rizikových pacientů dodržovat rizikově stratifikovaný přístup s transuretrální resekcí (TUR) a intravezikální chemoterapií (ChT) nebo Bacillus Calmette-Guérin vakcínou (BCG). Použití neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny u karcinomu močového měchýře je podporováno. Kombinovaná ChT obsahující cisplatinu je standardní u pokročilých nebo metastatických pacientů, kteří jsou dostatečně zdatní, aby tolerovali cisplatinu. ChT na bázi karboplatiny se doporučuje u pacientů nevhodných pro cisplatinu. Pembrolizumab nebo atezolizumab jsou alternativní volbou pro pacienty, kteří jsou PD-L1-pozitivní a nejsou způsobilí pro ChT na bázi cisplatiny. Prvním konjugátem protilátka-lék, který přinesl povzbudivé údaje, byl enfortumab vedotin. Erdafitinib je pan-FGFR tyrozinkinázový inhibitor a první Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických (FDA) schválená cílená terapie pro metastatický uroteliální karcinom s alterací FGFR2/3 po chemoterapii obsahující platinu.

Klíčová slova: uroteliální karcinom močového měchýře, chemoterapie na bázi platiny, inhibitory imunitního kontrolního bodu, inhibitory receptoru fibroblastového růstového faktoru, konjugáty protilátek.

Treatment of urothelial carcinoma bladder cancer

Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) should follow a risk-stratified approach with transurethral resection (TUR) and intravesical chemotherapy (ChT) or Bacillus Calmette-Guérin vaccine (BCG) in intermediate- and high-risk patients. The use of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer is supported. Cisplatin-containing combination ChT is standard in advanced or metastatic patients fit enough to tolerate cisplatin. Carboplatin-based ChT is recommended in patients unfit for cisplatin. Pembrolizumab or atezolizumab are alternative choices for patients who are PD-L1-positive and not eligible for cisplatin-based ChT. The first antibody drug conjugate to report encouraging data was enfortumab vedotin. Erdafitinib is a pan-FGFR tyrosine kinase inhibitor and the first U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved targeted therapy for metastatic urothelial carcinoma with FGFR2/3 alterations following platinum-containing chemotherapy.

Key words: urothelial carcinoma bladder cancer, platinum based chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, fibroblast growth factor receptor inhibitors, antibody drug conjugates.

Přibližně 75 % pacientů s karcinomem močového měchýře má neinvazivní karcinom močového měchýře (pTa-pT1, pTis). U pacientů s T2a-T4b je diagnostikován primární invazivní karcinom močového měchýře (MIBC) a až 15 % pacientů má předchozí anamnézu NMIBC, téměř výhradně vysoce rizikové NMIBC (1).

Neinvazivní karcinom močového měchýře [stadium 0a (TaN0M0), stadium I (T1N0M0), karcinoma in situ (CIS)]

Základem léčby je transuretrální resektce. Opakovaná resekce (re-TUR) je doporučena v případě pochybností o úplnosti první resekce, u všech T1 tumorů a v případě absence

svaloviny detruzoru v resekátu (neplatí pro TaLG/G1 a primární CIS) (2). Intravezikální léčba, závisí na riziku recidivy a progresu, které odhadujeme na základě prognostických faktorů (Tab. 1).

Absolutní kontraindikace intravezikální instilace BCG jsou: podání během prvních dvou týdnů po TUR, u pacientů s viditelnou hematu-

říí, po traumatické katetrizaci a také u pacientů se symptomatickou infekcí močových cest (4).

Invazivní karcinom močového měchýře (T2a-T4b N0 M0)

Neoadjuvantní chemoterapie

Podávání chemoterapie před plánovanou cystektomií u pacientů s operabilním svalovinu infiltrujícím uroteliálním karcinomem močového měchýře (T2-T4N0M0) má teoretické výhody a nevýhody. Očekává se, že snášenlivost chemoterapie a její tolerance bude před cystektomií lepší. Lze očekávat příznivou patologickou odpověď, což je určeno především dosažením ypT0, <ypT1, ypN0 a negativních chirurgických okrajů. Neexistují žádné prospektivní studie, které by naznačovaly, že opožděný chirurgický zákrok v důsledku neoadjuvantní chemoterapie má negativní dopad na přežití. ChT v neoadjuvantní zřejmě neovlivňuje výsledek chirurgické morbidit. Měla být použita pouze u pacientů vhodných pro chemoterapii kombinovanou s cisplatinou; jiné kombinace (nebo monoterapie) nebyly v neoadjuvantní léčbě plně testovány. Nejčastěji jsou používané režimy dose-dense MVAC (ddMVAC) a gemcitabin/cisplatina (GC)(5).

Neoadjuvantní imunoterapie

Checkpoint inhibitory PD-1/PD-L1 jsou stále častěji testovány v neoadjuvantním prostředí; buď jako monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií nebo inhibicí kontrolního bodu CTLA-4. Údaje ze dvou studií fáze II byly předloženy s povzbudivými výsledky. Výsledky studie fáze II s použitím inhibitoru PD-1 pembrolizumab uváděly úplnou patologickou remisi (pT0) u 42 % a patologickou odpověď (< pT2) u 54 % pacientů (6), zatímco ve studii fáze II s jedním ramenem s atezolizumabem byla hlášena míra patologické kompletní odpovědi 31% (7). Imunoterapie samotná nebo v kombinaci však zatím není v neoadjuvantní léčbě schválena.

Adjuvantní chemoterapie: velká retrospektivní analýza založená na National Cancer Data Base zahrnující 15 397 pacientů s lokálně pokročilým (pT3/4) nebo uzlinově pozitivním onemocněním prokázala přínos adjuvantní chemoterapie v celkovém přežití u pacientů

Tab. 1. *Neinvazivní karcinom močového měchýře – léčba podle rizikových skupin (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
EAU riziková skupina: nízké riziko	
Nabídněte jednu okamžitou instilaci intravezikální chemoterapie (mitomycin C, epirubicin po transuretrální resekci močového měchýře).	silné
EAU riziková skupina: střední riziko	
U všech pacientů buď jednoletá léčba plnou dávkou BCG (indukce, která zahrnuje 6 aplikací po týdnu plus 3týdenní instilace po 3, 6 a 12 měsících), nebo instilace chemoterapie (optimální schéma není známo), doporučuje se jeden rok. Konečná volba by měla odrážet individuální riziko recidivy a progresu pacienta, jakož i účinnost a vedlejší účinky každé léčebné modalit. Nabídněte jednu okamžitou instilaci chemoterapie pacientům s malými papilárními recidivami (pravděpodobně Ta LG/G1) detekovanými více než jeden rok po předchozí TUR.	silné
EAU riziková skupina: vysoké riziko	
Nabídněte intravezikální instilace plné dávky BCG po dobu jednoho až 3 let nebo diskutujte o okamžité radikální cystektomii (RC).	silné
EAU riziková skupina: velmi vysoké riziko	
Nabídněte RC nebo intravezikální plné dávky BCG instilace po dobu jednoho až 3 let těm, kteří odmítají nebo nejsou způsobilí pro radikální cystektomii	silné

Tab. 2. *Neoadjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud je vhodná chemoterapie na bázi cisplatin, nabídněte pacientům se svalovinu invazivním karcinomem močového měchýře (T2-T4a, N0 M0) neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii na její bázi.	silné
Nenabízejte neoadjuvantní kombinovanou chemoterapii pacientům, kteří nejsou způsobilí pro kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Neoadjuvantní imunoterapii nabídněte pouze pacientům v rámci klinické studie.	silné

Tab. 3. *Adjuvantní chemoterapie a imunoterapie u MIBC (3)*

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Pokud nebyla podána neoadjuvantní chemoterapie, nabídněte pacientům s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+ adjuvantní kombinovanou chemoterapii na bázi cisplatin.	silné
Diskutujte o imunoterapii nivolumabem u vybraných pacientů s onemocněním pT3/4 a/nebo pN+, kteří nejsou způsobilí pro adjuvantní chemoterapii na bázi cisplatin nebo ji odmítli.	slabé

s uroteliálním karcinomem (UC) (8). U pacientů s konkomitantní variantní nebo čistě variantní histologií však nebyl zjištěn žádný přínos.

Adjuvantní imunoterapie: tři studie fáze III hodnotily přínos monoterapie inhibitorů kontrolních bodů PD-1/PD-L1 (atezolizumab, nivolumab nebo pembrolizumab) u pacientů se svalovinu invadujícím uroteliálním karcinomem. Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná studie CheckMate 274 fáze III adjuvantní nivolumab vs. placebo po dobu až jednoho roku (neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatin byla povolena před vstupem do studie) prokázala významné zlepšení mediánu bez příznaku onemocnění (DFS), a to 20,8 měsíce u nivolumabu a 10,8 měsíce u placeba (9). Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ve Spojených státech amerických a Evropská léková agentura (EMA) schválili nivolumab pro adjuvantní léčbu pacientů s UC, kteří mají po cystektomii vysoké riziko recidivy. Nivolumab v České republice nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Metastatický uroteliální karcinom (mUC)

První linie systémové terapie

Obecně můžeme pacienty s ještě neléčeným mUC rozdělit do tří kategorií. Jde o pacienty schopné podstoupit terapii na bázi cisplatin, pacienty schopné podstoupit léčbu na bázi karboplatinu a pacienty, pro které je léčba na bázi platinových derivátů zcela nevhodná (Tab. 4). Až 50 % pacientů s karcinomem močového měchýře není vhodnými kandidáty pro terapii cisplatinovými deriváty. Většina z nich však pořád může podstoupit terapii karboplatinou.

Cis-platina „fit“ pacienti

Standardem terapie jsou režimy na bázi cisplatin. Jako nejvhodnější režim se jeví gemcitabin + cisplatina, který má naproti režimu MVAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin, cisplatina) menší toxicitu. Při využití režimu ddMVAC se zkrácenými intervaly mezi

cykly, je nutná primární profylaxe růstovými faktory po každém cyklu ChT. Pokud nedojde na této terapii k progresi, případně je dosaženo parciální nebo kompletní remise, je indikována udržovací léčba imunoterapií avelumabem (10).

Cis-platina „unfit“ pacienti

U této skupiny pacientů je standardem gemcitabin/karboplatina s opět možnou udržovací léčbou avelumabem, pokud nedošlo minimálně k progresi choroby. Je potřeba mít na paměti, že karboplatina není považována za ekvivalentní náhradu cisplatinu a není indikována u pacientů schopných podstoupit terapii cisplatinou (10). Studie IMvigor 130, Keynote 361 a DANUBE zahrnovaly experimentální rameno se samotnou imunoterapií s použitím atezolizumabu, pembrolizumabu a durvalumabu (11, 12, 13). Nebyl nalezen žádný přínos z hlediska doby do progresu onemocnění (PFS) nebo celkového přežití (OS) pro použití monoterapie imunoterapií ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny. Kombinace karboplatina/gemcitabin je proto považována za preferovanou volbu léčby první volby u pacientů, kteří nejsou vhodní pro cisplatinu, ale jsou způsobilí pro karboplatinu. Imunoterapie atezolizumabem, nebo pembrolizumabem je alternativou při PD-L1 pozitivitě v monoterapii (3). V České republice však tyto přípravky v první linii léčby zatím nemají úhradu ze zdravotního pojištění.

Platina „unfit“ pacienti

Existuje jen málo dat o terapii pacientů, u kterých není možné podat platinové deriváty. Dle European Society for Medical Oncology (ESMO) doporučení je možnou alternativou u těchto pacientů při PD-L1 pozitivitě imunoterapie. Na základě výsledků dvou jednoramenných studií fáze II (14, 15) byly inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab a atezolizumab schváleny americkou FDA a evropskou EMA pro léčbu první linie u pacientů bez cisplatinu v případě pozitivního nálezu PD-L1. Pozitivita PD-L1 pro použití pembrolizumabu je imunohistochemicky definována jako CPS > 10 s použitím platformy Dako 22C33 a pro atezolizumab jako pozitivita > 5 % imunitních buněk infiltrujících

Tab. 4. Kontraindikace k podání cisplatinu a platinových derivátů (3)

Kontraindikace podání cisplatinu	Kontraindikace podání všech platinových derivátů	Obecné kontraindikace chemoterapie
GFR < 60 ml/min	GFR < 30 ml/min	Závažné komorbidity
ECOG PS ≥ 1	ECOG PS ≥ 2	Závažná infekce
Periferní neuropatie ≥ 2		Nesouhlas a nespolupráce pacienta
Srdeční selhání III. stupně a více		
Audiometrická ztráta sluchu ≥ 2		

GFR: glomerulární filtrace, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status, ml/min: mililitr za minutu

Tab. 5. Přehled léčebných možností metastatického uroteliálního karcinomu (3)

Doporučení Evropské urologické společnosti	Síla doporučení
Léčba první linie u pacientů vhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
Použijte kombinovanou chemoterapii obsahující cisplatinu s GC nebo ddMVAC.	silné
U pacientů nevhodných pro cisplatinu, ale vhodných pro karboplatinu, použijte kombinaci karboplatiny a gemcitabinu.	silné
U pacientů, kteří dosahují stabilního onemocnění nebo lépe po chemoterapii první linie na bázi platiny, použijte udržovací léčbu inhibitory PD-L1 avelumabem.	silné
Léčba první linie u pacientů nevhodných pro chemoterapii na bázi platiny	
V případě vysoké exprese PD-1 zvažte inhibitory kontrolních bodů pembrolizumab nebo atezolizumab.	slabé
Druhá linie léčby.	
Nabídněte pembrolizumab pacientům s progresí během nebo po kombinované chemoterapii na bázi platiny pro metastatické onemocnění.	silné
Další léčba po platině a imunoterapii	
Nabídněte konjugát enfortumab vedotin jako monoterapii pacientům s pokročilým nebo metastazujícím UC předem léčeným platinou a imunoterapií.	silné
Nabídněte léčbu v klinických studiích testujících nová léčiva (např. sacituzumab govitecan); nebo v případě pacientů se změnami FGFR3 inhibitory tyrosinkinázy FGFR.	silné
Vyhodnoťte genetické změny FGFR2/3 pro potenciální použití erdafitinibu u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem, kteří progredovali po chemoterapii obsahující platinu (včetně během 12 měsíců neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie obsahující platinu).	slabé

cích nádor pomocí Ventana SP142. V České republice však není léčba pembrolizumabem, nebo atezolizumabem v této indikaci hrazena z veřejného pojištění.

Kombinace chemoterapie + imunoterapie v 1. linii léčby mUC

Nedávno byly publikovány výsledky tří studií fáze III, které zkoumaly použití imunoterapie v kombinaci s chemoterapií s platinovým derivátem v první linii u pacientů vhodných pro platinu nebo kombinace imunoterapie s imunoterapií. Výsledkem toho zhodnocení je, že tyto tři studie nepodporují použití kombinace inhibitorů kontrolního bodu PD-1/L1 plus chemoterapie nebo kombinace imunoterapie + imunoterapie jako léčby první volby (11, 12, 13).

II. linie systémové terapie

Pokud dojde k progresi po víc než 6–12 měsících od podání první linie ChT, je jednou z možností „rechallenge“ původně platina-senzitivních pacientů. Odpověď do 20 % vykazují

z chemoterapie paclitaxel, gemcitabin, vinflunin (3). Z imunoterapie je v České republice v této indikaci doporučován jenom pembrolizumab, který je v monoterapii hrazen v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu. Dle ESMO má nejvíce dat pro terapii po progresi na platinových derivátech (2). V rámci léčby mUC je možné po progresi na terapii platinou a imunoterapií indikovat cílenou léčbu. Erdafitinib, pan-FGFR inhibitor, je schváleným k léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu. Studie fáze 2 (BCL2001) s erdafitinibem u pacientů s pokročilým UC s alterací FGFR3, refrakterním na platinu, ukázala objektivní odpověď (ORR) 42 % a kontrolu onemocnění u 80 % pacientů (16). Medián doby do progresu (PFS) a celkového přežití (OS) byl 5,5 měsíce a 13,8 měsíce. Na základě těchto výsledků byl erdafitinib v březnu 2018 schválen FDA pro pacienty s pokročilým UC s alterací FGFR2/FGFR3, který progreduje navzdory předchozí léčbě. Toxicita erdafitinibu je pozoruhodná, téměř polovina stupně 3/4, včetně

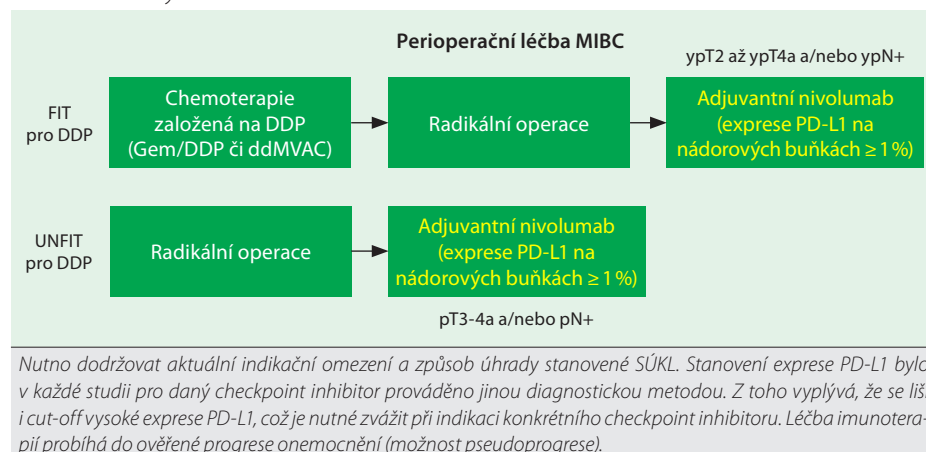
hyperfosfatemie, hyponatremie, stomatitidy, astenie, palmárnoplantárního syndromu, stejně jako oční toxicita (17). Enfortumab vedotin (EV) je konjugát skládající se z monoklonální protilátky zacílené na nektin-4 vázané na monomethyl auristatin E (MMAE), narušující mikrotubuly vedoucí k zástavě mitózy a buněčné smrti. Studie fáze III (EV-301) v rámci terapie druhé linie, kde se enfortumab vedotin srovnával s chemoterapií, včetně vinfluninu nebo taxanu, prokázala zlepšení OS (HR = 0,70; p = 0,001) a PFS (HR = 0,61; p < 0,00001) (18). Sacizumab govitecan (SG) je konjugát sestávající z anti-Trop-2 monoklonální protilátky napojené na SN38 (19). Proběhla studie fáze II TROPHY-U-01, do které byli zařazeni pacienti s mUC s progresí jak po chemoterapii na bázi platiny, tak po inhibitech PD1/L1. Konečný výsledek této kohorty ukázal ORR 27 %, medián PFS a OS byl 5,4 měsíce a 10,5 měsíců (20). V České republice ale prozatím ani jeden z uvedených preparátů nemá stanovenou úhradu.

Trimodální přístup (TMT)

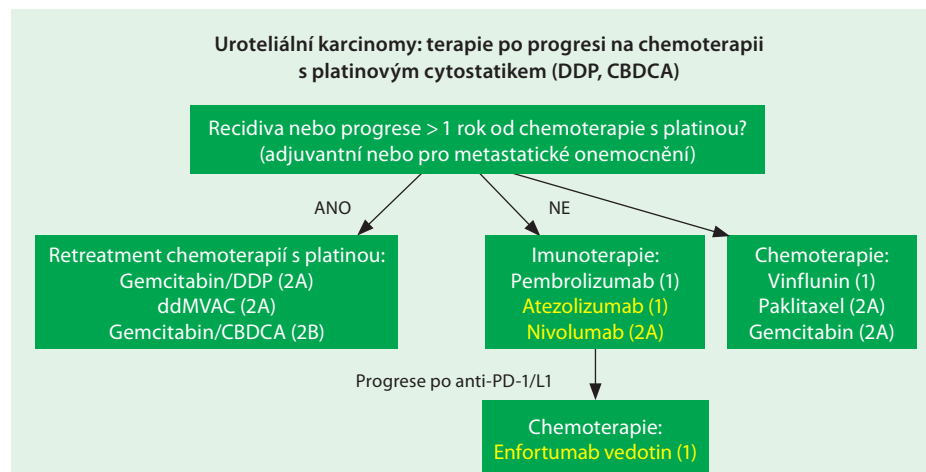
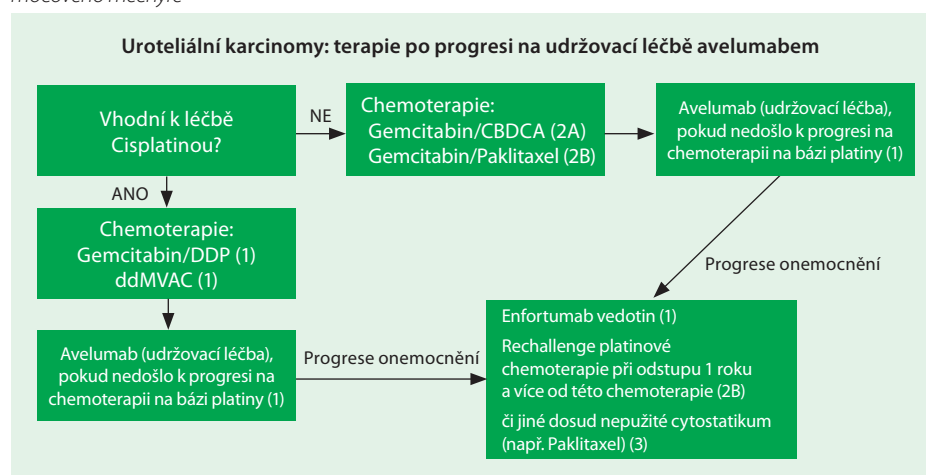
Základní strategií TMT je, že usiluje o zlepšení kvality života související se zdravým zachováním nativního močového měchýře pacienta pomocí maximální transuretrální resekce nádoru močového měchýře s následnou chemoradiační terapií (ChTRT). Z cytostatik se nejvíce užívá cisplatina, obvyklý radiosenzitizující lék u pacientů s adekvátními renálními funkcemi, a je standardem péče. Před chemoradioterapií není indikována neadjuvantní chemoterapie. Potenciální riziko jejího použití před TMT spočívá v tom, že závažná toxicita související s chemoterapií může ohrozit schopnost pacienta provést definitivní TMT. Z tohoto důvodu se upřednostňuje TMT v první linii s následnou adjuvantní chemoterapií. TMT je velmi dobrá volba pro vybrané pacienty nebo pro ty pacienty, kteří opravdu nejsou vhodnými kandidáty na radikální cystektomii (21).

V rámci naší běžné klinické praxe prozatím není možné s ohledem na úhradovou vyhlášku dodržet všechna doporučení EAU. Modrá kniha České onkologické společnosti (2) v léč-

Obr. 1. Doporučení České onkologické společnosti v perioperační léčbě uroteliálního karcinomu močového měchýře



Obr. 2. a 3. Doporučení České onkologické společnosti v léčbě metastatického uroteliálního karcinomu močového měchýře



Žlutě jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2023 stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

bě mUC močového měchýře doporučuje – viz. Obr. 1–3.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63:234–241.
- www.linkos.cz.
- Non-muscle-invasive Bladder Cancer – DISEASE MANAGE-

MENT – Uroweb.

- Unda-Urzaiz M, Cozar-Olmos JM, Miñana-Lipez B, et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guérin in the treatment of bladder tumours in standard clinical

practice. *Actas Urol Esp*. 2018;42:238.

- Yin M, Joshi M, Meijer RP, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist*. 2016;21:708.

6. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3353.

7. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med.* 2019;25:1706.

8. Galsky MD, Stensland K, Moshier E, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:825.

9. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwendt JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384:2102.

10. Powles T, Parj HS, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218.

11. Galsky MD, Arija JAA, Bamias A, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1547.

12. Powles T, CSösi T, Özgüröglu M, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemother-

rapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931.

13. Powles T, Heijden MS, Castellano D, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1574.

14. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483.

15. Balar AV, Galsky MG, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389:67.

16. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl.):4503.

17. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(4):338-348.

18. Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, et al. EV-301: Phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7_suppl):TPS497-TPS497.

19. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2/SN-38 Antibody-Drug Conjugate: Characterization and Efficacy in Pancreatic, Gastric, and Other Cancers. *Bioconjug Chem.* 2015;26(5):919-931.

20. Loriot Y, Balar AV, Petrylak DV, et al. Editor TROPY-U-01 cohort 1 final results: A phase II study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic urothelial cancer (mUC) that has progressed after platinum (PLT) and checkpoint inhibitors (CPI). *Annals of Oncology.* 2020;31(suppl. 4):S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325; September 19, 2020; Presented at ESMO Virtual Congress 2020.

21. Huddart RA, Hall E, Lewis R, et al. Patient-reported Quality of Life Outcomes in Patients Treated for Muscle-invasive Bladder Cancer with Radiotherapy ± Chemotherapy in the BC2001 Phase III Randomised Controlled Trial. *Eur Urol.* 2020;77:260.

VZPOMÍNÁME

Začátkem února 2023 odešel emeritní přednosta Ústavu lékařské chemie a biochemie LF UP prof. MUDr. RNDr. Vilím Šimánek, DrSc.

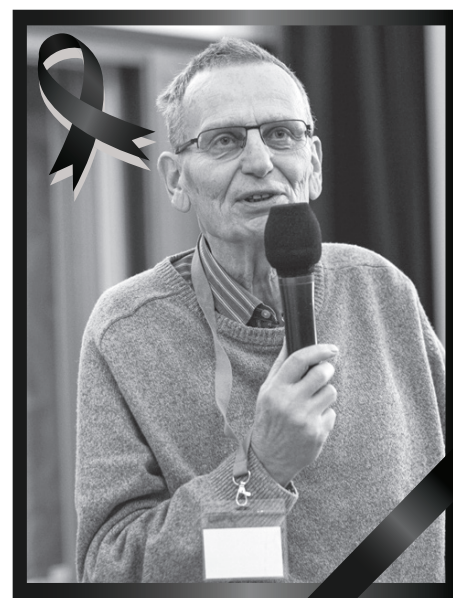
Pan profesor byl mezinárodně uznávaným odborníkem na výzkum přírodních látek, byl autorem a spoluautorem 255 odborných prací, 7 českých patentů a 12 průmyslových vzorů. Stal se členem několika domácích i zahraničních odborných společností a byl nositelem Hanušovy medaile (nejvyššího ocenění České společnosti chemické za výsledky vědecké práce v chemických oborech) a zlaté medaile „Za zásluhy o rozvoj UP“ za vedení odborného časopisu LF UP Biomedical Papers.

Kromě vědy se také věnoval osvětě laické populace o karcinomu prostaty a byl jedním

ze zakladatelů Sdružení pacientů s onemocněním prostaty PROSTAK a zároveň i jejím ředitelem. Napří Českou republikou organizoval setkání pacientů s onemocněním prostaty a rodinných příslušníků. V rámci těchto setkání zaznívaly odborné přednášky týkající se nejen samotné nemoci, jaké jsou možnosti léčby, ale také toho, jak s touto nemocí žít.

Jsmo velmi rádi, že jsme se mohli na této aktivitě pana profesora podílet a spousta pacientů bude jistě na milá setkání s panem profesorem dlouho vzpomínat.

Kolektiv pracovníků společnosti SOLEN



R. I. P.

PROSTAK

Finerenon: farmakologický profil

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Finerenon je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru. Kromě vysoce selektivní blokády nadměrné aktivace tohoto receptoru u kardiorenálních onemocnění také inhibuje aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Ovlivňuje tím jeden ze tří hlavních mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Jeho biologická dostupnost se pohybuje kolem 43 %, distribuční objem je 53 l, vazba na plazmatický albumin dosahuje 92 %. Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na CYP3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP2C8 na farmakologicky neaktivní metabolity. Exkrece se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 h. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu je hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: finerenon, diabetes 2. typu, chronické onemocnění ledvin, farmakodynamika, farmakokinetika.

Finerenone: pharmacological profile

Finerenone is a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. In addition to the highly selective blockade of the over-activation of this receptor in cardiorenal diseases, it also inhibits the activation of specific cofactors involved in the expression of genes involved in the pathophysiology of inflammation, tissue fibrosis and hypertrophy. It thereby affects one of the three major mechanisms of progression of chronic kidney injury in type 2 diabetes. It is administered at a maintenance dose of 20 mg orally once daily. Its bioavailability is about 43%, volume of distribution 53 l, and binding to plasma albumin 92%. Metabolism of finerenone is 90 % made by CYP3A4, with the remainder metabolised primarily by CYP2C8 to pharmacologically inactive metabolites. Excretion is 80 % in the urine with a half-life of 2–3 h. The most common adverse effect of finerenone is hyperkalaemia. However, it does not exhibit antiandrogenic side effects. In a program of clinical trials, it has demonstrated efficacy and safety in the treatment of chronic renal insufficiency in patients with type 2 diabetes.

Key words: finerenone, diabetes type 2, chronic kidney disease, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Historie a charakteristika

Finerenon je nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru, jehož přírodním agonistou je aldosteron. Je v současné době zaváděn do léčby chronického onemocnění ledvin s albuminurií spojeného s diabetem 2. typu.

V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy, antagonizující mineralokortikoidní receptor. Prvním je spironolakton, zavedený již v roce 1957 jako

diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. V roce 1987 byl schválen jeho selektivnější derivát eplerenon. Koncem 90. let minulého století byl prokázán příznivý efekt těchto látek na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombinální léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Hlavním limitem využívání těchto látek v běžné praxi se ukázal být vysoký výskyt epizod hyperkalémie, který vede k nutnosti přerušování léčby (1). Nezanedbatelný je

také výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie.

Na základě znalosti faktu, že u chronické renální insuficience dochází k nadměrné aktivaci mineralokortikoidního receptoru nezávisle na aktuálních plazmatických koncentracích aldosteronu byl předpokládán i příznivý efekt těchto látek u této skupiny nemocí. Přínos steroidních antagonistů aldosteronu přidaných k léčbě ACE inhibitory nebo sartany byl zhodnocen metaanalýzou dat z publikova-

ných klinických studií (2). Na základě údajů od téměř 6 tisíc pacientů trpících chronickým onemocněním ledvin s albuminurií její autoři konstatovali, že přidání těchto látek vede ke snížení albuminurie, progresi poklesu glomerulární filtrace a vzestupu krevního tlaku, ale za cenu významného zvýšení rizika hyperkalémie, akutní renální insuficience a výskytu gynekomastie (2). Poměr přínosů a rizik v tomto případě zůstává nejistý (1).

Novou třídou antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnostní a účinnostní profil v léčbě kardiorenálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se v Evropě dostává do klinické praxe.

Mechanismus účinku

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou (3). Mineralokortikoidní receptor patří mezi intracelulární receptory spolu s receptory pro androgeny, estrogeny, gestageny a glukokortikoidy. Jeho přirozeným agonistou je aldosteron, nicméně stejnou afinitu k němu vykazuje i kortizol a progesteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání (4). Prozatím bylo identifikováno 22 kofaktorů asociovaných s mineralokortikoidním receptorem, které determinují plnou transkripční odpověď na jeho aktivaci. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem, než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených v patofyziologii zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání (5).

Chronické onemocnění ledvin a další kardiorenální onemocnění jsou spojeny

s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, která je jednou z příčin zánětu a fibrotizace ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému (6). V tomto případě je finerenon schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání (7).

Zmíněný mechanismus účinku ovlivňuje jeden ze tří hlavních patofyziologických mechanismů progresi chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Zatímco k ovlivnění hemodynamických (zvýšení systémového a intraglomerulárního krevního tlaku) a metabolických (hyperglykémie) změn při diabetu 2. typu je k dispozici řada účinných léčiv, finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje třetí mechanismus progresi poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání (7). Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (8).

Farmakokinetika

Po perorálním podání je finerenon rychle absorbován a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací mezi 30 a 75 minutami po podání nalačno. Potrava jeho absorpci významně neovlivňuje. Jeho biologická dostupnost se pohybuje kolem 43 % z důvodu first-pass metabolismu ve střevním epitelu a játrech. Distribuční objem je 53 l, vazba na plazmatický albumin dosahuje 92 % (8, 9). Pro jeho účinek je významný i poměr tkáňové distribuce mezi ledvinami a myokardem, který je zhruba vyrovnaný, zatímco steroidní inhibitory mineralokortikoidního receptoru mají výrazně vyšší afinitu k renální tkáni (7).

Metabolismus finerenonu se odehrává z 90 % na cytochromu P450 3A4, zbývající část je metabolizována především na CYP 2C8. Všechny 4 hlavní metabolity jsou farmakolo-

gicky neaktivní. Exkrece metabolitů se děje z 80 % močí s poločasem 2–3 h (8, 10).

Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně per os. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemií. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci sérového draslíku $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalémie mezi 4,8 a 5,0 mmol/l lze zvážet zahájení léčby při dalším sledování kalémie během prvních 4 týdnů. Nad tuto hodnotu již léčba nemá být zahajována.

Pokud jde o renální funkce, při hodnotě eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotě eGFR < 60 ml/min/1,73 m² volíme jako zahajovací dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR < 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat.

Po prvních 4 týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemií a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné zvýšit dávku na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² a při kalemií $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud je hladina kalémie $\leq 4,8$ mmol/l, zvyšuje se na/ponechává se dávka 20 mg. Pokud je hladina sérového draslíku mezi 4,8 a 5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemií ($> 5,5$ mmol/l), může se začít znovu po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně (8) (Tab 1).

Nežádoucí účinky a lékové interakce

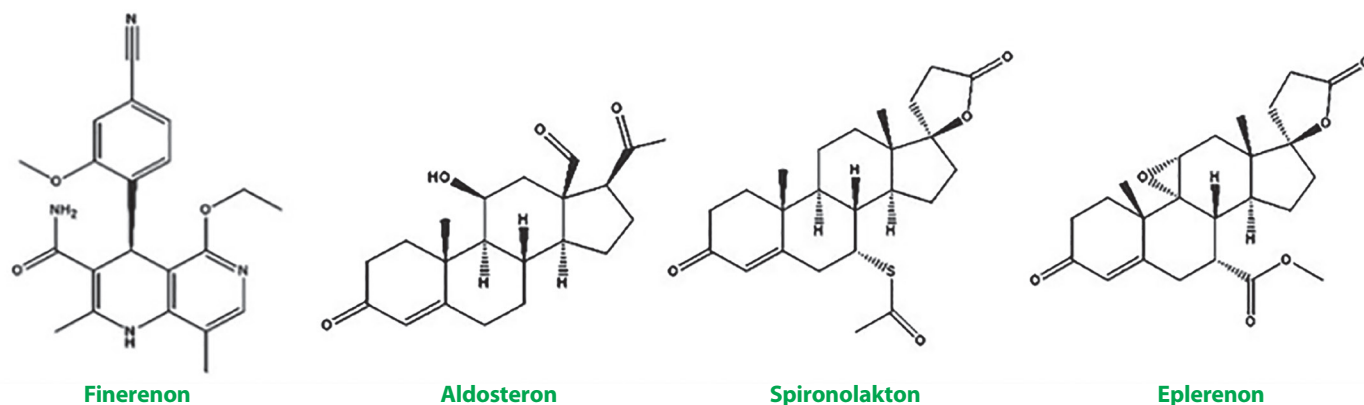
Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalémie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem oproti 6,9 % pacientům užívajících placebo. Další časté poruchy iontové rovnováhy by-

Tab. 1. Pokračování léčby finerenonem a úprava dávky po 4 týdnech léčby (8)

		Aktuální dávka finerenonu (jednou denně)	
		10 mg	20 mg
Aktuální hladina draslíku v séru (mmol/l)	$\leq 4,8$	Zvyšte dávku na 20 mg finerenonu jednou denně*	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně
	$> 4,8$ až 5,5	Ponechejte dávku 10 mg jednou denně	Ponechejte dávku 20 mg jednou denně
	$> 5,5$	Přerušte léčbu finerenonem. Zvažte opětovné zahájení léčby dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l	Přerušte léčbu finerenonem. Znovu zahajte léčbu dávkou 10 mg jednou denně, pokud je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l.

*Ponechejte dávku 10 mg jednou denně, pokud hodnota eGFR klesla o $> 30\%$ v porovnání s předchozím měřením

Obr. 1. Chemická struktura nesteroidního antagonisty mineralokortikoidního receptoru finerenonu ve srovnání s přirozeným agonistou aldosteronem a steroidními antagonisty spironolaktonem a eplerenonem



ly hyponatremie a hyperurikemie. Na dávce závislé a reverzibilní byly i hypotenze a pokles glomerulární filtrace. Méně častý byl pokles sérového hemoglobinu a hematokritu při anémii. Vyskytnout se mohou i alergické reakce, nejčastěji s kožní symptomatologií (svědění) (8). Nesteroidní chemická struktura a vysoká selektivita k cílovému receptoru zajišťuje finerenonu absenci antiandrogenních nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie nebo erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen.

Z farmakodynamických lékových interakcí je nejvýznamnější potenciace hyperkalemizujícího účinku finerenonu jinými léky. Není vhodné současné užívání jiných antagonistů aldosteronu (spironolaktonu nebo eplerenonu), nedoporučuje se ani kombinace s klasickými kalium šetřícími diuretiky amiloridem nebo triamterenem. Opatrnost je třeba při léčbě trimetoprimem (i v kombinaci se sulfametoxyzolem), kdy je potřeba sledovat hladinu draslíku v séru a může být nutné podávání finerenonu dočasně přerušit (8).

Pro možné farmakokinetické lékové interakce je nejvýznamnějším předpokladem téměř kompletní metabolizace finerenonu na CYP3A4 (9, 11, 12). Současné podávání silných inhibitorů této formy cytochromu P450 je přímo kontraindikováno. Nejčastěji bude pravděpodobně připadat v úvahu klaritromycin, itraconazol a ritonavir. Stejně tak se nedoporučuje užívat grapefruitové šťávy. Středně silné a slabé inhibitory mohou být podávány se zvýšenou opatrností, především stran rizika hyperkalemie (8).

Silné a středně silné induktory CYP3A4 mohou významně snižovat účinek finerenonu,

proto není doporučeno současné podávání látek jako je rifampicin, karbamazepin, fenytoin a extrakty z třezalky tečkované (8).

Výsledky klinických studií

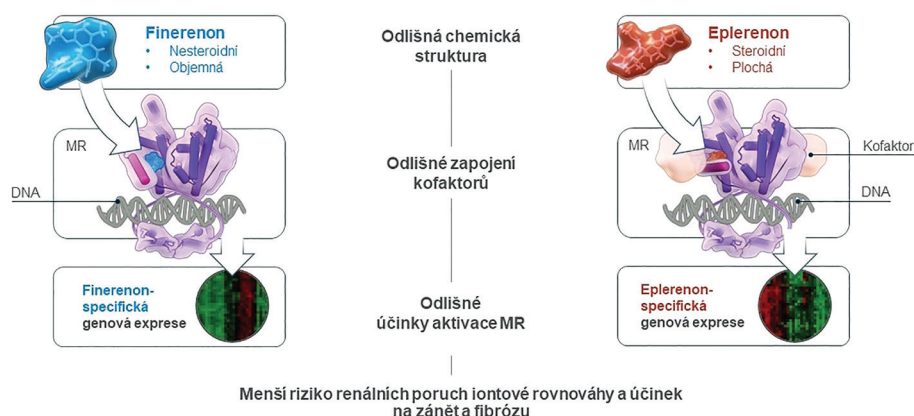
Program studií II. fáze klinického hodnocení s názvem ARTS (Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study) zahrnul celkem více než 2 000 pacientů. Byl zaměřen na ověření účinnosti a bezpečnosti u pacientů s diabetem 2. typu a chronickou renální insuficiencí nebo u osob s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a diabetem 2. typu nebo chronickou renální insuficiencí (13).

Studie ARTS-DN (Diabetic Nephropathy) zahrnuje 821 pacientů s diabetem 2. typu a albuminurií. Přidání finerenonu k léčbě ACE inhibitory nebo sartanem vedlo po 90 dnech léčby k 25–38% redukcí poměru albuminu a kreatininu v moči ve srovnání s přidáním placeba. Přitom došlo jen k minimálním poklesům krevního tlaku a eGFR i výskytu hyperkalemie (14).

Redukce progresu chronické renální insuficience a kardiovaskulární mortality a morbidity byla u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin studována ve dvou placebem kontrolovaných, multicentrických, randomizovaných a dvojité zaslepených studiích fáze III klinického hodnocení nazvaných FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (13).

Ve studii FIDELIO-DKD bylo randomizováno 5 674 diabetiků 2. typu s chronickou renální insuficiencí, s prokázanou perzistentní albuminurií (> 30 mg/g až 5 000 mg/g), eGFR 25 až 75 ml/min/1,73 m² a hladinou draslíku v séru ≤ 4,8 mmol/l při screeningu v poměru 1:1 do skupiny léčené finerenonem a kontrolní placebové. Všichni zařazení byli léčeni maximální doporučenou a tolerovanou dávkou ACEi nebo ARB. Primárním hodnoceným kompozitním parametrem bylo renální selhání, setrvalý pokles eGFR o 40 % a více nebo smrt z renálních příčin. Sekundární kompozitní parametr sestával z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospita-

Obr. 2. Porovnání farmakodynamiky finerenonu a eplerenonu



lizace pro srdeční selhání. Medián sledování v této studii byl 2,6 roku. Primární parametr se vyskytl u 17,8 % léčených finerenonem a 21,1 % pacientů v placebové skupině (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; $p = 0,001$), hlavní sekundární parametr u 13,0 a 14,8 % pacientů (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,99; $p = 0,03$). Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v obou skupinách, hyperkalémie s nutností trvalého vysazení léčby se vyskytla u 2,3 % pacientů léčených finerenonem oproti 0,9 % v placebové skupině (15).

Studie FIGARO-DKD randomizovala 7 352 pacientů trpících diabetem 2. typu s chronickou renální insuficiencí, kteří měli při vstupních vyšetřeních prokázanou přetrvávající albuminurii s UACR ≥ 30 mg/g až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min/1,73 m² nebo UACR ≥ 300 mg/g a eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Při vstupních vyšetřeních museli mít pacienti hodnotu draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l. Klíčové

výstupy byly opačné než v první studii, primárním parametrem byl kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání. Sekundárním byl kompozit renálního selhání, setrvalého poklesu eGFR o 40 % a více a úmrtí z renálních příčin. Medián sledování byl 3,4 roku. Primární parametr byl zaznamenán u 12,4 % pacientů v léčené skupině oproti 14,2 % v placebové (HR 0,87; 95% CI 0,76–0,98; $p = 0,03$), sekundární potom u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a 10,8 % v placebové skupině (HR 0,87; 95% CI 0,76–1,01). Nejvyšší podíl na benefitu finerenonu měl nižší počet hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,71; 95% CI 0,56–0,90). Hyperkalémie vedoucí k nutnosti trvalého vysazení léčby se vyskytla u 1,2 % léčených vs 0,4 % v placebové skupině (16).

Závěr

Finerenon je lék, který odlišným způsobem ovlivňuje hyperaktivitu mineralokortikoidního receptoru a tím příznivě zasahuje do patofyziologie kardiorenálních onemocnění. Díky tomu, že působí na jejich zánětlivou a proliferační složku, vhodně doplňuje dva dosud využívané mechanismy farmakologického ovlivnění jejich patofyziologie, hemodynamický a metabolický. V dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu. V budoucnu lze předpokládat rozšíření jeho indikací i na další onemocnění, ve kterých hraje významnou roli uvedený patofyziologický mechanismus.

*Podpořeno společností Bayer s. r. o.
(číslo schválení: PP-KER-CZ-0101-1, 04/2023).*

LITERATURA

- Georgianos PI, Agarwal R. The Nonsteroidal Mineralocorticoid-Receptor-Antagonist Finerenone in Cardiorenal Medicine: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Am J Hypertens*. 2023;36(3):135-143.
- Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GF. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10:CD007004.
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension*. 2018;71(4): 599-608.
- Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014;4:965-994.
- Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-161.
- Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease:

- Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-2045.
- González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, Valle A, Soler MJ, Facila L. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med*. 2023;55(1):502-513.
 - SPC Kerendia. Verze z 1. 3. 2023, dostupné na www.sukl.cz.
 - Heinig R, Gerisch M, Engelen A, Nagelschmitz J, Loewen S. Pharmacokinetics of the Novel, Selective, Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Healthy Volunteers: Results from an Absolute Bioavailability Study and Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(6):715-727.
 - Gerisch M, Heinig R, Engelen A, Lang D, Kolkhof P, Radtke M, Platzeck J, Lovis K, Rohde G, Schwarz T. Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(11):1546-1555.
 - Heinig R, Fricke R, Wertz S, Nagelschmitz J, Loewen S. Results From Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Inhibitory Effect of Finerenone on the Drug

- Transporters BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022;47(6):803-815.
- Heinig R, Gerisch M, Bairlein M, Nagelschmitz J, Loewen S. Results from Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo Investigating the Effect of Finerenone on the Pharmacokinetics of Comedications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(4):433-444.
 - Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(6):1014-1023.
 - Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-894.
 - Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229.
 - Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-2263.

*Zkrácené informace o léku Kerendia®
naleznete na straně 33.*

Nyní můžete pro své pacienty s CKD a DM2 udělat víc

- **Kardio-renální benefit¹**
- **Ovlivnění zánětlivých a fibrotických faktorů¹**

Snížení rizika progresu chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu¹

ZKrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní popule viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefrutem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nefinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby

během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety). **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023.

Výdej přípravků Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_FIN-CZ-0013-1
02/2023

Reference: 1. SPC přípravku Kerendia®, dostupné z: https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf
CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu

BAYER s.r.o.
Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika
Recepce: Tel.: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

Farmakokinetické vlastnosti flukloxacinu

Vendula Kubíčková¹, Vladimíra Vojtová², Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

²Ústav farmakologie 2. LF UK v Praze

Flukloxacin je polosyntetické betalaktamové antibiotikum ze skupiny isoxazolylicinů. Od oxacilinu se liší připojením jednoho atomu fluoru a chloru na benzenové jádro, což zlepšuje vstřebávání z GIT a prodlužuje jeho biologický poločas. Jeho biologická dostupnost je 54–79 %, distribuční objem $0,14 \pm 0,14$ l/kg, vazba na plazmatické bílkoviny dosahuje 92–95 %. Metabolizován je jen asi z 10 %, vylučuje se ze 75 % ledvinami glomerulární filtrací i tubulární sekrecí s poločasem 0,75–1,14 h. Dávkování se dle závažnosti stavu a charakteristik pacienta pohybuje od 500 mg každých 8 hodin p. o. až po 2 g co 4 h i. v., celková denní dávka by neměla překročit 12 g. Terapeutické monitorování by mohlo optimalizovat dávkování u pacientů se zvýšenou renální clearance a u onemocnění způsobených méně citlivými patogeny, mělo by být založeno na stanovení jeho volné frakce.

Klíčová slova: flukloxacin, farmakokinetika, dávkování, PKPD charakteristiky.

Flucloxacillin pharmacokinetic properties

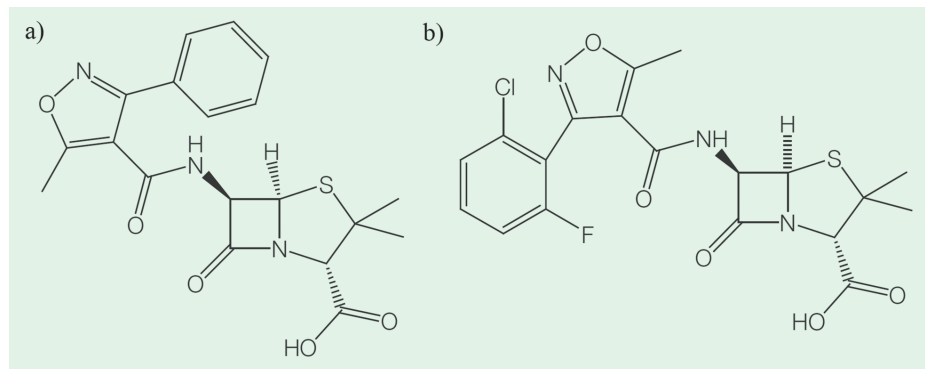
Flucloxacillin is a semi-synthetic betalactam antibiotic from the group of isoxazolylicins. It differs from oxacillin by the attachment of one fluorine-chlorine atom to the benzene nucleus which improves absorption from the GIT and prolongs its biological half-life. Its bioavailability is 54–79 %, volume of distribution is 0.14 ± 0.14 l/kg, and plasma protein binding is 92–95 %. It is only about 10 % metabolised, 75 % excreted by the kidneys via glomerular filtration and tubular secretion with a half-life of 0.75–1.14 h. Dosage ranges from 500 mg every 8 h PO to 2 g every 4 h IV, depending on the severity of the condition and patient characteristics, the total daily dose should not exceed 12 g. Therapeutic monitoring could optimize dosing in patients with increased renal clearance and in diseases caused by less sensitive pathogens, and should be based on determination of its free fraction.

Key words: flucloxacillin, pharmacokinetics, dosing, PKPD characteristics.

Základní charakteristika

Flukloxacin je polosyntetické betalaktamové antibiotikum, které je v ČR registrováno v intravenózní i perorální lékové formě. Společně s oxacilinem patří do skupiny isoxazolylicinů. Tato skupina vznikla modifikací postranního řetězce základní β -laktamové molekuly a zajišťuje tak odolnost vůči stafylokokové β -laktamáze. Flukloxacin se od oxacilinu liší připojením jednoho atomu fluoru a chloru na benzenové jádro (Obr. 1). Tato úprava v molekule zlepšuje vstřebávání z GIT a prodlužuje jeho biologický poločas (1, 2). Stejně jako všechna ostatní β -laktamová antibiotika

Obr. 1. Chemická struktura: a) oxacilinu; b) flukloxacinu



isoxazolyliciny inhibují syntézu peptidoglykanu a narušují tak buněčnou stěnu bakterií. Antibakteriální účinek flukloxaci-

linu je tedy baktericidní a závislý na čase. Postantibiotický efekt je krátký a prokazatelný jen u gram pozitivních bakterií (2).

V praxi je flukloxacilin využíván při léčbě a profylaxi infekcí s předpokládanou či prokázanou stafylokokovou etiologií. Profylakticky je využíván v kardiovaskulární či ortopedické chirurgii. Hlavní indikace pro léčebné podání jsou infekce kůže a měkkých tkání, horních i dolních cest dýchacích, kostí a kloubů či infekcí krevního řečiště včetně endokarditid (1, 2).

Flukloxacilin je dobře snášen, jako časné nežádoucí účinky jsou popisovány pouze mírné GIT poruchy a alergické reakce různého typu. Jako vzácné nežádoucí účinky jsou v registrační dokumentaci uváděny pseudomembranózní kolitida, hepatitida, cholestatická žloutenka, neutropenie, nemoci nervového systému či anafylaktický šok (3).

Doporučené dávkování

Výhodou flukloxacilinu oproti oxacilinu je delší biologický poločas (1 h oproti 0,4–0,7 h) umožňující delší dávkovací interval po 6 nebo 8 hodinách. Pro perorální léčbu jsou registrovány tobolky 250 a 500 mg. Pro dospělé je doporučeno dávkování 500 mg každých 8 hodin. V případě potřeby lze podat až 3 g/den, rozdělených do tří nebo čtyř dávek. U dětí do 12 let je doporučena dávka 50 mg/kg den rozdělená do tří dávek, podávaných každých 8 hodin. U starších pacientů není nutná úprava dávky, pokud mají zachovány normální renální funkce (3).

Při parenterálním podávání je pro dospělé pacienty doporučená dávka 1–4 g/den, rozdělená do tří až čtyř dílčích dávek, podané i. v. nebo i. m. V případě závažných infekcí lze podat až 8 g flukloxacilinu ve 4 dílčích dávkách. Jednotlivé dávky v bolusové injekci nebo infuzi by neměly přesáhnout 2 g, délka infuzního podání by měla být minimálně 20–30 min a celková denní dávka by neměla překročit 12 g. U pediatrické populace je doporučováno 25–50 mg/kg/den podávaných ve 3–4 stejných dávkách i. m. nebo i. v., v případě závažných infekcí 100 mg/kg/den podávaných ve 3–4 dílčích dávkách (3).

U pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min je doporučená dávka 1 g každých 8 hodin nebo každých 12 hodin, pro anurické pacienty je doporučována maximální dávka 1 g každých 12 hodin. U pacientů se sníženou funkcí jater není nutné redukovat dávku (3).

PK/PD charakteristika a její vliv na dávkování

Mechanismus účinku a antibakteriální spektrum flukloxacilinu jsou shodné s oxacilinem. Spektrum účinku flukloxacilinu zahrnuje primárně *Staphylococcus aureus* (mimo methicilin-rezistentní kmeny) a koaguláza-negativní stafylokoky. Vůči streptokokům a dalším gram-pozitivním mikrobům vykazuje slabší účinek (1, 4). Z hlediska PK/PD parametrů je možné považovat za ekvivalentní dávkovací režimy uvedené v tabulce 1.

Účinnost flukloxacilinu závisí na době, po kterou zůstává koncentrace volné frakce léčiva nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cílového patogenu, $ft > MIC$ (5). Lepšího klinického výsledku je možné dosáhnout při udržování koncentrace flukloxacilinu nad MIC po celý dávkovací interval (100 % $ft > MIC$) (6).

Ulldemolins a spol. popsali populační farmakokinetiku u kriticky nemocných pacientů s hypoalbuminémií (10 pacientů, věk 20–76 let, 60–130 kg, albumin 16–26 g/l) bez závažné renální insuficience. Studie zdůrazňuje důležitost měření volných koncentrací pro stanovení optimálních dávkovacích režimů. Pro dosažení farmakodynamického cíle, 50 % $ft > MIC$, autoři doporučují kontinuální infuzi 8 g/24 h. V případě 4–5× MIC pro 100 % $ft > MIC$ by byla nutná kontinuální infuze vyšších dávek tj. 12 g/24 h (7).

Jager a kol. uvádí dosažení terapeutického cíle 100 % $ft > MIC$ pro dávkovací režim 2 g každé 4 h pro pacienty s $eGFR < 96$ ml/min nebo v případě, že není k dispozici MIC cílového patogenu. U pacientů s $eGFR \leq 33$ ml/min byl jako adekvátní dávkovací režim zjištěn 1 g každých 6 hodin (5, 8).

Landersdorfer a kol. uvádí ve své studii populační farmakokinetiky na základě dat od 10 zdravých dobrovolníků (23–34 let, 52–83 kg) více než 90% dosažení cíle $ft > MIC \geq 50$ % pro MIC 0,75–1 mg/l při použití kontinuální nebo prodloužené infuze s dávkou flukloxacilinu

6 g/24 h. Krátkodobé infuze v dávce 6 g/24 h měly nižší PK/PD breakpoint 0,25–0,375 mg/l. Prodloužená a kontinuální infuze s nižší denní dávkou o 66 % dosáhla stejných PK/PD breakpointů jako krátkodobé infuze. Autoři závěrem zmiňují, že využití prodloužené a kontinuální infuze jsou vhodnými možnostmi léčby závažných infekcí způsobených citlivými stafylokoky (4).

Wallenburg a kol. ve své studii s 33 kriticky nemocnými pacienty (30–83 let, 53–135 kg, clearance kreatininu 0–273 ml/min) popisuje dosažení cíle 0,5 mg/l flukloxacilinu u 100% populace při dávce 6 g/24 h a u 98,5 % populace k dosažení cíle 2,5 mg/l. Plazmatické koncentrace 10 mg/l je dosaženo u 88,1 % s dávkou 12 g/24 h. Celkem 59,0 % pacientů dosáhlo horní hranice 20 mg/l volného flukloxacilinu při dávce 12 g/24 h. Přehled simulovaných koncentrací nenavázaného flukloxacilinu pro pacienty na JIP v dávkovacích režimech 6, 8 a 12 g/24 h v ustáleném stavu pro různé kategorie clearance kreatininu jsou uvedeny v obrázku 2 (9).

Farmakokinetika

Absorpce

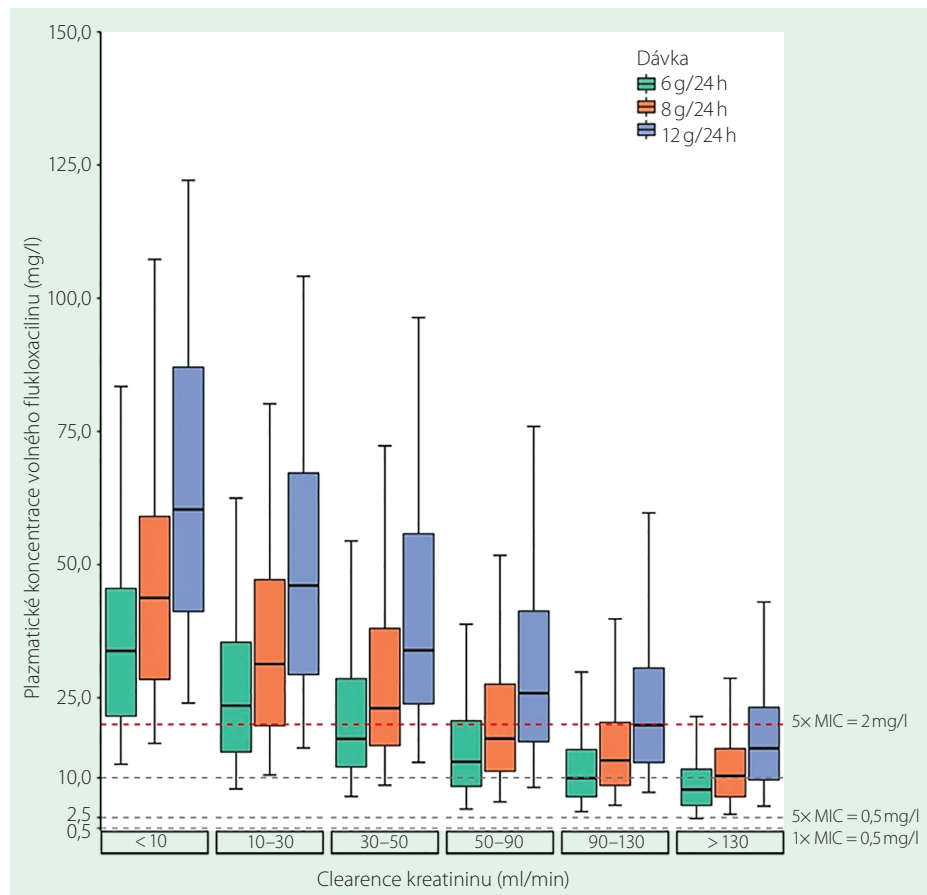
Flukloxacilin je stabilní v kyselém prostředí, kromě parenterálního podání může tedy být podáván také perorálně. Z gastrointestinálního traktu se vstřebává z 54–79 %. Přítomnost potravy v žaludku narušuje jeho absorpci. Při podávání nalačno můžeme dosáhnout vyšších plazmatických koncentrací, které se pohybují okolo 14,5 mg/l. Po podání 500 mg flukloxacilinu ve dvaceti minutové infuzi dosahují plazmatické koncentrace $244 \pm 34,7$ µg/ml 15 minut po zahájení infuze. Při intramuskulárním podání 500 mg flukloxacilinu dosahují plazmatické koncentrace 16 µg/ml po 30 minutách (1, 3).

Tab. 1. Ekvivalentní dávkovací režimy oxacilinu a flukloxacilinu.

Oxacilin i. v.	Flukloxacilin i. v.
2 g po 4 hod. (12 g/den)	2 g po 6 hod. (8 g/den)
3 g po 4 hod. (18 g/den)	2 g po 4 hod. (12 g/den)
2 g po 3 hod. (16 g/den)	

i. v.: intravenózně.

Obr. 2. Simulované volné koncentrace flukloxacilinu u pacientů na jednotkách intenzivní péče při dávkovacích režimech 6, 8 a 12 g/24 hod v ustáleném stavu pro různé kategorie clearance kreatininu. Šedé přerušované vodorovné čáry při hodnotách 0,5, 2,5 a 10 mg/l odpovídají cílové hodnotě 100 % fT>MIC za předpokladu MIC 0,5 mg/l a 100 % fT>5×MIC za předpokladu MIC 0,5 a 2 mg/l. Červená přerušovaná vodorovná čára představuje horní hranici 20 mg/l (upraveno podle Wallenburg a kol. (9))



Distribuce

Distribuční objem je malý, průměrně $0,14 \pm 0,14$ l/kg. Flukloxacilin dobře penetruje do většiny tkání. V malé míře proniká přes hematoencefalickou bariéru, při meningitidě se průnik zvyšuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká, dosahuje 92–95 % a brání flukloxacilinu významněji procházet placentou. V malém množství však proniká do mateřského mléka (1, 3, 7).

Metabolismus

Asi 10 % podaného flukloxacilinu je metabolizováno v játrech prostřednictvím CYP3A4 na tři metabolity: 5'-hydroxymethyl-flukloxacilin (5-OH-FX), 5'-hydroxymetylflukloxacilin-kyselinu penicilovou (5-OH-PA) a kyselinu flukloxacilin-penicilovou (FX-PA). Jejich množství se mezi pacienty liší a představují 3,62–35,9 % z celkové koncentrace flukloxacilinu (flukloxacilin + metabolity) v plazmě (3, 10).

Exkrece

Flukloxacilin se vylučuje až ze 75 % ledvinami, a to jak glomerulární filtrací, tak tubulární sekrecí. Jen malá část z podané dávky se vylučuje žlučí. Vylučování flukloxacilinu je pomalejší v případě selhání ledvin (1).

Renální clearance se pohybuje v rozmezí $0,12 \pm 28$ l/kg/hod, celková okolo 8,16 l/hod. Biologický poločas eliminace flukloxacilinu se nejčastěji pohybuje mezi 0,75–1,14 hodinami (4, 7). Probenecid jakožto inhibitor transportérů organických aniontů, snižuje clearance flukloxacilinu. Drennan a kol. popisují jeho použití k cílenému snížení clearance flukloxacilinu pro zvýšení pravděpodobnosti dosažení PK/PD cílů (11).

Farmakokinetické parametry oxacilinu a flukloxacilinu jsou velmi podobné a jejich porovnání je souhrnně uvedeno v tabulce 2.

Zvláštní skupiny pacientů

V tomto oddíle jsou shrnuty nejzajímavější poznatky z klinických studií provedených u skupin pacientů se specifickými charakte-

ristikami farmakokinetiky. Publikované závěry se mohou lišit od doporučených dávkovacích schémat, které jsou zmíněny v příslušném oddíle a v tabulce 1.

Novorozenci

Herngren a kol. podávali intravenózně flukloxacilin v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti devíti novorozencům (gestační věk 33–41 týdnů). Průměrný distribuční objem celkového léčiva dosahoval hodnoty 0,280 l/kg a distribuční objem nenavázaného léčiva byl 1,74 l/kg, což ukazuje na značnou extravaskulární vazbu léčiva. Vazba flukloxacilinu na plazmatické proteiny, s průměrem 86,3 %, významně korelovala s gestačním věkem a poměrem koncentrace bilirubin/albumin. Biologický poločas flukloxacilinu byl v průměru 4,63 hod. Celková clearance byla nízká 0,744 ml/kg/min a renální clearance 0,182 ml/kg/min (12).

Pullen a kol. provedli studii s 55 novorozenci (gestační věk 26 až 42 týdnů). Průměrná celková clearance flukloxacilinu se pohybovala v rozmezí $0,18 \pm 0,10$ l/kg/hod, průměrný eliminační poločas byl vypočten jako $2,6 \pm 1,6$ hodiny a distribuční objem se pohyboval v rozmezí $0,54 \pm 0,17$ l/kg, s předpokládanou vazbou na plazmatické proteiny 86,3 %. Žádný z novorozenců neměl maximální plazmatickou koncentraci vyšší než 200 mg/l (13).

Vysoký věk

Farmakokinetika a perorální biologická dostupnost flukloxacilinu byla studována u sedmi pacientů ve věku 68–87 let. Eliminace flukloxacilinu může být u starších pacientů snížena, celková clearance, renální clearance a distribuční objem jsou popisovány jako $0,083 \pm 0,013$ l/kg/hod., $0,038 \pm 0,01$ l/kg/hod a $0,184 \pm 0,034$ l/kg. Biologický poločas se pohybuje v rozmezí $2,21 \pm 0,51$ hodiny po intravenózním podání. Flukloxacilin se po perorálním podání rychle absorbuje s průměrnou dobou absorpce $0,95 \pm 0,34$ hod. a dobou k dosažení maximální koncentrace $1,20 \pm 0,29$ hod. (14).

Renální insuficience a eliminační metody

Membrány CRRT se liší permeabilitou, složením a kontaktní plochou, což vede k rozdílům v clearance léčiva. Schopnost léčiv

Tab. 2. Farmakokinetické parametry oxacilinu a flukloxacilinu

	Dávka	Absorpce po p. o. podání [%]	C _{max} [mg/L]	Vazba na proteiny [%]	Vd [L]	T _{1/2} [hod]	Metabolizace [%]	Zdroj
Oxacilin	n	33	50–60	90	0,1–0,2	0,4–0,7	45	Beneš 2018 (2)
	500 mg i. v.	n	43	89–94	n	0,3–0,5	45	SPC (21)
	500 mg p. o.	n	5,6	n	n	0,69	n	Sutherland 1970 (22)
	n	66	n	94	n	0,5–1	n	Švihovec 2018 (23)
Flukloxacilin	n	50–80	10	95	0,1	1	10	Beneš 2018 (2)
	500 mg p. o.*	79	14,5	95	n	0,88	10	SPC (3)
	2 g i. v.	79	244 ± 34,7**	95	n	0,88	10	SPC (3)
	500 mg p. o.	n	14,5	n	n	1,14	n	Sutherland 1970 (22)
	250 mg p. o.	n	8,8	n	n	0,9	n	Sutherland 1970 (22)
	n	n	n	95–97	0,14 ± 0,24	0,84 ± 0,59	n	Ulldemolins 2010 (22)

C_{max}: vrcholové koncentrace; V_d: distribuční objem; T_{1/2}: biologický poločas; i. v.: intravenózně; p. o.: perorálně; n: neuvedeno; *na lačno; **20minutová infuze, měřeno 15 min po podání

procházet přes filtrační membránu může být reprezentována síťovým koeficientem (SC). Flukloxacilin má nízký SC, v průměru 0,3, což je zapříčiněno jeho vysokou vazebností na proteiny (15). Navzdory nízkému SC se plazmatické koncentrace flukloxacilinu po ultrafiltraci významně snižují. Doporučená dávka flukloxacilinu během kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) je vyšší než obvyklá. Li a kol. popisují jako vhodný léčebný režim 4 g flukloxacilinu každých 8 hodin pro větší léčbu gram pozitivních infekcí citlivých na meticilin během CVVH, s rychlostí ultrafiltrace 57 ± 9 ml/min (16).

Kriticky nemocní

Jager a kol. ve své studii popisují farmakokinetické parametry u 35 kriticky nemocných pacientů (43–67 let, 73–120 kg) s infekcí krevního řečiště nebo dýchacích cest v dávkovacích režimech 1 g každých 6 hodin nebo 2 g každé 4 hodiny. Pozorovaná vazba flukloxacilinu na plazmatické proteiny se pohybovala v rozmezí od 63,4 % do 97,2 %, s mediánem 89,4 %. Vzhledem k nelineární vazbě flukloxacilinu na proteiny a vysoké prevalenci hypoalbuminémie u kriticky nemocných pacientů by úpravy dávky měly být založeny na koncentraci volné frakce léčiva. Farmakokinetické parametry byly poté popsány následovně: clearance 54,6 l/hod; V₁ 51,5 l a V₂ 55,9 l. Naměřené celkové koncentrace se pohybovaly v rozmezí 1–202 mg/l a volné koncentrace v rozmezí 0,1–30 mg/l (5).

Další studii popisující farmakokinetiku 33 kriticky nemocných pacientů publikoval Wallenburg a kol. Pacienti ve věku 30–83 let (9 žen), 53–135 kg s clearance kreatininu

0–273 ml/min, a albuminem v koncentraci 8–30 g/l dostávali flukloxacilin v dávkách 4–12 g/24 hod v přerušované infuzi po 4–6 hodinách. Autoři popisují výrazně vyšší volnou frakci flukloxacilinu (7–72 %), než dříve publikované u kriticky nemocných pacientů (až 36,6 %), spojenou také s vysokou interindividuální variabilitou. Také koncentrace volného flukloxacilinu byly výrazně vyšší (0,2–110 mg/l) ve srovnání s maximem (30 mg/l) uváděným v předchozích studiích. Pro odhady farmakokinetických parametrů byl využit dvoukompartmentový model: průměrná celková clearance byla 33,8 l/hod, průměrný V₁ a V₂ byly 69,1 respektive 33,1 litrů (9).

Lékové interakce

Většina lékových interakcí flukloxacilinu, stejně jako jiných penicilinů, není klinicky významná. Látky blokující tubulární sekreci, typicky probenecid, méně intenzivně i aspirin nebo indometacin, mohou zpomalovat jeho exkreci. Stejný důsledek může mít i současné podávání methotrexátu (3).

Při současném podávání paracetamolu je zvýšené riziko metabolické acidózy s velkým rozdílem sérových kationtů a aniontů (anionovým oknem), zejména u nemocných s těžkou poruchou funkce ledvin, v sepsi nebo malnutrici léčených vysokými dávkami paracetamolu (3).

Problematikou podávání flukloxacilinu u warfarinizovaných pacientů se zabývala švédská kohortová studie, retrospektivně využívající údaje od 5 848 pacientů léčených 10 dnů a 201 pacientů s podáváním flukloxacilinu delším než 30 dnů (17). Došlo u nich k signifikantnímu poklesu průměrného INR

a zvýšení podílu pacientů v subterapeutickém rozmezí. Autoři doporučují intenzivnější monitorování INR při nasazení flukloxacilinu u warfarinizovaných, zejména v případě delší antibiotické léčby.

Několik recentních kazuistik také upozorňuje na možnost snížení účinku širokospektrých azolových antimykotik (vorikonazolu, posakonazolu a isavuconazolu), pravděpodobně indukci jejich metabolismu na jaterních cytochromech P450 3A4 a 2C8/9 (18). Dá se předpokládat možnost podobného efektu i na metabolismus starších azolových antimykotik. Pozorován byl i podobný efekt na plazmatické koncentrace takrolimu (19).

Potenciál terapeutického monitorování

Vzhledem k vysoké vazbě na proteiny, vztahu mezi volnou frakcí léčiva a výsledkem léčby je farmakokinetika volné frakce flukloxacilinu předmětem zvláštního zájmu. Znalosti o farmakokinetice flukloxacilinu jsou však omezené, zejména u kriticky nemocných pacientů (5). Je známo, že hypoalbuminémie, často pozorovaná u kriticky nemocných pacientů, vazebnost flukloxacilinu mění a dochází k interindividuální variabilitě u této skupiny pacientů (9). Je důležité plně charakterizovat rozsah vazby na proteiny u této populace pacientů. Účinnost flukloxacilinu závisí na době, po kterou zůstává koncentrace volné frakce léčiva nad MIC cílového patogenu fT > MIC (5), u kriticky nemocných pacientů se často používá cíl 100 % fT > 1–5×MIC (9). Ačkoli se předpokládá, že β-laktamová antibiotika mají široké terapeutické okno, přibývá důkazů,

že kriticky nemocní pacienti jsou ohroženi jak subterapeutickou expozicí, tak toxicitou. Terapeutické monitorování (TDM) flukloxacilinu u kriticky nemocných pacientů se tak jeví jako potenciálně významné. TDM by mělo být založeno na měření koncentrace volného flukloxacilinu, protože ji nelze přesně určit z celkové plazmatické koncentrace. TDM může zajistit optimální expozici u pacientů se zvýšenou renální clearance a u onemocnění způsobených méně citlivými patogeny (9).

Prokázat přidanou hodnotu TDM u kriticky nemocných pacientů si kladla za cíl právě probíhající studie DOLPHIN. Autoři zahrnuli do studie 450 kriticky nemocných pacientů a sledují dosažení terapeutického cíle u β -laktamových a fluorochinolonových antibiotik. Pro flukloxacilin byl stanoven PK/PD cíl 100 % fT > MIC. Na základě pravděpodobnosti dosažení cíle proběhla úprava dávkování první, třetí a pátý den na základě TDM s Bayesovským modelem, tzv. Model-Informed Precision Dosing (MIPD). Primárním výsledkem byla délka pobytu na JIP. Studie

však neprokázala efekt této metody individualizace dávkování betalaktamových antibiotik na primární outcome ani na sekundární hodnocené parametry, zejména 28denní mortalitu a pravděpodobnost dosažení PKPD cíle (20). Hodnocena byla ovšem všechna použitá betalaktamová antibiotika společně a lze diskutovat vlivu stanovených PKPD cílů na výsledek, nicméně dá se předpokládat, že budou studovány jiné postupy optimalizace dávkování flukloxacilinu.

Srovnání flukloxacilinu a oxacilinu

Mechanismus účinku a antibakteriální spektrum flukloxacilinu a oxacilinu jsou shodné. Rozdíly v bezpečnosti a lékových interakcích jsou pravděpodobně nevýznamné, dané spíše rozdílnou dobou a zaměřením výzkumu konkrétní látky než rozdíly v chemické struktuře mezi oběma molekulami. Hlavní farmakologickou výhodou flukloxacilinu je vyšší biologická dostupnost po perorálním podání a delší biologicky poločas eliminace, umožňující delší dáv-

kovací interval. V současné době je významná i skutečnost, že u nás není k dispozici perorální forma oxacilinu, takže pro tento způsob podání je možné použít pouze flukloxacilin.

Závěr

Flukloxacilin je protistafylokový penicilin, který má oproti prototypové látce své skupiny, oxacilinu, výhody především ve farmakokinetických vlastnostech. Je u nás k dispozici jak v parenterální, tak perorální formě, což umožňuje využití vhodnější aplikační cesty podle aktuálního stavu pacienta. Na základě jeho farmakokinetických charakteristik lze při jeho podávání v řadě případů použít delší dávkovací intervaly. V kritických a komplikovaných případech lze díky jeho dobré bezpečnosti naopak dávkování výrazně zintenzivnit. K individualizaci dávkování je prozatím využívána znalost individuálních charakteristik infekčního agens a pacienta, použití terapeutického monitorování je spíše otázkou dalšího výzkumu.

Podpořeno grantem IGA_LF_2023_004.

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.
- SPC. Flucloxacillin Fresenius Kabi, Summary of Product Characteristics: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0239038>.
- Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, Sörgel F. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(9):3290-3297.
- Jager NGL, van Hest RM, Xie J, Wong G, Uildemolins M, Brüggemann RJM, Lipman J, Roberts JA. Optimization of flucloxacillin dosing regimens in critically ill patients using population pharmacokinetic modelling of total and unbound concentrations. J Antimicrob Chemother. 2020;75(9):2641-2649.
- Moser S, Rehm S, Guertler N, Vladimira Hinic V, Dräger S, Bassetti S, Rentsch KM, Sendi P, Osthoff M. Probability of pharmacological target attainment with flucloxacillin in Staphylococcus aureus bloodstream infection: a prospective cohort study of unbound plasma and individual MICs. J Antimicrob Chemother. 2021;76(7):1845-1854.
- Uildemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1771-1778.

- Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9:961-979.
- Wallenburg E, Ter Heine R, de Lange DW, van Leeuwen H, Schouten JA, Ten Oever J, Kolwijck E, Burger DM, Pickkers P, Gieling EM, de Maat MM, Frenzel T, Brüggemann RJ. High unbound flucloxacillin fraction in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2021;76(12):3220-3228.
- Maier-Salamon A, Elgendy SA, Meyer B, Vossen M, Thahammer T, Thahammer F, Jäger W. Pharmacokinetics of flucloxacillin and its metabolites in patients with renal failure: Impact on liver toxicity. Int J Clin Pharm Th. 2017;55:701-711.
- Drennan PG, Green JK, Gardiner SJ, Metcalf SCL, Kirkpatrick CMJ, Everts RJ, Zhang M, Chambers ST. Population pharmacokinetics of free flucloxacillin in patients treated with oral flucloxacillin plus probenecid. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(12):4681-4690.
- Herngren L, Ehrnroth M, Broberger U. Pharmacokinetics of free and total flucloxacillin in newborn infants. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:403-409.
- Pullen J, de Rozario L, Stolk L, Degraeuwe P, van Tiel F, Zimmermann L. Population Pharmacokinetics and Dosing of Flucloxacillin in Preterm and Term Neonates. Ther Drug Monit. 2006;29(3):351-358.
- Gath J, Charles B, Sampson J, Smithurst B. Pharmacokinetics and bioavailability of flucloxacillin in elderly hospitalized patients. J Clin Pharmacol. 1995;35(1):31-6.
- Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration re-

- moval of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. Intensive Care Med. 2006;32(12):2013-2019.
- Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, Liang P, Bu Y, Zhao R, Liao Y, Yang P, Lu X, Jiang S. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. Front Pharmacol. 2020;11:786.
- Mannheimer B, Stage TB, Pottegård A, Lindh JD. The Effect of Flucloxacillin on Warfarin Anticoagulation: A Swedish Register-Based Nationwide Cohort Study. Thromb Haemost. 2019;119(10):1617-1623.
- Vangheluwe T, Van Hoecke F, Dumoulin A, Vogelaers D. Broad-spectrum azoles and flucloxacillin: a dangerous match. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(1):153-154.
- Veenhof H, Schouw HM, Besouw MTP, Touw DJ, Gracchi V. Flucloxacillin decreases tacrolimus blood trough levels: a single-center retrospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(12):1667-1673.
- Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. Intensive Care Med. 2022;48(12):1760-1771.
- SPC. Prostaphlin, Summary of Product Characteristics: [https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data\[atc_group\]=J01CF04](https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[atc_group]=J01CF04).
- Sutherland R, Croydon EA, Rolinson GN. Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin. Br Med J. 1970;4(5733):455-460.
- Švihovec J. Farmakologie. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.



Ilustrační foto



Flucloxacillin Fresenius Kabi

Nový impuls v úzkospektré
protistafylokokové léčbě

Prášek pro injekční/infuzní roztok

10 x 2 g

Léčba infekcí způsobených stafylokoky
produkujícími beta-laktamázu ¹

Léčba infekcí grampozitivními
organismy jako jsou streptokoky ¹

Delší biologický poločas umožňuje
podání ve 3-4 dávkách denně ²

Obsah 2 g v jedné lahvičce usnadňuje
rekonstituci nebo ředění ¹

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Flucloxacillin Fresenius Kabi 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Složení: 50 ml injekční lahvička obsahuje flucloxacillinu 2 g, cca 102 mg (4,4 mmol) sodíku.

Indikace: K léčbě následujících infekcí způsobených stafylokoky produkujícími beta-laktamázu a grampozitivními organismy jako jsou streptokoky: infekce kůže a měkkých tkání, jako abscesy, flegmóna, infikované popáleniny, impetigo; infekce horních cest dýchacích, jako faryngitida, tonzilitida, sinusitida; infekce dolních dýchacích cest, jako pneumonie, bronchopneumonie, plicní absces; infekce kostí a kloubů, jako osteomyelitida a artritida; endokarditida; profylaxe v kardiiovaskulární chirurgii (chlopněvé protězy, arteriální protězy) a v ortopedické chirurgii (artroplastika, osteosyntéza a artrotomie).

Dávkování: Dospělí a dospívající starší 12 let: Celková denní dávka je 1–4 g, rozdělená do tří až čtyř dílčích dávek, podané jako i.v. nebo i.m. Při chirurgické profylaxi: 2 g i.v. (bolus nebo infuze) po zavedení anestezie, opakování každých 6 hod. po dobu 24 hod. v případě cévních a ortopedických chirurgických výkonů a po dobu 48 hod. v případě srdeční nebo koronární operace. Endokarditida: 2 g flukloxacilinu každých 6 hod., u pacientů s tělesnou hmotností > 85 kg se zvyšuje na 2 g každé 4 hod. **Pediatrická populace:** Děti do 12 let: U lehkých až středně závažných infekcí: 25–50 mg/kg/24 hodin podávaných ve 3–4 stejných dávkách i.m. nebo i.v. Endokarditida: 200 mg/kg/24 hodin flukloxacilinu podávaných ve 3–4 dílčích dávkách. **Předčasně narozené děti, novorozenci, kojenci a batolata:** Kvůli možnému vyvolání kernikteru má být flukloxacilin podán u nedonošených dětí a novorozenců pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika. U pacientů s poruchou funkce ledvin je vylučování flukloxacilinu zpomalené. **Způsob podání:** i.v., i.m. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo na pomocnou látku. Hypersenzitivita na beta-laktamová antibiotika (např. peniciliny, cefalosporiny); pacienti s anamnézou ikteru/jaterní dysfunkce, které vznikly v souvislosti s flukloxacilinem. **Zvláštní upozornění:** Je třeba pečlivě zjistit předchozí hypersenzitivitu na beta-laktamy (zkrácené hypersenzitivita). Výskyt horečnatého generalizovaného erytému spojeného s výsevem pustul na začátku léčby může být příznakem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), flukloxacilin musí být vysazen. Používat s opatrností u pacientů se

známkou jaterní dysfunkce, pacientů ve věku >50 let a pacientů se závažným základním onemocněním. Při současném podávání flukloxacilinu s paracetamolem je nutná opatrnost kvůli zvýšenému riziku vysoké metabolické acidózy s aniontovým deficitem (HAGMA). Při používání flukloxacilinu, zejména při vyšších dávkách, může dojít k hypokalemii (potenciálně život ohrožující), doporučuje se pravidelné vyšetřování hladiny draslíku. **Interakce:** Probenecid, fenylbutazon, oxyfenbutazon, kyselina acetylsalicylová, indometacin a sulfapyrazon snižují renální tubulární sekreci flukloxacilinu. Současné podávání probenecidu zpomaluje renální vylučování flukloxacilinu. Bakteriostatické léky (chloramfenikol, erytromycin a tetracykliny) mohou interferovat s baktericidním účinkem flukloxacilinu. Při současném podávání methotrexátu s flukloxacilinem může dojít ke snížení vylučování flukloxacilinu (zvýšené riziko toxicity). Peniciliny mohou produkovat falešně pozitivní výsledky s přímým antiglobulinovým (Coombovým) testem, falešně vysoké výsledky glukózy v moči s testem s bílou mědnatou a falešně vysoké nálezy proteinů v moči. **Nežádoucí účinky:** časté: gastrointestinální poruchy – mírné gastrointestinální poruchy. **Předávkování:** Mohou se vyskytnout gastrointestinální obtíže, jako je nauzea, zvracení a průjem, které mohou vést k poruchám tělních tekutin a elektrolytů. **Podmínky uchovávání:** Pouze k jednorázovému použití. **Registrační číslo:** 15/164/19-C. **Datum poslední revize textu SPC:** 9. 7. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi, s. r. o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Kód je 0239038 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv na adrese <http://www.sukl.cz>.

Případné nežádoucí účinky prosím hlase na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, <https://nezadouciciucinky.sukl.cz/>.

Literatura

1. CZ SPC léčivého přípravku Flucloxacillin Fresenius Kabi, 07/2021.
2. Hanslianová M., <https://www.prolekare.cz/novinky/flukloxacilin-nove-dostupna-modalita-protistafylokokove-lecby-127903>. Dostupné online [cit. 2022-28-11].

Subkutánní infliximab v léčbě ankylozující spondylitidy

Martina Skácelová

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Olomouc

Infliximab, jeden z inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru α , je nově dostupný i v subkutánní formě. Tato kazuistika popisuje případ mladého muže s ankylozující spondylitidou a Crohnovou nemocí, u kterého léčba subkutánním infliximabem vedla k navození remise obou onemocnění.

Klíčová slova: ankylozující spondylitida, infliximab, subkutánní.

Subcutaneous infliximab in ankylosing spondylitis treatment

Infliximab, a tumor necrosis α inhibitor is newly available in subcutaneous form. This case report describes the case of a young man with ankylosing spondylitis and Crohn's disease who achieved a remission of both diseases after subcutaneous infliximab treatment.

Key words: ankylosing spondylitis, infliximab, subcutaneous.

Úvod

Podle aktualizovaných doporučení ASAS-EULAR (Assessment of SpondyloArthritis – European League Against Rheumatism) z roku 2022 pro léčbu axiální spondyloartrity (AS) by měla být u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění, charakterizovanou jako hodnoty kompozitního indexu ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) $\geq 2,1$, u kterých selhala léčba alespoň dvěma nesteroidními antirevmatiky, zahájena léčba 2. linie (1). U axiální formy choroby je indikováno nasazení terapie TNFi (inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α) nebo inhibitorem IL-17 eventuálně JAKi (inhibitory Janusových kináz). V současné praxi jsou preferovány TNFi a inhibitory IL-17, volba preparátu by měla být přizpůsobena dalším okolnostem, v případě anamnézy rekurentních uveitid či onemocnění ze skupiny IBD (Inflammatory Bowel Disease, idiopatické střevní záněty) by měly být preferovány monoklonální protilátky ze skupiny TNFi,

v případě psoriázy jsou naopak preferovány inhibitory interleukinu 17 (1). Jedním z TNFi běžně používaných v terapii ankylozující spondylitidy je infliximab, který byl do nedávna k dispozici pouze ve formě intravenózních infúzí, od roku 2022 je v České republice dostupný i subkutánní biosimilární preparát. Prezентujeme zde kazuistiku mladého muže s vysoce aktivní ankylozující spondylitidou a Crohnovou chorobou léčeného infliximabem, u kterého i po změně aplikační cesty přetrvává velice dobrý efekt léku na obě nozologické jednotky, a to včetně vlivu na radiografickou progresi ankylozující spondylitidy.

Kazuistika

Pacientem je mladý muž, ročník 1996, u kterého se první zdravotní potíže objevily ve 20 letech věku. V té době si stěžoval na bolesti pravé kyčle, které jej omezovaly v chůzi, potíže však přibližně po měsíci spontánně odezněly. V roce 2020 se objevily bolesti v kříži, které měly typicky zánětlivý charakter s maximem

potíží v druhé polovině noci, byla přítomna ranní ztuhlost trvající cca 2 hodiny, užíval poměrně vysoké dávky nesteroidních anti-revmatik (ibuprofen, nimesulid, diclofenac). Pacient byl v té době vyšetřen ortopedem, který konstatoval asymetrii sakroiliakálních skloubení (SIS), sešikmení pánve a doporučil nošení podpatěnek. Pro přetrvávající potíže byla neurologem provedena magnetická rezonance (MR) bederní páteře a sakroiliakálních skloubení. Na bederní páteři byla popsána oploštělá bederní lordóza, jinak byl nálezní zcela normální. Na SIS byl již v té době vyvinutý obraz bilaterální sakroiliitidy s edémem kostní dřevě, erozemi a usuracemi bilaterálně. V té době byla zjištěna pozitivita HLAB27 (human leukocyte antigen B27), jednoznačná diagnóza spondyloartrity však stanovena nebyla. Potíže se dále stupňovaly, přetrvávaly bolesti zad s výraznou ranní ztuhlostí, postupně se přidaly i bolesti velkých kloubů (ramena, kyčle), opakovaně byly punktovány výpotky

Remsima® 120 mg

Infliximab

To Better Days and Beyond

1. subkutánní infliximab¹⁻⁴

Pro lepší kvalitu života
vašich pacientů.⁵⁻¹²



1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remsimas/remsimas.htm> 2. Byun HG, et al. Appl Health Econ Health Policy. 2021;19(5):735-745. 3. European Commission Grants Marketing Authorisation For World's First Subcutaneous Formulation Of Infliximab Remsima SC For An Additional Five Indications Including For Use In Inflammatory Bowel Disease And Ankylosing Spondylitis. <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/european-commission-grants-marketing-authorisation-for-world-s-first-subcutaneous-0001>; 2021. [Accessed Dec 2021]. 4. Data on File. Celltrion Healthcare. 2021. 5. Schreiber S et al. Gastroenterology. 2021;160(7):2340-2353. 6. Solitano V, et al. Gastroenterology. 2021;160(7):2244-2247. 7. Overton PM, et al. Patient Prefer Adherence. 2021;15:811-834. 8. Westhovens R, et al. Rheumatology (Oxford). 2021;60(5):2277-2287. 9. Combe B, et al. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):119. 10. Caporali R, et al. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(1):85-99. 11. Smith PJ, et al. J Crohns Colitis. 2021;15(Suppl_1):S480-S481. 12. Schreiber S, et al. Switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with active inflammatory bowel disease: Post-hoc analysis of pre-/post-switch outcomes from a multicentre, randomized controlled pivotal trial. Poster (P0472). Prezentováno na UEG Week Virtual 2021. *Zobrazený předplněné pero přípravku Remsima 120 mg je upravený obrázek a může se lišit od skutečného předplněného pera přípravku Remsima 120 mg.



Základní informace o přípravku: Remsima 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, Remsima 120 mg injekční roztok v předplněném peru

Složení: Jedna předplněná jednodávková injekční stříkačka/jednodávkové předplněné pero o objemu 1ml obsahuje infliximabum 120 mg. **Indikace:** Revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza. **Dávkování a způsob podání:** Doporučené dávkování při udržovací léčbě je 120 mg s.c. každý 2. týden. Léčbu je třeba zahájit jako udržovací léčbu 4 týdny po posledním podání 2 intravenózních infuzí infliximabu 5 mg/kg (3 mg/kg při léčbě revmatoidní artritidy) podaných v rozmezí 2 týdnů. U revmatoidní artritidy je možné léčbu zahájit úvodní dávkou 120 mg s.c. následovanou další dávkou 120 mg s.c. v 1., 2., 3. a 4. týdnu po podání první injekce, a pak pokračovat v obvyklém dávkování. Při přechodu z udržovací léčby infliximabem i.v. na s.c. formu, lze infliximab s.c. podat 8 týdnů po posledním podání infliximabu i.v.. Dávkování u zvláštních skupin pacientů a ve zvláštních případech viz platné SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse, abscesy a oportunní infekce, středně závažné nebo závažné srdeční selhání (NYHA třída III/IV). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V zájmu lepší sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je třeba pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podávaného léčivého přípravku. Užívání infliximabu bylo spojeno s akutními reakcemi souvisejícími s injekcí, včetně anafylaktického šoku, a opožděnými hypersenzitivními reakcemi. Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím, včetně sepse, pneumonie, oportunních infekcí (in-vazivní mykotické, virové), tuberkulózy, listeriózy, kandidózy, pneumocystózy a dalších. U pacientů, kteří jsou chronickými nositeli viru, může dojít k reaktivaci hepatitidy B. Infliximab může způsobit vzácně demyelinizační onemocnění CNS, poruchy jater a žlučových cest, imunosupresi, maligní onemocnění, bylo též pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na ně. Více viz platné SPC. **Interakce:** Přípravek se nedoporučuje kombinovat s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů, včetně anakinry a abataceptu. Současně s přípravkem se nedoporučuje aplikovat živé vakcíny. Více viz platné SPC. **Nežádoucí účinky:** Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex), neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopatie, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, bolest břicha, nauzea, reakce spojená s infuzí, bolest a další, viz platné SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při teplotách maximálně až 25 °C po dobu až 28 dnů. **Balení:** 1 ml x 2 předplněné injekční stříkačky nebo 2 předplněná pera. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1062 Budapest Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Maďarsko. **Registrační čísla:** EU/1/13/853/010 a EU/1/13/853/013. **Datum schválení:** 22. 11. 2019. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

z obou kolen. Pacient nadále užíval celou řadu nesteroidních antirevmatik a nejrůznější potravinové doplňky. Počátkem roku 2021 se objevily intermitentní průjmy, které přikládal užívání potravních doplňků, nicméně i po jejich vysazení potíže přetrvávaly a pacient zhubnul téměř 30 kg za 4 měsíce.

V květnu 2021 byl praktickým lékařem odeslán k hospitalizaci. V té době měl již prakticky trvalé bolesti zad, pro bolesti kyčlí a otoky obou kolenních kloubů byl obtížně mobilní o dvou francouzských holích. Při klinickém vyšetření bylo patrné napřímení bederní páteře, hybnost páteře byla výrazně omezena, Thomayerova distance byla 22 cm, Schoberova distance 1 cm, dechové exkurze hrudníku byly 1 cm, hybnost krční páteře byla bez omezení. Byl pozitivní Mennelův manévr bilaterálně, výrazně byly omezeny vnitřní rotace v kyčlích, pacient nebyl schopen přinožit, v obou kolenních kloubech byly přítomny výpotky. Ultrasonografickým vyšetřením byla potvrzena bilaterální coxitida a gonitida. Na radiogramech byla popsána bilaterální sakroilitida III. stadia, na páteři byl nález normální. Denzitometrickým vyšetřením byla prokázána osteoporóza, celkové Z skóre na bederní páteři bylo -3,7, na proximálním femuru -3,4. V laboratoři byla zvýšená rychlost sedimentace erytrocytů ([Fahraeusova-Westergrenova metoda, FW] 67/hod) a vysoká plazmatická koncentrace C-reaktivního proteinu ([CRP] 58,0 mg/l). Rovněž tak byly vysoké indexy aktivity choroby ([Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] 65 mm) a ASDAS (4, 8) a funkční index ankylozující spondylitidy ([Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI] 65 mm). Dále byla přítomna mikrocytární anemie s hodnotami hemoglobinu 103 g/l, byl opakovaně pozitivní test na okultní krvácení ve stolici, rovněž tak byly vysoké i hodnoty fekálního kalprotektinu -538 ug/g. Bylo tedy doplněno kolonoskopické vyšetření, kde byly přítomny difúzní zánětlivé změny s aftami a fissuroidními vřidky v celé délce tračníku, a dále pak edém Bauhinské chlopně s vředovou lézí v orificiu. Byla provedena MR enterografie, která prokázala postižení terminálního ilea se stenózami. Histologický nález potvrdil diagnózu Crohnovy nemoci.

Pro vysokou aktivitu onemocnění byla v červnu 2021 zahájena terapie TNFi, vzhledem k potvrzené diagnóze IBD byl zvolen

infiximab v dávce 5 mg/kg i.v. ve zvyklém dávkovacím režimu. Po nasazení léčby došlo poměrně rychle ke zmírnění potíží nemocného, bolesti zad a ranní ztuhlost byly minimální, rovněž tak došlo k regresi kloubního nálezu a vymizení průjmů. Laboratorně došlo k rychlému poklesu parametrů zánětu, sedimentace erytrocytů byla po 12 týdnech 3 mm/h, CRP 4 mg/l, rovněž tak se upravila i anemie. Při hodnocení aktivity choroby pomocí kompozitních indexů bylo patrné výrazné zlepšení, kontrolní BASDAI 10 mm, ASDAS 1,15. Pacient dále pokračoval v terapii intravenózním infiximabem, jeho stav byl i v dalších měsících léčby stabilizován, byl schopen plného pracovního zatížení (kuchař, práce na směny). Se stabilizací aktivity Crohnovy choroby došlo postupně k výraznému nárůstu tělesné hmotnosti o 40 kg za 8 měsíců, bylo tedy nutno postupně navyšovat dávky infiximabu podle aktuální hmotnosti. Objevily se však problémy se zajištěním periferního žilního přístupu, takže nakonec bylo v květnu 2022 rozhodnuto o změně aplikační cesty a nasazen subkutánní infiximab (Remsima®) v dávce 120 mg 1x za 14 dnů. Aplikaci léku pomocí předplněného pera pacient zvládl bez potíží. Efekt léčby infiximabem přetrvává i po změně preparátu, pacient je subjektivně bez kloubních či vertebrogenních potíží, nejsou přítomny průjmy či jiné extraartikulární manifestace ankylozující spondylitidy (uveitida, psoriáza). Na kontrolních radiogramech nejsou známky radiografické progresy choroby, při poslední klinické kontrole v lednu 2023 byl pacient stabilizovaný, bez známek aktivity choroby hodnocené pomocí ASDAS.

Diskuze

Infiximab je prvním inhibitorem TNF α , který byl v zaveden do klinické praxe. Zároveň šlo i o první registrované biotechnologicky vyrobené léčivo charakteru monoklonální protilátky (2). Je registrován pro léčbu autoimunních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Indikacemi k léčbě infiximabem jsou revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, psoriáza, Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida (3). Dále je infiximab využíván i k léčbě závažných forem sarkoidózy refrakterních na léčbu glukokortikoidy (4). Může být použit

i v léčbě hidranenitis suppurativa (5), je také doporučován jako lék volby u očních manifestací Behčetovy choroby a v druhé linii léčby ostatních autoimunních uveitid (6).

Infiximab je rovněž první monoklonální protilátkou, které vypršela patentová ochrana a na trh byly uvedeny jeho biologicky podobné léčivé přípravky (biosimilars). Do nedávna byl dostupný pouze ve formě intravenózních infúzí s dávkováním v závislosti na diagnóze a tělesné hmotnosti pacienta, poměrně nedávno byl na trh uveden subkutánní přípravek s jednoduchou dávkou 120 mg v jedné podkožní injekci aplikované co 14 dnů. Non-inferiorita subkutánního oproti intravenóznímu podání byla potvrzena ve studii u 343 pacientů s revmatoidní artritidou (7), data byla následně extrapolována i pro ostatní indikace infiximabu. Subkutánní infiximab má lepší farmakokinetiku oproti intravenózně podávanému léčivu, po pravidelné subkutánní aplikaci jsou udrženy trvalejší terapeutické koncentrace léku bez poklesu pod cílovou terapeutickou hodnotu. Subkutánní infiximab má rovněž nižší imunogenicitu než intravenózní forma, vzhledem k výhodnější farmakokinetice léčiva nedochází k výraznému kolísání sérových koncentrací léku, které se považuje za příčinu vyšší tvorby protilátek (8). Možnost subkutánní aplikace může být pro celou řadu pacientů z nejrůznějších důvodů výhodná, jako například u pacientů s vyčerpaným periferním žilním přístupem či s obavami z intravenózní aplikace nebo u pacientů, pro které je pravidelné dojíždění k infúzím z časových či jiných důvodů obtížné.

Závěr

Subkutánní aplikace infiximabu je novou možností léčby celé řady autoimunních onemocnění. Jeho účinnost a bezpečnost je srovnatelná s intravenózní aplikací, podkožní podání léku však může představovat pro část pacientů významný benefit. V námi prezentovaném případě vedla léčba subkutánním infiximabem k navození remise ankylozující spondylitidy a Crohnovy nemoci, rovněž tak je patrný i pozitivní vliv na radiografickou progresi AS.

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892
a grantem IGA_LF_2022_03

LITERATURA

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First. 2022. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
2. Urbánek K. Infliximab. *Interní Med.* 2017;19(1):42-46.
3. www.sukl.cz.
4. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23(2):67-75.
5. Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol.* 2016;174(5):970-978.
6. Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):304-315.
7. Westhovens R, Wiland P, Zawadzki M, et al. Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2277-2287. doi: 10.1093.
8. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2340-2353. doi: 10.1053.

23. ČESKÁ KONFERENCE KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

7.–9. září 2023

 Teoretické ústavy
LF UP v Olomouci