

Klinická farmakologie a farmacie

2024

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 38 | 2024

PŮVODNÍ PRÁCE

Zhodnocení incidence unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE NEURODEGENERATIVNÍCH NEMOCÍ

Moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci

Moderní farmakoterapie Parkinsonovy nemoci

Role farmakoterapie v léčbě amyotrofické laterální sklerózy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Klinický aspekt poskytovania lekárenskej starostlivosti
vo verejných lekárňach

Možnosti předcházení a řešení polypragmazie

Farmaky navozený psychotický syndrom

Čtvrtstoletí zkušeností se vzděláváním lékařů

Při **on-line** vzdělávání
jsme zaregistrovali
31 960 lékařů

Počet **zobrazení**
webových stránek
našich časopisů je
959 120 za měsíc

Spustili jsme
podcasty
**Hovory
o medicíně**

Uspořádali jsme
**1 140 kongresů
a seminářů**

V našich časopisech
jsme vydali **16 523**
odborných článků

Nevěnujeme
se jen práci.
V Solenu se
narodilo **45 dětí**

Řekli o nás...

Podívejte se na krátká videa
se zkušenostmi těch, kteří s námi
spolupracují od samého začátku →

www.solen.cz



25 SOLEN
let s vámi

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 51** Lenka Krajčovičová
Slovo úvodem

PŮVODNÍ PRÁCE

- 52** Petra Matalová, Lucie Belfínová, Kristýna Vrbicová, Jana Fürstová, Martin Wawruch
Zhodnocení incidence unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE NEURODEGENERATIVNÍCH NEMOCÍ

- 55** Iva Holmerová, Martina Nováková
Moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci
- 60** Kateřina Menšíková
Moderní farmakoterapie Parkinsonovy nemoci
- 67** Adam Betík, Eva Vlčková
Role farmakoterapie v léčbě amyotrofické laterální sklerózy

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **Scopus** a **Embase**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.



PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

72 Zuzana Mačková, Peter Matejka, Ján Klimas, Ondrej Sukeľ, Miroslava Snopková
Klinický aspekt poskytovania lekárenskej starostlivosti vo verejných lekárňach

76 Jozef Kolář, Dominik Grega, Lenka Smejkalová, Martina Šutorová, Tünde Ambrus
Možnosti předcházení a řešení polypragmazie

83 Jana Hroudová
Farmaky navozený psychotický syndrom

» KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 38, 2024, ČÍSLO 2 TIRÁŽ

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 Kříška, 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., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

JUDr. Klára Černošková, cernoskova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 233 340 201

Citační zkratka:

Klin. farmakol. farm.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embbase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac.
Články prochází dvojitou recenzí.

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 otištění rukopisu není právní nárok.



Vážené a milé čtenářky, vážení a milí čtenáři, držte v rukou číslo věnované farmakoterapii neurodegenerativních onemocnění a je mi ctí se s vámi podělit o úvodní slovo k této problematice pohledem neurologa. Jak mnoho z vás jistě ví, neurodegenerativní onemocnění jsou nevléčitelné nemoci působící pacientům i jejich rodinám velké trápení. Pečovat o takto nemocné je tak pro všechny velkou výzvou a vyžaduje komplexní přístup s důrazem na individuální potřeby nemocného. Farmakoterapie má v tomto procesu zásadní a nezastupitelné místo.

Stále však panují přetrvávající názorové stereotypy, že neurodegenerativní nemoci mnohdy nelze terapeuticky ovlivnit, a tak jejich včasné diagnostice a léčbě bohužel někdy není věnována dostatečná pozornost. Je nutno zdůraznit, že právě v časných stádiích těchto nemocí, kdy proces neurodegenerace ještě není příliš pokročilý, je léčba nejúčinnější. Ve chvíli, kdy nemocný přichází pozdě, v pokročilém stadiu, se do popředí dostává potřeba řešení komplikací, i zde však farmakoterapie má významný přínos.

Když se podíváme do historie léčby dvou nejčastějších neurodegenerativních onemocnění – Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, tak první lék na Alzheimerovu nemoc (AN) byl schválen teprve v roce 1993 v USA a tímto lékem byl takrin (Cognex). Jednalo se o prototyp inhibitorů acetylcholinesterázy (iAChE), zatím stále nejdůležitější a nejčastěji používanou skupinu léků u AN. V průběhu následujícího desetiletí byly uvedeny do praxe další tři iAChE, které postupně takrin nahradily pro menší výskyt nežádoucích účinků, a dále také memantin, inhibitor NMDA, vhodný pro terapii i pokročilejších stádií AN. Tato léčiva také často označujeme jako kognitiva pro předpokládaný pozitivní vliv na kognitivní funkce, přesněji řečeno na zpomalení progresu kognitivní dysfunkce, čímž pomáhají zlepšit kvalitu života pacientů.

V případě Parkinsonovy nemoci (PN) došlo k zavedení první farmakoterapie o něco dříve – v roce 1970 byla schválena levodopa. Objevena byla již v 50. letech minulého století a tento důležitý objev přinesl švédskému vědci Carlssonovi nakonec v roce 2000 i Nobelovu cenu. Levodopa je dodnes „zlatým standardem“ v léčbě PN a přestože následně došlo k zavedení dopaminových agonistů či adjuvantních léčiv a také pokročilých moderních metod včetně hluboké mozkové stimu-

lace, což zcela jistě pro pacienty s PN znamenalo významný pokrok a zlepšení léčby jejich nemoci, tak žádné další léčebné postupy levodopu nedokázaly zcela nahradit.

Levodopu lze s určitým efektem použít i pro léčbu dalších neurodegenerativních nemocí spojených s parkinsonismem. Stejně kognitiva mohou mít přínos i u některých jiných typů neurodegenerativních demencí, především v případě kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci nebo u demence s Lewyho tělisky. Stále se však bavíme o lécích symptomatických, tedy mírnících příznaky nemocí. Pro naše pacienty to tedy znamená, že pomocí této farmakoterapie můžeme poněkud zmírnit nepříjemné projevy neurodegenerativních onemocnění a zlepšit tak jejich kvalitu života. Vyléčit nebo alespoň zpomalit tato onemocnění však zatím bohužel neumíme. To by se ale mohlo v relativně blízké budoucnosti změnit. S prohlubováním znalostí o příčinách a patofyziologii neurodegenerativních onemocnění a s příchodem nejmodernějších sofistikovaných diagnostických metod a biomarkerů se otevírají také nové možnosti léčby cílící na konkrétní patologické mechanismy.

Nejdál je v tomto ohledu vývoj léčiv na Alzheimerovu nemoc, kdy i mnozí z vás nejspíš zaznamenali opakované zprávy z médií hovořící o objevu „nového léku na Alzheimeru“. Nyní jsou tomu už 3 roky, co byl v USA tzv. podmíněně schválen první biologický lék na AN – aducanumab. I když toto schválení provázely kontroverze a k rozšíření jeho používání nakonec nedošlo, bez nadsázky se dá říct, že to znamenalo přelomový milník v terapii AN, který odstartoval novou éru biologické či nemoc modifikující léčby AN. Jedná se o monoklonální protilátku proti beta-amyloidu, hlavnímu patologickému proteinu, jenž je charakteristický pro AN.

Vývoj protilátek proti beta-amyloidu má přitom poměrně dlouhou historii čítající 25 let – v roce 1999 byla úspěšně vyzkoušena první vakcína proti beta-amyloidu na myších. Následné klinické zkoušky u lidí však nesplnily očekávání a navíc byly zatíženy závažnými nežádoucími účinky, což další vývoj těchto léků zpomalilo. Trvalo tak nějakou dobu, než se tyto problémy podařilo překonat prostřednictvím další generace imunoterapie proti beta-amyloidu.

V této chvíli slaví již rok od zavedení další protilátky proti beta-amyloidu a nástupce aducanu-

mabu – lecanemab, který byl v USA standardně schválen právě loni touto dobou, v červenci 2023, a jeho používání v běžné klinické praxi dalo zelenou posléze i Japonsko a Čína. Na pozitivní verdikt od Evropské lékové agentury k používání v Evropě lecanemab zatím stále čeká. A nakročeno k úspěšnému schválení zatím opět pouze v USA má i další kandidát z této skupiny – donanemab.

Nicméně v klinickém zkoušení, a to i pokračujícím, je řada dalších látek zaměřených nejen na beta-amyloid, ale i s jinými mechanismy účinku, a v současnosti je vývoj nemoc modifikujících léků na AN velmi dynamickou a rychle se rozvíjející oblastí. Budeme tedy s napětím a nadějí očekávat příchod dalších a možná dokonalejších léků, protože přece jenom protilátky proti beta-amyloidu mají také svá omezení. A zatím stále neznáme odpovědi na mnoho otázek ohledně jejich používání, zejména zda v dlouhodobém horizontu budou schopny neurodegeneraci zpomalit či zastavit pouze na podkladě snížení beta-amyloidové nálože, jak dlouho je nakonec bude nutné u pacienta podávat, aby k tomu došlo, nebo do jaké míry budou při takto dlouhodobém užívání bezpečná a účinná.

Je tedy možné, že k dosažení tohoto cíle bude potřeba kombinace nemoc modifikujících léků zacílených na vícero patofyziologických mechanismů, především pak na tvorbu a diseminaci proteinu tau, hlavního viníka neurodegenerace u AN. Toto ostatně platí pro všechny typy neurodegenerací vzhledem ke komplexnosti jejich patofyziologického pozadí a ukazuje se, že ovlivnění jedné části skládačky nemusí nutně znamenat, že se celý proces zastaví. Se stejnou nadějí se tak vyhlíží lék na další typy neurodegenerací a patologických proteinů, zejména pak synuklein, jenž je příčinou PN či dalších onemocnění z okruhu synukleinopatií. I zde však jde vývoj kupředu, a proto věřím, že mohu s určitou dávkou optimismu říct, že pro všechny naše pacienty, nejenom ty s AN, svítí ono pomyslné světlo na konci tunelu. Je spíše otázkou času, kdy ke konci tunelu dojdeme.

Příjemné a podnětné čtení přeje

MUDr. Lenka Krajčovičová, Ph.D.
Centrum pro kognitivní poruchy,
I. neurologická klinika
FN u sv. Anny v Brně

Zhodnocení incidence unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí

Petra Matalová¹, Lucie Belfínová¹, Kristýna Vrbicová¹, Jana Fürstová², Martin Wawruch³

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta UP Olomouc

³Ústav farmakologie a klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

Mnoho běžně předepisovaných léčiv není registrováno pro použití u dětí, a proto bývají předepisovány unlicensed nebo off-label. Cílem naší práce bylo posoudit tento typ předpisu na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc během šestiměsíčního období. Celkem bylo zpracováno 10 710 předpisů pro 5 243 dětí. Podobná studie, provedená v roce 2013 stejnými autory (P. Matalová – rodné jméno P. Langerová), ukázala, že počet unlicensed a off-label předpisů byl relativně nízký ve srovnání s jinými studiemi. Cílem této studie bylo vyhodnotit, zda došlo k nějaké změně.

Klíčová slova: děti, předpisy off-label, unlicensed, pediatrie, srovnání.

Evaluation of the incidence of unlicensed and off-label prescriptions in children

Many common drugs have not been registered for use in children. Therefore, they are sometimes prescribed as unlicensed or off-label. This study, performed at the Department of Paediatrics, University Hospital Olomouc, Czech Republic, evaluated off-label and unlicensed prescriptions. A similar study, conducted in 2013 by the same authors (P. Matalová – maiden name P. Langerová), showed that the number of off-label and unlicensed prescriptions was relatively low, compared to other studies. The goal of this study was to compare the frequency of off-label and unlicensed drug prescriptions, and to assess whether these prescriptions have declined.

Key words: children, prescriptions, off-label, unlicensed, paediatrics, comparison.

Úvod

Široké spektrum běžně předepisovaných léčiv není registrováno pro použití u dětí nebo je jejich předpis pro děti omezen určitým věkem. Proto jsou někdy předepisovány tzv. unlicensed nebo off-label způsobem. Pokud jsou dětem podávána léčiva, která pro použití u nich nejsou vůbec registrována, zažitý anglický termín je „unlicensed“. Český termín se v literatuře nevyskytuje. Výraz „neregistrované léčivo“ je obvykle užíván pro situaci úplného chybění registrace v dané zemi. Nej přesněji termín vystihuje opis překladu – „léky neregistrované pro použití u dětí“. Off-label použití léčiv je předpis nebo podání léku mimo rámec uvedený v registrační dokumentaci. Může se jednat o odlišnou indikaci, dávku, cestu podání nebo předpis pro jinou

věkovou skupinu. Je však potřeba zdůraznit, že off-label předpis neznamena nesprávný předpis. A řada lékařů se ve své běžné praxi bez něj neobejde. Vždy záleží na poměru přínosu a rizika u konkrétního pacienta (1, 2, 3).

Během prvního desetiletí života jsou změny ve farmakokinetice dynamické a mohou být nelineární a nesourodé, což činí standardizované dávkování neadekvátním. Během rychlých fází růstu a vývoje může být odpověď na léky odlišná (4). Cílem naší práce bylo zdůraznit potřebu klinických studií v pediatrii a určit, u kterých léčiv je toto nejvíce žádoucí.

Metodika

Retrospektivně jsme hodnotili veškeré předpisy pro HVLP (hromadně vyráběné

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Dedikace: IGA_LF_2024_006.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(2):52-54

<https://doi.org/10.36290/far.2024.008>

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

petra.matalova@fnol.cz

léčivé přípravky) na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Do sledovaného souboru byly zařazeny všechny předpisy na tomto pracovišti v období od 1. ledna do 30. června 2019 u pacientů od narození do 15. narozenin. Pacienti, kteří dosáhli věku 15 let během sledovaného období, byli do této studie také zahrnuti. Celkem bylo vyhodnoceno 10 710 předpisů pro 5 243 dětí. Hodnotili jsme věkové hranice pro jednotlivá off-label použití, demografická data a nejčastěji předepisované léčivé látky a skupiny léčiv podle platné ATC klasifikace. U každého pacienta byly zaznamenány následující charakteristiky: věk, pohlaví a počet předpisů. Kromě toho byl zaznamenán výskyt unlicensed a off-label předpisů. Předpisy na IPLP (individuálně připravované léčivé přípravky) nebyly hodnoceny.

Zpracování dat

Podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC – Summary of Product Characteristics), dostupných v programu AISLP (verze 2019. 1), jsme vyhodnocovali výskyt předpisů na léčiva, která byla předepsána unlicensed způsobem, tedy taková, která pro děti nejsou vůbec registrována. Dále jsme sledovali předpis off-label způsobem, ovšem pouze vzhledem k věku pacienta, tedy léčiva předepsaná dětem mladšího věku, než pro který jsou schválena. Vyhodnotili jsme demografická data souboru, výskyt sledovaných způsobů předpisu

a nejčastěji takto předepisované léčivé látky a skupiny léčiv podle platné ATC klasifikace. Statisticky jsme testovali skupiny, u kterých byl nejvyšší výskyt off-label a unlicensed způsobu preskripce.

Ke zpracování dat byly použity jak metody popisné statistiky, tak standardní testování hypotéz. K porovnání jednotlivých dvojic nezávislých kategoriálních proměnných byly použity chí-čtvereček testy dobré shody a byly provedeny testy homogenity v kontingenčních tabulkách. Všechny analýzy byly provedeny na hladině spolehlivosti 95 %.

Výsledky

Práce zahrnovala 5 243 dětí mladších 15 let. Během šestiměsíčního sledovaného období bylo předepsáno celkem 10 710 předpisů. Demografická data sledovaného souboru jsou uvedena v tabulce 1. Z celkového počtu předpisů tvořily unlicensed předpisy 1,7 % a off-label předpisy 11,1 %. 55,5 % pacientů bylo ve věku šest let nebo starší. Procentuální zastoupení chlapců bylo významně vyšší než dívek (56,5 % vs. 43,5 %, $p < 0,001$). Počet předpisů byl také významně vyšší u chlapců než u dívek (57,8 % vs. 42,2 %, $p < 0,001$).

Během sledovaného období bylo zaznamenáno 178 unlicensed předpisů, z nichž 61,2 % (95% CI: 53,7–68,4) bylo u chlapců (1,8 % z celkového počtu předpisů u chlapců) a 38,8 % (95% CI: 31,6–46,3) u dívek (1,5 %

z celkového počtu předpisů u dívek). Podobný vzorec byl pozorován u off-label předpisů: byly významně častější u chlapců (60,6 %, 95% CI: 57,7–63,4) než u dívek (39,4 %, 95% CI: 36,6–42,3). Z celkového počtu předpisů tvořily off-label předpisy 11,7 % u chlapců a 10,4 % u dívek (Tab. 2).

Podíl unlicensed předpisů léčiv předepsaných dětem ve školním věku byl významně vyšší než v jakékoli jiné věkové skupině ($p < 0,001$). Konkrétně podíl unlicensed léků byl 2,8 % (95% CI: 2,2–3,5) u dětí ve školním věku (11–15 let), 1,6 % (95% CI: 1,2–2,1) u dětí mladšího školního věku (7–11 let) a méně než 1,5 % v ostatních věkových skupinách. Žádné unlicensed předpisy nebyly pozorovány u novorozenců. (Do souboru nicméně nebyly zahrnuty předpisy z Novorozeneckého oddělení FN Olomouc, protože ve FN Olomouc je toto oddělení samostatné. Nicméně i na Dětské klinice bývají vyšetřováni a hospitalizováni novorozenci.)

Nejvyšší podíl off-label předpisů byl zjištěn u kojenců, 19,6 % (95% CI: 16,6–22,9). Naopak nejnižší výskyt off-label léků byl pozorován u dětí ve školním věku (4,5 %, 95% CI: 3,8–5,3). V ostatních věkových skupinách přibližně 13 % předpisů tvořily off-label léky. Výskyt neregistrovaných a off-label předpisů v různých věkových kategoriích je uveden v Tabulce 2. Nejčastěji předepisované neregistrované a off-label léky jsou uvedeny

Tab. 1. Počet dětí a předpisů podle věku

Věkové kategorie	Věk	Pacienti	Předpisů na pacienta	Dívky	Předpisů u dívek	Chlapci	Předpisů u chlapců	Předpisů celkem
Novorozenci	0–28 dnů	25	2,13	15	31	10	19	50
Kojenci	29–364 dnů	350	1,76	144	239	206	364	603
Batolata	1–3 roky	747	1,85	308	546	439	828	1 374
Předškoláci	3–6 let	1 209	2,06	485	938	724	1 550	2 488
Časný školní věk	6–11 let	1 646	2,07	740	1 467	906	1 899	3 366
Školní věk	11–15 let	1 266	2,23	586	1 301	680	1 528	2 829
Celkem	0–15 let	5 243	2,05	2 278	4 522	2 965	6 188	10 710

Tab. 2. Počty unlicensed a off-label předpisů v jednotlivých věkových kategoriích

Věkové kategorie	Unlicensed	Off-label	Pacienti s unlicensed předpisem	Pacienti s off-label předpisem	Unlicensed předpisy u dívek	Unlicensed předpisy u chlapců	Off-label předpisy u dívek	Off-label předpisy u chlapců	Předpisů celkem
Novorozenci	0	6	0	6	0	0	4	4	50
Kojenci	4	118	4	87	2	2	49	64	603
Batolata	18	176	14	141	3	15	66	105	1 374
Předškoláci	24	324	21	295	7	18	121	215	2 488
Časný školní věk	53	441	46	359	21	32	172	272	3 366
Školní věk	79	127	66	94	36	42	58	62	2 829
Celkem	178	1 192	151	982	69	109	470	722	10 710

v tabulkách 3 a 4. Nejčastěji předepisovanými neregistrovanými léčivy byly ramipril a aescin; mezi off-label léčivy byly nejčastěji předepisovány desloratadin a bronchodilatancia.

Diskuze

Práce provedená na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc hodnotila off-label a unlicensed předpis léčiv. Podobná studie, provedená v roce 2013 stejnými autory, ukázala, že počet off-label a unlicensed předpisů byl relativně nízký ve srovnání s jinými zeměmi. Jedním z důvodů je, že mnoho prací bylo provedeno na jednotkách intenzivní péče pro novorozence nebo na pohotovostních odděleních, kde se zdá, že podíl off-label předpisů je nejvyšší. Dalším důvodem může být nejasnost v definici a používání pojmů off-label a unlicensed (5, 6). Cílem naší práce bylo porovnat frekvenci těchto předpisů a zjistit, zda se jejich počet s odstupem času nějak změnil.

Závěr

V naší předchozí studii, provedené od ledna do června 2012, bylo zpracováno 8 559 předpisů pro 4 282 dětí. Off-label a unlicensed předpisy byly nalezeny v 9,01 % a 1,26 % všech předpisů. Unlicensed předpisy byly významně častější u chlapců (1,5 %) než u dívek (1,0 %). O sedm let později byla

Tab. 3. Léčiva nejčastěji předepsaná off-label způsobem

	Předpisů	Pacientů	Chlapců	Dívek
Desloratadin	385	365	221	144
Salbutamol	123	108	61	47
Flutikason furoát	90	81	57	24
Flutikason propionát, formoterol fumarát dihydrát	69	56	37	19
Amoxicillin + klavulanát	40	39	15	24
Salmeterol	36	28	11	17
Klaritromycin	36	32	20	12
Makrogol	24	24	16	8
Bilastin	22	18	9	9
Azelastin hydrochlorid, Flutikason propionát	21	21	15	6

Tab. 4. Léčiva nejčastěji předepsaná unlicensed způsobem

	Předpisů	Pacientů	Chlapců	Dívek
Ramipril	47	41	27	14
Aescin alpha	26	25	19	6
Flutikason + formoterol inh	10	7	5	2
Acetylsalicylová kyselina	9	6	2	8
Mesalazin	8	2	4	6
Kalcium + vitamin D	8	6	2	8
Cinchokain	7	7	3	4
Enoxaparin	6	6	4	2
Estradiol	6	6	0	6
Granisetron	5	4	3	1

provedena stejná studie ve stejných měsících, abychom mohli vyhodnotit, zda došlo k nějakým změnám. Ve studii z roku 2019 byl celkový počet předpisů a pacientů vyšší (18,8 % a 22,2 %), stejně jako počet off-label a unlicensed předpisů (11,1 % a 1,7 %). Jinými slovy počet off-label a unlicensed předpisů

naznačuje mezeru v registračních procesech a měl by poskytnout vodítko, které léky jsou kandidáty na změnu SPC. Navzdory četným iniciativám zaměřeným na podporu racionálního užívání léků u dětí zůstává prevalence off-label předpisů v ambulantní pediatričké praxi vysoká.

LITERATURA

1. Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? Br J Clin Pharmacol. 2007;64(1):1-2.

2. Hoppu K, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world – What has happened and what has not? Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68:1-10.

3. Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. J Pharm Pharmacol. 2017;69(4):432-438.

4. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. Drug Metab Rev. 2016;48(1): 70-79.

5. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. Ital J Pediatr. 2014; 40:12.

6. Cuzzolin L, et al. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. Eur J Clin Pharmacol. 2016.

Moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci

Iva Holmerová¹, Martina Nováková²

¹Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče UK FHS a Gerontologické centrum, p. o., Praha

²Centrum následné péče FN Motol, Praha

Článek upozorňuje na závažnost problematiky syndromu demence a jeho nejčastější příčiny Alzheimerovy nemoci. Představuje současné možnosti nejen farmakoterapie, ale i podpory pacientů a jejich rodinných příslušníků. Podrobněji se zabývá dosud nejvýznamnějším směrem vývoje nových léčiv pro farmakoterapii Alzheimerovy nemoci, antiamyloidovou terapií a diskutuje její efekt, ale i úskalí a bariéry, které jsou v současné době zvažovány v procesu schvalování těchto léčiv a jejich uvedení do praxe. Tyto léky představují významnou naději pro pacienty i jejich blízké a jsou i potvrzením, že progresi Alzheimerovy nemoci (a výhledově i dalších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci) je možné významně zpomalit či zastavit. Indikační spektrum těchto léků je zatím relativně úzké a ani v budoucnu z nich nebudou moci profitovat všichni pacienti. Proto je důležité dostatečně využívat možností dostupné symptomatické léčby farmakologické i nefarmakologické.

Klíčová slova: demence, Alzheimerova nemoc, antiamyloidová léčba, kognitiva, memantin.

Modern pharmacotherapy of Alzheimer's disease

The article highlights the importance of dementia syndrome and its most common cause, Alzheimer's disease. It presents current options for not only pharmacotherapy but also support for patients and their family members. It delves into the most significant current development in new treatments for Alzheimer's disease, anti-amyloid therapy, discussing its effects, challenges, and the barriers currently considered in the approval process and practical implementation of these drugs. These medications offer significant hope for patients and their loved ones, demonstrating that it is possible to substantially slow or even halt the progression of Alzheimer's disease (and potentially other neurodegenerative diseases leading to dementia). However, the indications for these drugs are currently quite narrow, and not all patients will benefit from them even in the future. Therefore, it is crucial to fully utilize available symptomatic treatments, both pharmacological and non-pharmacological.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, anti-amyloid therapy, acetylcholinesterase inhibitors, memantin.

V současné době žije v České republice 160 000–180 000 tisíc lidí s demencí. Lze předpokládat, že v souvislosti se stárnutím naší populace se tento počet do poloviny století ještě výrazně zvýší, téměř zdvojnásobí (1, 2).

Demence představuje komplexní situaci s významnými dopady na život člověka a jeho blízkých, ale také s velmi zásadními socioekonomickými konsekvencemi. S po-

stupnou progresí syndromu demence dochází ke zvyšování potřeby péče a podpory. Lidé s demencí patří mezi ty, kteří potřebují nejčastěji a nejdéle služby tzv. dlouhodobé péče. Zvyšující se prevalence demence naskládá na dlouhodobou péči jak v domácím tak ústavním prostředí významně zvyšuje (3, 4, 5).

Syndrom demence zahrnuje jak poruchy paměti a dalších kognitivních funkcí tak i jiné

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):55-59

<https://doi.org/10.36290/far.2024.010>

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

doc. MUDr. Iva Holmerová, M.D., Ph.D.

iva.holmerova@gerontocentrum.cz

příznaky, zejména psychologické a behaviorální, které jsou u jednotlivých typů demence více či méně vyjádřené. Léčba a přístup k této problematice tedy musí být komplexní. Nejčastější příčinou syndromu demence je Alzheimerova nemoc, a právě proto se na ni soustředil výzkum účinné farmakoterapie v posledních desetiletích (6).

V průběhu progresu syndromu demence dochází ke zhoršování kognitivních funkcí (paměti, myšlení, pozornosti, orientace osobou, prostorem i časem, porozumění řeči i schopnosti formulovat sdělení, rozhodování). To vede k postupnému zhoršování soběstačnosti, které začíná zpravidla nejprve poruchami tzv. instrumentálních aktivit (tedy schopnosti se samostatně orientovat v cizím prostředí, dostavit se na určité místo, samostatně žít a starat se o svou domácnost, nakupovat, obstarat a připravit si jídlo, uspokojivě udržovat hygienu atd.) a postupně dochází i ke zhoršování soběstačnosti v základních sebeobslužných aktivitách, kam patří schopnost základní mobility v bytě, schopnost obléknout se, napít se, sníst připravené jídlo, být kontinentní, zachovávat základní hygienu, používat toaletu. Spektrum příznaků demence je nesmírně pestré a stejně tak jsou velice heterogenní i potřeby pacientů, kteří s tímto syndromem žijí. Určují je nejen typ onemocnění vedoucího k demenci a vyjádření jednotlivých symptomů, ale i mnoho dalších faktorů. Potřeby pacientů se mění dle jednotlivých stadií demence. Na to je třeba v péči o tyto pacienty a v managementu syndromu demence pamatovat. Příznaky demence se však neomezují jen na deterioraci kognitivních funkcí a s tím související zhoršování soběstačnosti, ale zahrnují také další velmi pestré symptomatiku psychologických příznaků a změn chování, které se vyskytují různě často, a to u různých typů demence. Patří sem kromě depresivity a úzkosti také stavy agitovanosti, psychomotorického neklidu a další velmi pestré příznaky a poruchy chování zejména při progresi frontotemporální lobární degenerace i jiných zejména vzácnějších onemocnění způsobujících demenci. Pravidelným důsledkem progresu syndromu demence je také dopad na okolí pacienta, na jeho blízké, kteří o něj pečují, a z celospolečenského pohledu pak i na celkové náklady a zátěž systémů zdravotní

a sociální péče, které v důsledku potřeby řešení problematiky demence vznikají a ve všech zemích významně narůstají (7). Nicméně ve srovnání s jinými nemocemi s obdobným celospolečenským významem (kardiovaskulární a onkologická onemocnění) je stále na výzkum demence alokováno výrazně méně prostředků (8).

Alzheimerova nemoc je nejčastější příčinou syndromu demence. Kromě Alzheimerovy nemoci způsobují demenci další neurodegenerativní onemocnění, která jsou příčinou například demence s Lewyho tělísky, demence při Parkinsonově nemoci, heterogenní skupiny poruch, které charakterizujeme jako frontotemporální lobární degenerace. Kromě neurodegenerace mohou k demenci vést také cévní poruchy, včetně následků cévních mozkových příhod, traumata, intoxikace, tedy veškeré stavy, které ireverzibilně postihují nejvyšší mozkové struktury, zejména cortex (6). Vzhledem k tomu, že Alzheimerova nemoc je příčinou cca dvou třetin všech případů demence, soustředilo se výzkumné úsilí v hledání léku proti demenci zejména na tuto nejčastější příčinu. V devadesátých letech minulého století byla do péče o lidi s Alzheimerovou nemocí zavedena kognitiva (donepezil, rivastigmin a galanthamin), od kterých se očekávalo, že zlepší kognitivní funkce a zpomalí průběh progresu demence u Alzheimerovy nemoci. Obdobně tomu bylo s memantinem, který byl schválen pro klinickou praxi Evropskou lékovou agenturou v roce 2002, a byl tak v Evropě dosud posledním registrovaným lékem na Alzheimerovu nemoc (9). Přestože se kognitiva i memantin staly součástí běžné praxe a ze zkušeností víme, že jejich efekt je v mnoha případech pro pacienty i jejich pečující významný a ulehčující, původní očekávání (na zpomalení průběhu progresu demence) tyto léky nenaplnily, což vedlo k určitým pochybnostem i co se týká lékové politiky v některých zemích (Francie například omezila jejich úhradu). V posledních dvou dekáдах tak pokračovalo hledání léku, který by průběh progresu Alzheimerovy nemoci zastavil či výrazně zpomalil, tedy měl tzv. disease-modifying efekt. Zpočátku se výzkum zaměřil zejména na amyloidovou cestu etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci (až z 80 % všech výzkumných projektů), postupně se

spektrum rozšiřuje na jiné mechanismy možné etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci, takže klinické studie ve 3. fázi výzkumu nyní zkoumají amyloidovou cestu pouze v 29 % a většina studií se zaměřuje na mechanismy, které mají potenciál modifikace průběhu progresu či jejího zastavení (disease-modifying) (9).

V současné době se nejčastěji hovoří o třech léčích, které byly schváleny k užití FDA (Americkou lékovou agenturou – Food and Drug Administration).

Aducanumab byl prvním lékem této skupiny, který získal povolení k „podmíněnému“ klinickému užití od FDA, a to již v červenci 2021. Agentura tak rozhodla na základě skutečnosti, že tento lék díky tomu, že odstraňuje amyloid z mozku, bude mít velmi pravděpodobně i klinický benefit pro léčené pacienty. Schválen byl pro pacienty s mírnou kognitivní poruchou a mírnou demencí při Alzheimerově nemoci (9, 10, 11).

Druhým lékem této skupiny je již zmíněný lecanemab schválený FDA v lednu 2023 s výhradami, ale který již v červenci 2023 získal plné schválení, a to na základě studie CLARITY-AD, která prokázala 27–50 % zpomalení klinické progresu v různých parametrech kognice a soběstačnosti. Rozdíl efektu u tohoto preparátu oproti aducanumabu se vysvětluje tím, že lecanemab působí spíše na rozpustné amyloidové protofibrily, zatímco aducanumab spíše na již agregovaný amyloid. Lecanemab je nyní schválen ke klinickému použití také v Japonsku (9, 12, 13, 14).

Třetím častěji zmiňovaným lékem této skupiny je donanemab (který ovlivňuje spíše pyroglutaminovou modifikaci amyloidu beta). Studie TRAILBLAZER_ALZ2 prokázala 35 % redukci klinické deteriorace (jak kognitivních funkcí, tak soběstačnosti) u lidí, kterým byl podáván donanemab. Bližší analýzou dat se dále ukázalo, že z léčby profitují nejvíce lidé s nejméně pokročilou Alzheimerovou nemocí, tedy s mírnou kognitivní poruchou, zatímco u pacientů jejichž úroveň MMSE byla pod 22 bodů byly klinické výsledky významně horší (9, 15, 16, 17).

Pro to, aby bylo možné správně a bez diskriminace (nedostupností specializovaného centra, odlehlostí bydliště atd.) indikovat pacienty k této léčbě, je zapotřebí provést vyšetření u zájemců o léčbu z velké skupiny

lidí s mírnou demencí a také s mírnou kognitivní poruchou, což přináší další náklady. Tato úskalí jsou v současné době velmi zevrubně zvažována nejen Evropskou lékovou agenturou, od které se očekává schválení lecanemabu a donanemabu ke klinickému použití, ale také ze strany ministerstev zdravotnictví členských zemí Evropy (protože Evropa nemá společnou koordinaci zdravotní péče) a samozřejmě i společností, které se touto problematikou zabývají jak z pozice odborníků (neurologů, psychiatrů, geriatrů, sester a dalších zdravotnických profesí), tak zejména z pozice samotných pacientů s Alzheimerovou nemocí a jejich blízkých (9).

Pro lidi s Alzheimerovou nemocí představují tyto léky novou nadějí, protože prokazují, že progresi Alzheimerovy nemoci lze efektivně zpomalit (a to o 20 až 40 procent či dokonce více v průběhu 18 měsíců) (9).

Ale pro naplnění této naděje je zapotřebí změna postoje paradigmatu a přístupu k problematice demencí. Nového významu nabývá již mnohokrát potvrzená potřeba dřívější diagnózy Alzheimerovy nemoci. Potřebu včasné diagnózy jsme zdůvodňovali dříve zejména potřebou nastavení správných opatření a rozhodnutí společně s člověkem s demencí, možností zavedení preventivních opatření, adekvátních psychosociálních intervencí a symptomatické léčby a co nejdelšího zachování dobré kvality života jak pacienta, tak jeho blízkých. První zkušenosti z léčby protiamyloidovými léky však přinášejí další aspekt a imperativ – léčba bude pravděpodobně účinná ve velmi raných stádiích demence, tehdy bude mít efekt, který může být (a pravděpodobně bude) v pozdějších stádiích sporný.

Přes opakované výzvy alzheimerovských společností, výzvy a informace ze strany orgánů veřejného zdraví, strategické plány a veškerá další opatření nemůžeme být s diagnostikou Alzheimerovy nemoci či jiných onemocnění způsobujících demencí spokojeni. Je známo, že u starších lidí uplynou 2–3 roky od prvních nepochybných kognitivních symptomů tzv. typické demence a u mladších lidí je tato situace ještě horší, a to i s ohledem na častější atypické formy demence. Všeobecně tak dochází k tomu, že až 60 % lidí s Alzheimerovou nemocí není diagnostikováno vůbec či až ve

fázi rozvinuté či dokonce pokročilé demence (9). Diagnóza demence vychází v převážné většině případů z klinického obrazu, vyloučení ostatních příčin kognitivní poruchy a základního zobrazení mozku (zpravidla CT či NMR). To vede k častým nepřesnostem v diagnóze.

Východiskem nastavení protiamyloidové léčby je pokročilá a precizní diagnostika Alzheimerovy nemoci, která vychází z doporučení expertů NIA-AA (National Institute on Ageing – Alzheimer's Association), a která na základě vyšetření mozkomíšního moku a PET scanu definuje kromě klinických stadií demence při Alzheimerově nemoci také tzv. preklinické fáze a mírnou kognitivní poruchu při Alzheimerově nemoci.

Právě mírná kognitivní porucha a mírná demence při Alzheimerově nemoci, které jsou potvrzené vyšetřením mozkomíšního moku a PET scanem, jsou indikovány k anti-amyloidové léčbě.

Jaká je tedy současná situace a výhledy na užití těchto léků v běžné praxi? Samozřejmě bude zapotřebí delšího sledování a také sledování poměru benefitu této léčby a jejích potenciálních nebezpečí a nežádoucích účinků.

Vedlejší efekty zahrnují otoky mozku a mikrokrevácení, které jsou relativně časté (vyskytují se téměř u třetiny účastníků klinických studií) (18). Tyto efekty shrnujeme pod pojmem „Amyloid-Related Imaging Abnormalities“ – ARIA, které probíhaly zpravidla asymptomaticky. U 2–3 % léčených se však projevily závažnější vedlejší účinky – křeče a cévní mozkové příhody. CMP zejména u pacientů s vyšším rizikem (které představují například dvě ApoE4 allele, některá antikoagulancia a podobně) proto například FDA doporučuje před nasazením lecanemabu genetické vyšetření ApoE. Vzhledem k tomu, že nežádoucí vedlejší účinky jsou častější zejména zpočátku po nastavení léčby, doporučuje FDA také pravidelné provádění NMR vyšetření, a to každé 3 měsíce v prvním roce léčby (9).

Indikační spektrum pro antiamyloidovou léčbu, jak je již výše uvedeno, je u těchto preparátů zatím velmi úzké. Jedná se o mírnou kognitivní poruchu a mírnou demenci v diagnosticky precizně potvrzené Alzheimerovy nemoci.

Kromě toho však existují bohužel další závažné bariéry.

Lze asi souhlasit s argumentem Alzheimer Europe (9), že současné systémy zdravotní péče nemají dostatek zdrojů ani kapacit k tomu, aby zajistily spravedlivý přístup k anti-amyloidové terapii pro všechny, kteří z ní mohou a chtějí profitovat. První bariérou je nepochybně vysoká cena léků samotných (25 000–50 000 euro za rok). Léčba však vyžaduje další postupy, které samozřejmě nesou další náklady, jde například o ceny vstupních vyšetření, genetického testování a průběžného monitorování postupu léčby, které tyto náklady zdvojnásobí až ztrojnásobí. Alzheimer Europe odhaduje, že v současné době by z antiamyloidové léčby mohlo v Evropě profitovat 5,4 milionu lidí. Léčba by se jim však měla dostat včas, protože prodlení přináší klinickou deterioraci, a tedy i horší efekt léčby. Pokud by se zvažovalo, že se lidé mají podílet na úhradě této léčby, dojde logicky k tomu, že bude léčba dostupná jen pro bohaté, což v tomto měřítku výrazně naruší princip ekvity, který je v Evropě považován za základní etický princip ve zdravotní péči.

Současné výsledky výzkumu antiamyloidových léků pravděpodobně představují pro mnohé určité zklamání, protože, jak jsme již uvedli, se jedná o léky, které mají nepochybně zatím dosti nežádoucích účinků, jejich aplikační cesta není jednoduchá (jedná se zpravidla o infuzní podání, a to každé dva týdny u lecanemabu), jsou velmi drahé, což zejména v kontextu potřeby jejich dlouhodobé aplikace představuje zásadní problém, a navíc k nastavení léčby je zapotřebí potvrzení, že se jedná skutečně o patologii amyloidové cesty, což vyžaduje relativně nákladné a náročné vyšetření, které je zatím zpravidla prováděno ve specializovaných centrech (jedná se o vyšetření mozkomíšního moku a PET scanu, eventuálně o další vyšetření, včetně genetického testování, což může způsobit určitý další stres pro pacienty a podobně) (9).

Rozhodnutí EMA o využití těchto léků v klinické praxi se tedy netrpělivě očekává a nepochybně nebude jednoduché vzhledem ke komplexnosti celé problematiky. Nebude jednoduché ani další rozhodování o zavedení těchto léků do klinické praxe. Nicméně již nyní lze konstatovat, že ve výzkumu Alzheimerovy nemoci a v péči o lidi s demencí všeobecně se jedná o významný krok. Po mnoha letech

opakovaných zklamání se jedná o reálnou naději. Existence výše uvedených léků znamená a potvrzuje, že Alzheimerovu nemoc jako nejčastější příčinu demence lze skutečně zpomalit a snad bude možné ji zastavit. Po mnoha letech zklamání je tu tedy reálná naděje na další léky, které třeba nebudou tak drahé a nebudou mít tolik nežádoucích efektů a které bude možné využívat v daleko širším měřítku než tyto tři zmíněné preparáty. Lze to asi přirovnat k vývoji letacích strojů, kdy po mnoha neúspěšných pokusech vzletlo první letadlo. Sice extrémně drahé a bez dlouhého doletu, ale jeho existence byla potvrzením, že se naplňuje jedno zdánlivě marné a mnohokrát zklamání očekávání.

I přes stávající a další očekávaný pokrok ve vývoji nových léků Alzheimerovy nemoci bychom však měli pamatovat na to, že v našich zemích žije mnoho lidí s klinicky rozvinutým syndromem demence (180 000 lidí v České republice) a že mnoha lidem s počínající demencí není dosud zajištěna správná a včasná diagnóza, poskytnuto dostatek informací, postdiagnostická podpora, symptomatická terapie a provázení jak pacientů, tak jejich rodinných příslušníků celou cestou progresu Alzheimerovy nemoci či jiné příčiny syndromu demence. I tito lidé potřebují moderní léčbu.

Dosavadní možnosti léčby jsou pouze symptomatické a jak vývoj nových léčiv ukazuje, pro mnohé pacienty, zejména s pokročilejšími formami demence, bude tento přístup ještě po dlouhou dobu stále jedinou možností. I přes dosavadní nedostupnost léků, které průběh Alzheimerovy nemoci modifikují, máme mnoho možností, jak zachovat či zlepšit kvalitu života pacienta a jeho rodinných pečujících, ale i usnadnit péči v zařízeních dlouhodobé péče, kde pobývají pacienti s pokročilými formami demence. V prvním řadě se jedná o včasnou s správnou diagnózu, která je nutným předpokladem a východiskem správné péče. Případy typické demence při

Alzheimerově nemoci by měli diagnostikovat praktičtí lékaři, atypické demence by měly být konzultovány s neurology, pacientů s kognitivními poruchami a změnami chování se pravděpodobně nejlépe ujmou psychiatři a pacientů vyššího věku s kognitivní poruchou a komorbiditami nejspíše geriatři. Nicméně žádné pevné hranice mezi těmito kompetencemi nejsou a všichni výše jmenovaní lékaři jsou nepochybně kompetentní k tomu, aby sami či s konziliární pomocí jiných odborností nastavili a uskutečnili diagnostický proces, a to ve spolupráci a podle přání pacienta a dle jeho volby i volby blízkých, kteří jej podporují. Důležitým krokem je sdělení diagnózy a podpora, která zahrnuje také poskytnutí potřebných informací o možných dalších službách a jiných potřebných krocích, které by pacient měl učinit (předem vyslovená přání, další rozhodnutí důležitá pro jeho další život a s ohledem na prognózu onemocnění atd.) (19, 20). Z pohledu farmakoterapie je vhodné včas nastavit terapii kognitivní (inhibitory acetylcholinesterázy) a postupně a dostatečně jejich dávkování vytitrovat. Je vhodné využít i memantin, a to v případě intolerance inhibitory acetylcholinesterázy, ale také v kombinaci terapii, ze které mohou mnozí pacienti profitovat. Bylo prokázáno, že dostatečné dávkování kognitivní memantinu, popřípadě jejich kombinace působí příznivě nejen na zlepšení kognitivního deficitu a s tím úzce související soběstačnosti, ale také na zmírnění některých behaviorálních a psychologických příznaků. Je to vcelku logické, protože mnohé z těchto příznaků souvisejí se zhoršenou orientací a pochopením určitých situací a jejich zlepšení může odstranit i tyto příznaky. Odstranění vyvolávající příčiny a adekvátní psychosociální intervence by měly být vždy prvním krokem a první úvahou v řešení behaviorálních a psychologických příznaků demence. Může se jednat například o bolest, která může být triggerem nočního neklidu, který po adekvát-

ním nastavení analgetické terapie u pacientů ustoupí. Naopak antipsychotika a jiné léky s tlumivým potenciálem, ke kterým se bohužel velmi často sahá zejména u pacientů v ústavní péči, by měly být výhradně dočasným řešením situací, které nelze jiným způsobem řešit a kde selhaly jiné farmakologické a zejména nefarmakologické alternativy.

Závěr

V současné době rozumíme pod pojmem moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci využití všech dostupných možností, jak co nejefektivněji symptomaticky ovlivnit příznaky tohoto onemocnění, tedy postupně se rozvíjejícího syndromu demence. Jde zejména o kognitiva a memantin, které po mohou po určitou dobu příznivě ovlivnit nejen kognitivní funkce, ale i zmírnit některé psychologické příznaky a změny chování a do určité míry i zlepšit soběstačnost pacienta. Dále je důležité pamatovat na širší souvislosti a faktory, které mohou některé z příznaků přisuzovaných demenci zhoršovat či dokonce provokovat. Komplexní problematiku představují zejména změny a poruchy chování, kterým je třeba věnovat adekvátní pozornost a léčit zejména jejich vyvolávající příčiny. Jde zejména o bolest, jejíž zvládnutí je u lidí s demencí důležité a často opomíjené. Součástí moderní farmakoterapie je také eliminace léků s anticholinergním účinkem a rezervovanost v používání antipsychotik a léků s tlumivým potenciálem, které by měly být používány pouze tam, kde selhaly možnosti nefarmakologických intervencí. Farmakoterapie Alzheimerovy nemoci (stejně jako psychosociální přístupy) se tedy v současné době zaměřuje na symptomatickou fázi, na syndrom demence. Anti-amyloidová terapie představuje naději, že bude možné Alzheimerovu nemoc zastavit či významně zpomalit ještě v době, kdy k rozvoji syndromu demence nedošlo.

LITERATURA

1. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & aging* 1999;365-375.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125.

3. Meijer E, Casanova M, Kim H, et al. Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100445.
4. Jönsson L, Tate A, Frisell O, et al. The costs of dementia in Europe: an updated review and meta-analysis. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):59-75.
5. Fagundes DF, Costa MT, da Silva Alves BB, et al. Prevalence of dementia in long-term care institutions: a meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2021;70(1):59-67.

6. Jiráček R, Holmerová I, Borzová C, et al. Demence a jiné poruchy paměti. Grada Publishing a.s., 2009.
7. Bajtošová R, Holmerová I, Rusina R. Nové pohledy na léčbu demence. *Neurol. praxi* 2021;22(3):194-200.
8. Pickett J, Bird C, Ballard C, et al. A roadmap to advance dementia research in prevention, diagnosis, intervention,

and care by 2025. International journal of geriatric psychiatry. 2018;33(7):900-906.

9. Bradshaw AC, Georges J. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: An Alzheimer Europe Position Paper and Call to Action. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 2024;11(2):265-273.

10. Wojtunik-Kulesza K, Rudkowska M, Orzel-Sajdłowska A. Aducanumab – hope or disappointment for Alzheimer's disease. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(5):4367.

11. Heidebrink JL, Paulson HL. Lessons Learned from Approval of Aducanumab for Alzheimer's Disease. Annual Review of Medicine. 2024;75:99-111.

12. Monfared AAT, Ye W, Sardesai A, et al. A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of

lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD trial. Neurology and Therapy. 2023;12(3):863-881.

13. Volloch V, Rits-Volloch S. Effect of lecanemab in early Alzheimer's disease: mechanistic interpretation in the amyloid cascade hypothesis 2.0 perspective. Journal of Alzheimer's Disease. 2023;93(4):1277-1284.

14. Cohen S, van Dyck SH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's disease. 2023;10(4):771-777.

15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512-527.

16. Cummings J, Cammann D, Powell J, et al. Anti-amyloid

monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. BioDrugs. 2024;38(1):5-22.

17. Atri A, Wessels A, Doty E, et al. Clinical Relevance of Donanemab Treatment (S1. 004). Neurology. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2024;102:17(supplement 1).

18. Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. Brain. 2023;146(11):4414-4424.

19. Holmerová I, Baláčková N, Baumanová M, et al. Strategie České alzheimerovské společnosti P-PA-IA. Geriatrie a gerontologie. 2013;2(3):158-164.

20. Holmerová I. Case management v péči o lidi žijící s demencí: koordinace péče zaměřená na člověka. Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy, 2018.

Připravujeme do Pediatrie pro praxi

2024
3

- Importance and safety of magnesium supplementation in pregnancy. Supplement or not?
- Prehľad liekových interakcií u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetom 2. typu pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru
- Vazebné síly: typy interakcí léčiv s jejich cílovými strukturami v organismu
- Současné trendy v terapii bolesti u popálených pacientů. Opioidní, neopioidní a nefarmakologické ovlivnění bolesti



VYJDE
V
ŘÍJNU

 **SOLEN**
let s vámi

Moderní farmakoterapie Parkinsonovy nemoci

Kateřina Menšíková

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Léčba Parkinsonovy nemoci je v současnosti stále léčbou symptomatickou a její management je primárně zaměřen na kontrolu motorických projevů. Hlavním pilířem současné terapie zůstávají dopaminergní preparáty nahrazující působení chybějícího dopaminu. Významného pokroku bylo v posledních desetiletích dosaženo v možnostech terapie pokročilého stadia onemocnění pomocí intervenčních metod, jako je léčba pumpovými systémy a hluboká mozková stimulace. Důležitou součástí léčby je ovlivnění non-motorických symptomů, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů. Nové léčebné strategie schopné ovlivnit rozvoj a progresi onemocnění, které jsou stále ve fázi preklinického a klinického výzkumu, zahrnují nejrůznější léčebné postupy s cílem ovlivnit tvorbu a agregaci patologických forem alfa-synukleinu a modifikovat šíření patologického procesu v mozku.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, dopaminergní léčba, non-motorické příznaky, nové léčebné strategie.

Modern pharmacotherapy of Parkinson's disease

Despite intensive research, the current treatment of Parkinson's disease is still symptomatic treatment and its management is primarily aimed at controlling motor symptoms. Dopaminergic agents that replace the action of the missing dopamine remain the mainstay of current therapy. In recent decades, significant progress has been made in the treatment of advanced stage of disease using interventional methods such as treatment with pump systems and deep brain stimulation. An important part of the treatment is the influence of non-motor symptoms, which significantly affect the quality of life of patients. New treatment strategies capable to affect the development and progression of the disease, which are still in the preclinical and clinical research phase, include various treatment procedures with the aim to influence the formation and aggregation of pathological forms of alpha-synuclein and modify the spread of the pathological process in the brain.

Key words: Parkinson's disease, dopaminergic treatment, non-motor symptoms, new treatment strategies.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, jehož klinický obraz je charakterizován přítomností motorických a non-motorických příznaků. Motorické příznaky jsou důsledkem selektivní ztráty neuronů v substantia nigra pars compacta (SNpc) a zahrnují bradykinezi, rigiditu, klidový třes a posturální nestabilitu. Non-motorické projevy (NMS) zahrnují celou škálu příznaků, ke

kterým patří porucha chování v REM spánku, deprese, porucha čichu, ortostatická hypotenze, halucinace nebo kognitivní deficit. Za jejich rozvojem stojí poškození extranigrálních struktur a dalších neurotransmiterových systémů. Non-motorické příznaky se mohou manifestovat v kterékoliv fázi onemocnění. Některé z nich (poruchy chování v REM spánku, hyposmie, deprese nebo obstipace) předcházejí rozvoj klasické motorické symptomatiky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):60-66

<https://doi.org/10.36290/far.2024.009>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2024

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MBA, FEAN
katerina.mensikova@fnol.cz

i desítky let a jsou považovány za prodromální nebo premotorické stadium onemocnění. K rozvoji dalších NMS, jako jsou halucinace nebo kognitivní dysfunkce, dochází později v průběhu onemocnění. Tyto NMS mohou být důsledkem progresse onemocnění samotného nebo se objevují jako vedlejší účinek dopaminergní léčby (1).

Za hlavní patogenetický mechanismus PN je v současnosti považováno hromadění patologicky konformovaného proteinu alfa-synukleinu v mozkové tkáni v podobě specifických intraneuronálních inkluzí, označovaných jako Lewyho tělíska a Lewyho neurity (2). Alfa-synuklein je neuronální protein, fyziologicky přítomný v mozku, jehož hlavní funkcí je regulace pohybu synaptických vezikul a následné uvolňování neurotransmiterů do synaptické štěrby. U PN a dalších onemocnění označovaných jako synukleinopatie dochází ke vzniku jeho nerozpustných forem, které se hromadí v mozkové tkáni a navozují řadu buněčných dysfunkcí, jejichž výsledkem je neurodegenerativní proces (3).

Vzdor intenzivnímu výzkumu neexistuje v současnosti žádná terapie, která by byla schopna ovlivnit rozvoj, průběh a progresi tohoto onemocnění. Léčba PN tak zůstává stále léčbou symptomatickou a její management je primárně zaměřen na kontrolu motorických projevů. Hlavním pilířem současné terapie zůstávají dopaminergní preparáty nahrazující působení chybějícího dopaminu. Významného pokroku bylo v posledních desetiletích dosaženo v možnostech terapie pokročilého stadia PN pomocí intervenčních metod, jako je hluboká mozková stimulace a léčba pumpovými systémy (4). Cílem tohoto sdělení je podat přehled o skupinách preparátů aktuálně používaných pro perorální léčbu motorických a non-motorických příznaků v časně fázi PN, o možnostech intervenční terapie pokročilého stadia onemocnění a hlavních cílech výzkumu směřovaného k vývoji preparátů s potenciálem modifikovat průběh onemocnění.

Léčba v časném stadiu Parkinsonovy nemoci

Motorické příznaky

Hlavními dopaminergními preparáty k ovlivnění motorických projevů v časně fá-

zi PN stále zůstávají levodopa a dopaminoví agonisté. Z nedopaminergních látek jsou v některých specifických situacích používány inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B), inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT), anticholinergika nebo amantadin.

Levodopa

Levodopa (L-DOPA) stále představuje zlatý standard v terapii PN. Jedná se o prekurzor dopaminu, na rozdíl od kterého je aktivně transportována přes stěvní stěnu a bez problémů přestupuje přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je podávána ve fixní kombinaci s periferním inhibitorem DOPA-dekarboxylázy (DDC) jako levodopa/karbidopa nebo levodopa/benserazid. Inhibitor DOPA-dekarboxylázy blokuje konverzi L-DOPA na dopamin již v krevním řečišti, čímž brání přeměně L-DOPA na dopamin před tím, než se dostane do mozku. Výsledkem je zvýšení dostupnosti L-DOPA v centrálním nervovém systému a zmírnění periferních nežádoucích účinků dopaminu. Nemetabolizovaný objem L-DOPA je následně v mozku konvertován na dopamin, který působí na dopaminergních receptorech (zejména třídy D2) jako náhrada za endogenní dopamin (Obr. 1) (5).

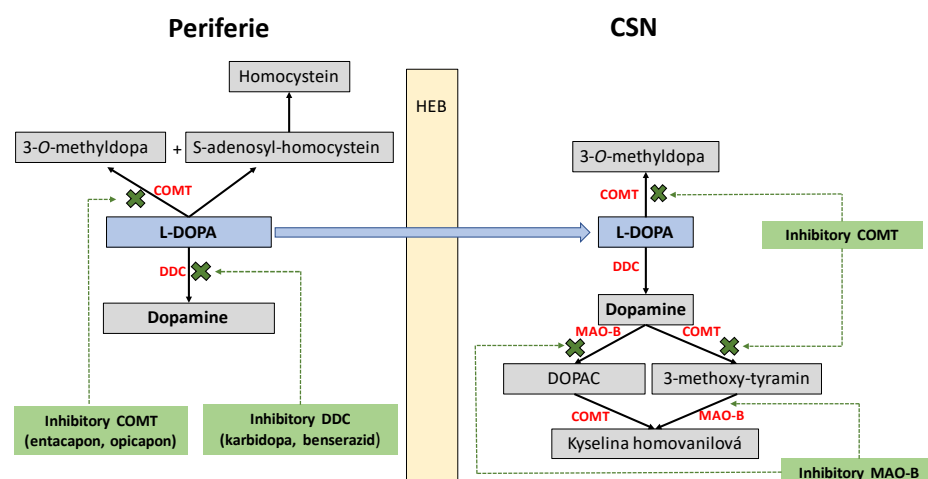
Léčba L-DOPA je standardně zahajována malými dávkami, které se postupně navyšují podle klinické odpovědi a tolerance. Většina pacientů vyžaduje 400–1 000 mg L-DOPA denně podávaných rozděleně do čtyř a více dávek. Klinický účinek L-DOPA se dostavuje

rychle a může trvat, zejména v časných stadiích onemocnění, několik hodin. S progresí onemocnění se doba trvání účinku L-DOPA zkracuje a je nezbytné zvýšení frekvence jejího podávání.

Přestože je léčba pomocí L-DOPA v ovlivnění motorických příznaků velmi účinná, je nevyhnutelně spojena s řadou vedlejších účinků. Většina z nich vyplývá z její přeměny na dopamin již na periférii pomocí již zmíněné DDC; jedná se především o nevolnost, zvracení a ortostatickou hypotenzi. U některých pacientů se lze setkat s neuropsychiatrickými projevy, jako jsou úzkosti nebo halucinace, které jsou důsledkem působení dopaminu v extranigralních oblastech mozku.

Nevyhnutelnou komplikací související s podáváním L-DOPA je rozvoj fluktuací hybnosti a choreiformních dyskinezí. Tyto projevy souvisí s dlouhodobým užíváním L-DOPA; k jejich rozvoji dochází u většiny pacientů v horizontu 3–5 let od zahájení léčby. Za hlavní faktor jejich rozvoje po považována „pulsatilitní“ stimulace dopaminových receptorů navozená systematickou perorální terapií L-DOPA. Důsledkem je habituace efektu L-DOPA a tzv. re-setting („přestavení“) dopaminových receptorů, což vede k rozvoji uvedených fluktuací a dyskinezí (6). Fáze onemocnění, kdy se objeví tyto hybné komplikace, je obecně označována jako pokročilé stadium PN; perorální podávání léků se stává problematickým, charakteristické je zužování terapeutického okna a nemožnost dosažení optimálního

Obr. 1. Periferní a centrální metabolismus L-DOPA a možnosti jeho ovlivnění



CSN – centrální nervový systém; COMT – katechol-O-metyltransferáza; DDC – DOPA – dekarboxyláza; HEB – hematoencefalická bariéra; MAO-B – monoaminoxidáza typu B; DOPAC – kyselina 3,4-dihydroxyfenylactová; L-DOPA – levodopa

hybného stavu pacienta jakoukoliv úpravou dávek nebo intervalů podávání léků. Řešením v těchto situacích jsou invazivní terapeutické postupy, jejichž hlavním cílem je zajištění kontinuální dopaminergní stimulace. O těchto alternativách léčby bude pojednáno později.

Agonisté dopaminu

Agonisté dopaminu (DA) jsou látky strukturou velmi podobné dopaminu, které stimulují aktivitu dopaminového systému přímo, vazbou na dopaminové receptory. V současné době je známo 5 typů dopaminových receptorů, klasifikovaných jako D1-like (subtypy D1 a D5) a D2-like (subtypy D2, D3 a D4). D2-like receptory jsou hojně zastoupeny ve striatu a jejich selektivní aktivace se ukázala být prospěšnou v ovlivnění motorických příznaků PN. Kromě stimulace D2 receptorů vykazují DA afinitu i k dalším monoaminergním receptorům, což je podkladem jejich dalších efektů a nežádoucích účinků.

Dopaminoví agonisté jsou pro kontrolu motorických příznaků PN obecně méně účinné ve srovnání s L-DOPA. Mohou být užitečnou terapií u mladších pacientů s mírnějšími motorickými projevy nebo u jedinců kteří netolerují L-DOPA. Biologický poločas a trvání účinku se u jednotlivých DA liší. V současnosti jsou používány výhradně non-ergotové deriváty, k nimž patří ropinirol, pramipexol, rotigotin a apomorfín. Od používání dříve oblíbených ergotových derivátů (bromocriptin, pergolid, cabergolin, lisurid) bylo z důvodu vysokého rizika rozvoje fibrotických komplikací zcela upuštěno.

Pramipexol je charakterizován vysoce selektivní afinitou k D2 receptorům a částečnou afinitou k receptorům D3. Jeho poločas je udáván mezi 8–12 hodinami. Je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Nejvýznamnějším rizikem, je pravděpodobně schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí (7).

Ropinirol je široce užívaným perorálním preparátem, který je vysoce selektivním agonistou D2 a D3 receptorů. Má poměrně dlouhý biologický poločas (až 18 hodin) a je dobře účinný i v nižších dávkách. Terapeutické dávky se většinou pohybují v rozmezí 9–24 mg denně. Z nejčastějších nežádoucích účinků jsou uvá-

děny psychiatrické komplikace a ortostatická hypotenze. Existence formy s prodlouženým uvolňováním umožňuje podávání celého denního terapeutického objemu v jedné dávce (7).

Rotigotin je silným agonistou receptorů D3 a slabším agonistou receptorů D2 s prodlouženým 24hodinovým uvolňováním, který je používán ve formě transdermální náplasti. Vyznačuje se dobrou snášenlivostí s minimem nežádoucích účinků, jejichž množství může narůstat, je-li denní dávka vyšší než 24 mg (7).

Apomorfín je velmi potentní a přímý agonista D1 a D2 receptorů. Jeho chemická struktura je velmi blízká struktuře endogenního dopaminu. Apomorfín je určen pro parenterální podání, protože je velmi rychle metabolizován v zažívacím traktu. Jeho nevýhodou je velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Svůj význam má tak v podobě rescue s.c. injekcí ke zmírnění těžkých „off“ period a v podobě subkutánních infuzí u pacientů s pozdními motorickými komplikacemi (7).

Inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)

Účinek této skupiny léků spočívá v inhibici monoaminoxidázy B (MAO-B), jednoho z enzymů zapojených do metabolismu dopaminu. Snížení aktivity tohoto enzymu vede ke zvýšení množství endogenního dopaminu (Obr. 1). Léčba inhibitory MAO-B zmírňuje motorické příznaky PN a podobně jako DA může být použita v počáteční fázi onemocnění s cílem oddálit potřebu léčby L-DOPA, a tím rozvoj motorických komplikací.

K aktuálně dostupným preparátům této lékové skupiny patří selegilin, rasagilin a safinamid. Lze je použít u pacientů v iniciační fázi onemocnění s lehkou motorickou symptomatikou, pro jejíž ovlivnění mohou být dostačující, nicméně léčba L-DOPA se v každém případě stane dříve či později nevyhnutelnou. Inhibitory MAO-B jsou všeobecně dobře snášeny; nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální potíže. Z dalších vedlejších účinků se mohou objevit bolesti kloubů, deprese, únava, sucho v ústech, závratě, zmatenost, noční můry nebo halucinace.

Inhibitory catechol-O-methyltransferázy (COMT)

Catechol-O-methyltransferáza (COMT) je vedle DDC dalším enzymem podílejícím

se na metabolismu L-DOPA (Obr. 1). Přidání inhibitoru COMT k L-DOPA vede ke zvýšení její dostupnosti v mozku. Inhibitory COMT jsou vždy podávány společně s L-DOPA. Jejich přidání do terapie je jednou ze strategií léčby v případě progresu onemocnění s rozvojem tzv. „wearing-off“ fenoménu, což znamená zkracování doby trvání efektu jednotlivých dávek samostatně užívané L-DOPA. Inhibitory COMT jsou buď součástí kombinovaných preparátů levodopa/karbidopa/entacapon, nebo se podávají ve formě čistého entakaponu či opikaponu. **Entakapon** působí jako inhibitor COMT pouze periferně a je podáván s každou dávkou L-DOPA. Jeho účinnost je vysoká, redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40%. Výhodou **opikaponu** je lepší farmakokinetický profil, který umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Od používání dříve dostupného tolcaponu bylo upuštěno poté, co se v souvislosti s jeho užíváním objevilo několik případů těžké hepatotoxicity s fulminantním průběhem.

Anticholinergika

Anticholinergika představují skupinu léků používaných v léčbě motorických projevů PN, které působí prostřednictvím nedopaminergních mechanismů. Jedná se o antagonisty cholinergních receptorů, čímž snižují aktivitu neurotransmiteru acetylcholinu. Jejich použití vychází z předpokladu, že ztráta dopaminergních neuronů vede k narušení normální rovnováhy mezi dopaminem a acetylcholinem v mozku; anticholinergní léky tak mohou vést k obnově a udržení rovnováhy mezi těmito dvěma neurotransmitery. Přestože je jejich role v této indikaci omezená a jsou předepisovány velmi zřídka, mohou být přínosné zejména v ovlivnění třesu u PN; svou úlohu tak mohou splnit zejména u mladších pacientů s dominujícím třesem. U starších osob a u pacientů s kognitivní dysfunkcí nejsou doporučovány s ohledem na vysoké riziko rozvoje zmatenosti.

Amantadin

Amantadin je antagonistou N-methyl-D aspartát (NMDA) receptorů a je schválen i pro léčbu PN. Blokádou glutamatergní aktivity může vést ke snížení L-DOPA indukovaných dyskinezií. Obecně je dobře snášen, z nežá-

doucích účinků se mohou objevit halucinace, zmatenost, otoky dolních končetin nebo rozmazané vidění.

Non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci

Při managementu léčby non-motorických příznaků PN je nutné rozlišit, zda je daný příznak ovlivnitelný dopaminergní léčbou, zda se jedná o její vedlejší účinek, nebo zda se jí ovlivnit nedá. Pokud jde o příznak ovlivnitelný dopaminergní terapií, pak je léčebnou strategií její úprava. V případě, že jde o vedlejší účinek dopaminergní léčby, který není možné ovlivnit jiným způsobem, je na místě zvážení výměny preparátu za méně rizikový. Pokud se jedná o příznaky, které nelze ovlivnit modifikací dopaminergní léčby, používají se preparáty z jiných farmakologických skupin, např. antidepresiva, anxiolytika, hypnotika, antipsychotika nebo preparáty ovlivňující ortostatickou hypotenzi. Přehled nejčastějších non-motorických projevů a léčebných postupů doporučených k jejich ovlivnění je uveden v tabulce č. 1 (8). Některé z uvedených lékových skupin a preparátů je potřeba indikovat s opatrností vzhledem k možnosti interakcí s antiparkinsoniky (9, 10). Patrně nejčastějším non-motorickým projevem, s nímž se u pacientů s PN potýkáme, je deprese. V této souvislosti se dříve hodně mluvilo o riziku serotoninového syndromu při kombinovaném užívání SSRI a iMAO. Podle recentních údajů lze tyto dvě skupiny kombinovat za předpokladu, že nejsou překročeny doporučené dávky a dávka SSRI se udržuje na spodní hranici terapeutického rozmezí (11). Dále je nutno mít na paměti, že některá antidepresiva mohou vést v ojedinělých případech k rozvoji psychotické symptomatiky (12–15).

Z dalších interagujících preparátů je potřeba zmínit antipsychotika, která svým antagonistickým efektem na D2 receptory vyvolávají, případně zhoršují již přítomnou extrapyramidovou symptomatiku (9, 10). V praxi jsou k ovlivnění psychotické symptomatiky u pacientů s PN doporučovány tři preparáty (quetiapin, klopazapin a risperidon), které mají nejnižší potenciál zhoršení parkinsonských projevů díky jejich multireceptorovému účinku. Nejčastěji je používán quetiapin s nejslabšími extrapyramidovými účinky, které jsou

Tab. 1. Přehled terapeutických možností k ovlivnění non-motorických příznaků Parkinsonovy nemoci; převzato ze Seppi et al. 2019 (8)

Non-motorický příznak	Léková skupina	Doporučené preparáty
Deprese a úzkost	SSRI/SNRI	venlafaxin, citalopram, sertralin, fluoxetin, paroxetin
	tricyklická antidepresiva	amitriptylin, desipramin, nortriptylin
	dopaminová agonisté	pramipexol
	nefarmakologické postupy	KBT
Nevolnost, zvracení asociované s dopaminergní léčbou	prokinetika	domperidon
Demence	inhibitory acetylcholinesterázy	rivastigmin, donepezil, galantamin
Psychotické příznaky	atypická antipsychotika	kvetiapin, klopazapin, risperidon, pimavanserin
Ortostatická hypotenze	adrenergika	midodrine, droxidopa
	mineralokortikoidy	fludrokortizon
Frekventní močení, močová urgence a inkontinence	urologika – močová spasmolytika	solifenacin, mirabegron
Erektální dysfunkce	urologika	sildenafil
Obstipace	antidiarhoické mikroorganismy	probiotika
	laxativa	lubiproston, macrogol
Nespavost	dopaminová agonisté	rotigotin
	hypnotika	zolpidem, eszopiklon, melatonin
Nadměrná denní spavost	psychoaktivní látky	modafinil
Poruchy chování v REM spánku (42)	hypnotika	melatonin
	antiepiletika	klonazepam
Poruchy kontroly impulsů	nefarmakologické intervence	KBT
Nadměrné slinění	periferní myorelaxacia	botulotoxin A, B

připisovány antagonismu s vyšší selektivitou k 5-HT oproti D2 receptorům. Méně častěji pak klopazapin, který má slabý antagonistický účinek na dopaminových receptorech D1, D2, D3 a D5, silně blokuje dopaminové receptory D4. Jeho hlavní nevýhodou je riziko rozvoje granulocytopenie až agranulocytózy, pro což jsou nezbytné pravidelné kontroly krevního obrazu. Risperidon, ačkoliv je velmi silným D2 antagonistou, jeho vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus snižuje pohotovost k nežádoucí extrapyramidové symptomatologii. Ideálním preparátem k ovlivnění psychotických příznaků u PN by byl pimavanserin, který není antagonistou dopaminových receptorů a nevede tak k rozvoji extrapyramidové symptomatiky; tento preparát není bohužel v ČR registrován. Antipsychotikem, kterému bychom se měli u pacientů s PN zásadně vyhnout, je často předepisovaný tiapridal, jehož podání i v malých dávkách může mít pro pacienty fatální následky (9, 16).

K předcházení nevolnosti a zvracení asociovaných s dopaminergní léčbou je používán domperidon. Tento preparát je jediným antiemetikem, které není antagonistou D2

receptorů a nemá tak jinou alternativu. Jeho hlavní nevýhodou je cena. V ČR nemá úhradu a pacienta při standardním dávkování 3 × 2 tablety denně vyjde na cca 2 000 Kč za tři měsíce. U většiny pacientů je domperidon nezbytný při zahajování dopaminergní léčby, s odstupem je možné začít jeho dávku postupně snižovat a případně jej zcela vysadit.

Terapie pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci

Pokročilé stadium PN je charakterizováno přítomností motorických fluktuací a dyskinezí, kdy jakoukoliv manipulací s perorální dopaminergní léčbou není možné dosáhnout optimálního hybného stavu. K ovlivnění motorických a částečně i non-motorických příznaků jsou v této fázi onemocnění používány invazivní léčebné postupy, které zahrnují léčbu pumpovými (infuzními) systémy a léčbu hlubokou mozkovou stimulací. Hlavním úkolem těchto léčebných modalit je zajištění kontinuální dopaminergní stimulace a v případě pumpových systémů i alternativního způsobu podávání dopaminergních látek, jejichž resorpce je, z důvodu zpomaleného vyprazdňování žaludku a snížené motility

zažívacího traktu, při perorálním podávání výrazně omezena. Všechny způsoby terapie mají v podstatě srovnatelný klinický efekt ve smyslu redukce „off“ stavů a dyskinezií (17).

Pumpové systémy

Pumpové systémy zajišťují kontinuální podávání dopaminergních preparátů cestou podkožních nebo intrajejunálních infuzí. Z dostupných léčebných alternativ jsou v současnosti rutinně používány kontinuální subkutánní infuze apomorfínu a kontinuální intrajejunální infuze buď samotné levodopy/karbidopy tj. LCIG (levodopa/carbidopa intestinal gel) nebo v kombinaci s entacaponem tj. LECIG (levodopa/entacapon/carbidopa intestinal gel). Zcela recentně je do klinické praxe v ČR zaváděna léčba kontinuálními subkutánními infuzemi obsahujícími kombinaci foslevodopa/foskarbidopa, které jsou určeny pro 24hodinové podávání (Obr. 2).

Kontinuální subkutánní infuze apomorfínu

Apomorfín je vysoce lipofilní, krátce působící dopaminový agonista, se strukturou velmi blízkou endogennímu dopaminu a s vysokou afinitou k D1 a D2 receptorům. Apomorfín lze podávat ve formě tzv. „rescue“ injekcí, tento způsob léčby ale nebyl dosud v ČR zaveden, jelikož se nepodařilo vyjednat podmínky pro úhradu preparátu. V podobě kontinuální podkožní infuze představuje efektivní terapii všech typů motorických fluktuací a L-DOPA navozených dyskinezií (18–21). Apomorfínová infuze představuje minimálně invazivní metodu spočívající v kontinuálním podávání apomorfínu do podkoží na břicho prostřednictvím speciální přenosné pumpy. Infuze je aplikována po dobu 12–16 hodin v průběhu bdělého dne; pouze výjimečně může trvat 24 hodin (Obr. 2). Denní dávka apomorfínu se pohybuje většinou v rozmezí 40–100 mg. Léčba probíhá buď v podobě monoterapie, nebo se doplňuje malou dávkou L-DOPA. Na noc se infuze odpojuje a noční interval se překlenuje pomocí tzv. „bedtime“ dávky L-DOPA (22). Pozitivní účinek apomorfínu lze pozorovat i v některých doménách non-motorických příznaků PN, zahrnujících náladu, kognici, halucinace, poruchy spánku, zácpu a poruchy polykání, jak ukázala recentní stu-

die srovnávající všechny tři léčebné možnosti pokročilé PN (17). Apomorfín dokáže ovlivnit i příznaky jinými způsoby léčby neovlivnitelné, jako je kamptokormie; mimovolní flexe trupu, k jejímuž rozvoji dochází typicky během stoje, sedu nebo chůze a mizí v poloze na zádech (23). K nejčastějším vedlejším účinkům apomorfínové infuze patří tvorba podkožních rezistencí, kterým lze předcházet dostatečnou hygienou a pravidelným promasírováním kůže na břicho, střídáním místa vpichu a dodržováním správné techniky zavádění infuzní jehly, v těžších případech lze využít aplikace ultrazvuku (24). Další nežádoucí účinky jsou srovnatelné s jinými dopaminovými agonisty; nejčastěji se jedná o nadměrnou denní spavost, ortostatickou hypotenzi, nevolnost nebo rozvoj halucinací. Apomorfínová podkožní infuze tak představuje efektivní, bezpečnou, nejméně invazivní a většinou dobře snášenou léčbu pokročilého stadia PN. Vzhledem k minimální invazivitě je tento léčebný přístup často využíván jako překlenovací léčba u pacientů čekajících na DBS.

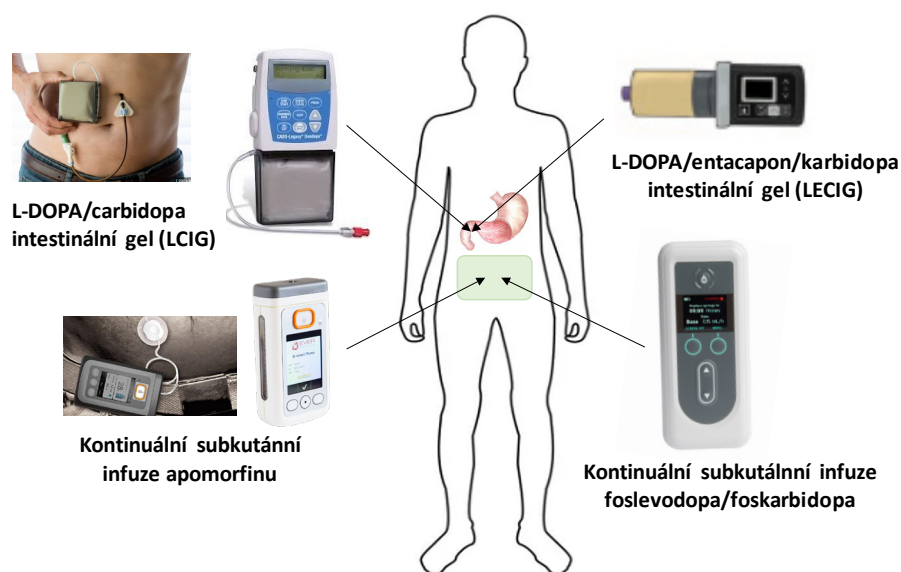
Kontinuální intrajejunální infuze LCIG

Kontinuální intrajejunální infuze LCIG (levodopa/karbidopa intestinal gel) spočívá v kontinuálním podávání koncentrovaného gelu s obsahem levodopy a karbidopy (20/5 mg v 1 ml) obvykle po dobu 12–16 hodin během dne. K aplikaci se používá přenosná pumpa, která je spojena se speciálním katé-

trem zavedeným cestou perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG-J) do horního jejunum (Obr. 2).

Terapie LCIG byla do klinické praxe uvedena zhruba na konci předminulé dekády a dnes je rutinním způsobem léčby pokročilého stadia PN (25). EMEA byla tato léčba schválena roku 2004 a od té doby byla opakovaně prokázána její účinnost a bezpečnost. Ve velké multicentrické studii provedené v letech 2010–2015, do které bylo zařazeno 375 pacientů sledovaných 24 měsíců, byl posuzován vliv na motorické i non-motorické příznaky, kvalitu života a bezpečnost léčby (25). V souvislosti s léčbou LCIG došlo k redukci „off“ stavů až o 50 % a zkrácení doby „on“ stavů se současnými obtěžujícími dyskinezemi asi o 25 %. Došlo také ke snížení doby trvání a tíže dyskinezií (26). Podle výsledků dalších studií dochází také k prodloužení „on“ stavů bez obtěžujících dyskinezií (27). Léčba pomocí LCIG má vliv také na non-motorické příznaky PN, zejména v oblasti kardiovaskulárních funkcí, kognitivních a gastrointestinálních funkcí, bylo popsáno také zmírnění bolestí, snížení únavy a zlepšení spánku, což jsou důležité faktory ovlivňující kvalitu života pacientů (25). Mezi nejčastější komplikace léčby LCIG patří ty, jež jsou spojeny se zavedením perkutánní gastro-jejunostomie (PEG-J), jako jsou granulace tkáň v okolí PEG-J, prosakování nebo lokální zánět v oblasti gastrostomie; dále se mohou objevit technické problémy s vlastním

Obr. 2. Infuzní systémy používané v léčbě pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci



LCIG – levodopa/carbidopa intestinal gel; LECIG – levodopa/entacapon/carbidopa intestinal gel

pumpovým systémem, například obstrukce nebo dislokace vnitřního katétru (25, 28). Nepříjemnou komplikací při léčbě LCIG je rozvoj polyneuropatie (29).

Kontinuální intrajejunální infuze LECIG

Intestinální gel obsahující levodopu, karbidopu a entacapon byl vyvinut v reakci na poměrně vysoké riziko rozvoje polyneuropatie u pacientů léčených LCIG (29). Podkladem této poměrně závažné komplikace je podávání vysokých dávek L-DOPA a způsob jejího metabolismu v periferních tkáních (Obr. 2). L-DOPA je v periferních tkáních metabolizována dvěma cestami; dekarboxylací a methylací. Dekarboxylace L-DOPA na dopamin je katalyzována DDC, pro jejíž inhibici je k levodopě přidávána karbidopa. Methylovaná L-DOPA je degradována pomocí enzymu COMT na 3-O-methyldopu a S-adenosyl-homocystein, který je následně metabolizován na homocystein. Tato metabolická cesta má za následek snížení účinné hladiny L-DOPA v mozku a současně zvýšení koncentrace homocysteinu v plazmě. Zvýšená hladina homocysteinu může být spojena s rozvojem polyneuropatie. Inhibice dekarboxylace navíc posouvá metabolismus L-DOPA k methylaci, čímž se množství homocysteinu dále zvyšuje (Obr. 1). Přidání inhibitoru COMT (entacapon) tak má ve srovnání se standardní infuzí LCIG několik pozitivních aspektů. Prvním je zvýšení biologické dostupnosti L-DOPA, a tím umožnění podávání jejich celkově nižších dávek pro dosažení terapeuticky účinné plazmatické koncentrace. Dalším je současné snížení tvorby homocysteinu, a tím rizika rozvoje polyneuropatie. Nespornou výhodou tohoto způsobu léčby je možnost podávání menšího objemu intestinálního gelu, což umožnilo vývoj menší a podstatně lehčí pumpy, ve srovnání s původní infuzní pumpou LCIG, která je pacienty lépe tolerována (Obr. 2).

Subkutánní infuze foslevodopa/foskarbidopa

Jedná se o novou ve vodě rozpustnou formu obsahující prekurzory levodopy a karbidopy v podobě jejich fosforylovaných forem, která může být podávána subkutánně po dobu až 24 hodin denně (Obr. 2). Po podání jsou foslevodopa/foskarbidopa rychle konver-

továny na levodopu/karbidopu působením alkalických fosfatáz a ve velmi krátké době dochází k dosažení a udržení stabilní terapeutické plazmatické koncentrace. Tyto vysoce rozpustné fosforylované formy umožňují při téměř fyziologickém pH podávání koncentrovaného roztoku léčiva v subkutánní formě, aniž by způsobovaly významnější iritaci pokožky (30). V klinických hodnoceních vykazovala subkutánní infuze foslevodopa/foskarbidopa profil účinnosti i farmakokinetický profil hladiny L-DOPA, který byl srovnatelný s intrajejunálním podáváním LCIG (30–32). Nežádoucí účinky hodnocené v dosud provedených klinických hodnoceních byly srovnatelné se skupinami užívajícími perorální tabletovou formu levodopa/karbidopa nebo léčených LCIG, s výjimkou častějších reakcí v místě vpichu infuzní jehly u subkutánní formy (32). Hlavní výhodou této léčebné alternativy, na rozdíl od předchozích, je možnost 24hodinového podávání léčiva, od čehož očekáváme možnost kontroly zejména nočních akinezií, které jsou jedním z faktorů významně limitujících kvalitu spánku pacientů s PN (33).

Hluboká mozková stimulace

Hluboká mozková stimulace DBS není farmakologickým postupem. Jelikož představuje srovnatelnou alternativu léčby pumpovými systémy, je zde uvedena pro úplnost. Jedná se o již řadu let zavedenou elektromodulační metodu používanou pro léčbu pokročilého stadia PN, třesu a dystonie. Nejčastějším cílem stimulace u PN je subtalamické jádro (STN), méně často se využívá globus pallidus internus nebo nucleus ventralis intermedius thalami (34, 35). Přestože je DBS metodou určenou pro léčbu pokročilého stadia PN, její indikace se v posledních letech posouvá už do středně pokročilých fází onemocnění (36). Od zavedení této metody do praxe došlo k řadě technologických pokroků, od využívání operační techniky bez nutnosti použití stereotaktického rámu, jež umožňuje zkrácení operačního času a poskytuje pacientovi větší komfort po dobu operace, která většinou probíhá jen v lokální anestezii (37), přes používání směrovatelných elektrod, které zlepšují účinnost stimulace a snižují riziko vedlejších účinků, až po používání stimulátorů s dobíjecími bateriemi či stimulátorů kompatibilních

s magnetickou rezonancí. Další inovaci představuje např. adaptivní stimulace využívající technologii umožňující současně se stimulací snímat a zaznamenávat mozkovou aktivitu a optimalizovat klinický efektu DBS nebo možnost programování na dálku (38).

Léčebné strategie s potenciálem ovlivnit rozvoj a progresi Parkinsonovy nemoci

Navzdory intenzivnímu preklinickému a klinickému výzkumu není v současnosti k dispozici žádná léčba schopná ovlivnit rozvoj nebo progresi PN. Pokrok ve výzkumu přinesl řadu nových poznatků o buněčných mechanismech zapojených do patogeneze onemocnění a bylo navrženo několik terapeutických cílů. Podle nedávného přehledu z roku 2020 bylo v databázi ClinicalTrials.gov registrováno 145 aktivních klinických hodnocení antiparkinsonských léků. Z toho bylo 57 (39 %) považováno za kandidátní molekuly schopné modifikovat průběh PN; z těchto bylo 24 (42 %) ve fázi 1, 30 (53 %) ve fázi 2 a pouze 3 (5 %) ve fázi 3 (39). Nové léčebné strategie zaměřené na modifikaci průběhu onemocnění používají ve farmakologickém výzkumu zahrnují aktivní a pasivní imunoterapeutické přístupy s cílem ovlivnit tvorbu a agregaci patologických forem alfa-synukleinu a modifikovat šíření patologického procesu v mozku. Testovány jsou rovněž aktuálně dostupné léky, původně vyvinuté pro jiné indikace, u kterých se předpokládá jejich potenciál modifikace průběhu PN, jako jsou antioxidanty, blokátory vápníkových kanálů, protizánětlivé léky, agonisté GLP-1 (glucagon-like peptide) receptorů nebo inhibitory tyrosinkinázy cAbl. Úskalí úspěšného farmakologického výzkumu je několik, z nich za patrně nejdůležitější lze označit špatné časování terapie a design klinických studií s neadekvátní monitorací biologického efektu terapeutických intervencí v důsledku absence spolehlivých biomarkerů schopných monitorovat míru neurodegenerativního poškození (40, 41).

Shrnutí

Léčba PN zůstává i v současnosti stále léčbou symptomatickou. Jejím hlavním úkolem je obnovit dopaminergní aktivitu ve striatu a zlepšit motorické příznaky tohoto onemoc-

nění. Zlatým standardem v terapii PN zůstává, i přes své nežádoucí účinky, stále L-DOPA. Farmakologické možnosti ovlivnění non-motorických projevů onemocnění jsou stále poměrně omezené. Významného rozvoje a pokroku bylo dosaženo v možnostech léčby pokročilého stadia PN. Obecně neexistuje žádný standardní

terapeutický režim pro PN, léčba každého pacienta je individuální, s ohledem na fázi onemocnění, závažnost příznaků, vedlejší účinky a osobní priority. V současné době není k dispozici žádná terapie schopná zastavit, zpomalit nebo modifikovat průběh onemocnění. Ve fázi výzkumu je řada terapeutických strategií s cí-

lem ovlivnit nejrůznější buněčné mechanismy zapojené v alfa-synukleinové patologii, která je považovaná za hnací sílu neurodegenerace. Tyto léky představují naději, že v krátkodobé až střednědobé budoucnosti bude vyvinuto terapeutické agens s potenciálem modifikovat průběh onemocnění.

LITERATURA

1. Balestrino R, et al. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; 27(1):27-42.
2. Spillantini MG, et al. α -Synuclein in Lewy Bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
3. Calabresi P, et al. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis* 2023;14:176.
4. Pardo-Moreno T, et al. Current Treatments and New Tentative Therapies for Parkinson's Disease. *Pharmaceutics* 2023; 15(3):770.
5. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids* 2002; 23:65-70.
6. Obeso JA, et al. The origin of motor fluctuation in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004;62:17-30.
7. Kaňovský P, et al. Farmakoterapie pokročilého Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů. *Neurol Praxi* 2010;11(4):244-249.
8. Seppi K, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review: Treatment of the Nonmotor Symptoms in PD. *Mov Disord* 2019;34(2):180-198.
9. Prokeš M, et al. Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce. *Klin Farmakol Farm* 2018;32(2):13-19.
10. Sliva J. Lékové interakce antiepileptik a antiparkinsonik. *Neurol Praxi* 2010;11(2).
11. Aboukarr A, et al. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(3):196-207.
12. Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(12):574-575.
13. Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:263-265.
14. Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982;226:1447-1449.
15. Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(12):409.
16. Lees AJ, et al. Tiapride in levodopa-induced involuntary movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:380-383.
17. Dafsari HS, et al. Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:353-365.
18. Kanovsky P, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188-1891.
19. Katzenschlager R, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(9):749-759.
20. Katzenschlager R, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;83:79-85.
21. Henriksen T, et al. Practical use of apomorphine infusion in Parkinson's disease: lessons from the TOLEDO study and clinical experience. *J Neural Transm* 2023;130: 1475-1484.
22. Menšíková K, et al. Současný stav farmakoterapie extrapyramidových onemocnění. *Neurol Praxi* 2021;22(3):183-193.
23. Menšíková K, et al. The long-term effect of continuous subcutaneous apomorphine infusions on camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:14-16.
24. Poltawski L, et al. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov Disord* 2009;24:115-118.
25. Antonini A, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13-20.
26. Poewe W, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag* 2019;9:39-46.
27. Wirdefeldt K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:381-404.
28. Blaise AS, et al. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:268-276.
29. Amande K, et al. Polyneuropathy monitoring in Parkinson's disease patients treated with levodopa/carbidopa intestinal gel. *Brain Behav* 2021;11:e2408.
30. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2021;90(1):52-61.
31. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa is well tolerated and maintains stable levodopa and carbidopa exposure following subcutaneous infusion. *J Parkinsons Dis* 2021;11(4):16951702.b.
32. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;97:68-72.
33. Baláž M, et al. Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurol. Praxi* 2023; 24(3):223-226.
34. Krack P, et al. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 2019;34:1795-1810.
35. Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurol Praxi* 2013;14:229-231.
36. Schüpbach WM, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-622.
37. Krahulík D, et al. O-Arm Navigated Frameless and Fiducial-Less Deep Brain Stimulation. *Brain Sci* 2020;10:683.
38. Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1834-184.
39. McFarthing K, et al. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline. *J Parkinsons Dis* 2020;10:757-774.
40. Hung AY, et al. Approaches to Disease Modification for Parkinson's Disease: Clinical Trials and Lessons Learned. *Neurotherapeutics* 2020;17:1393-1405.
41. Vijaratnam N, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; 20(7):559-571.
42. Šonka K. Porucha chování v REM spánku. *Neurol. pro praxi*. 2008;9(5):297-299.

Role farmakoterapie v léčbě amyotrofické laterální sklerózy

Adam Betík^{1,2}, Eva Vlčková^{1,2}

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je nevléčitelné neurodegenerativní onemocnění s nejasnou patofyziologií a závažnou prognózou. Farmakoterapie v léčbě ALS cílí na zpomalení progresu a zmírnění symptomů onemocnění. První a aktuálně jediný lék zpomalující průběh onemocnění, který je určen pro celou populaci ALS pacientů, je riluzol. Pro geneticky predisponované pacienty s mutací v genu pro superoxiddismutázu (SOD1) je americkou a zcela recentně i evropskou lékovou agenturou schválen tofersen. Symptomatická farmakoterapie umožňuje zmírnit spasticitu, sialoreu, krampí, depresi, emoční nestabilitu a v terminálním stadiu onemocnění také dušnost.

Klíčová slova: amyotrofická laterální skleróza, farmakoterapie, riluzol, tofersen, symptomatická léčba, paliativní péče.

Role of pharmacotherapy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis

amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease with unclear pathophysiology and poor prognosis. Pharmacotherapy in the treatment of ALS is aimed at slowing disease progression and alleviating symptoms. The first and currently only drug that slows disease progression and is available to an unselected population is riluzole. For genetically predisposed patients with a mutation in the gene for superoxide dismutase (SOD1), tofersen is approved by the US Food and Drug Administration and more recently by the European Medicines Agency. European approval is expected soon. Symptomatic pharmacotherapy improves spasticity, sialorrhea, spasms, depression, emotional instability and, in palliative care at the end of life, dyspnea.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, pharmacotherapy, riluzole, tofersen, symptomatic treatment, palliative care.

Úvod

Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je onemocnění postihující periferní i centrální motoneuron. Přívlástek „amyotrofická“ odkazuje na progredující svalovou atrofii a pojem „laterální skleróza“ vystihuje histologický nález v laterální části míchy (1). Jedná se o větší sporadické onemocnění (5–10 % případů je familiárních) s incidencí v Evropě kolem 1,8/100 000 obyvatel (rok 2017) a prevalencí kolem 6/100 000 (2). Etiopatogeneze onemocnění je multifaktoriální (interakce genetického

pozadí s faktory vnějšího prostředí) a vede k rychlé apoptóze neuronů. Na tomto procesu se podílí množství patogenetických mechanismů, jako je oxidativní stres nebo působení excitačních aminokyselin. Genetická predispozice je významná zejména u genů uplatňujících se v procesu apoptózy, procesu reakce na oxidativní stres, případně významných pro axonální transport. První známý gen asociovaný s ALS je gen pro superoxiddismutázu 1 (SOD1), jehož produktem je za fyziologických podmínek enzym odbourávající volné kyslí-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1525/2023 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě. Pracoviště autorů je součástí European Reference Network for Neuromuscular Diseases – Project ID N° 870177.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):67-71

<https://doi.org/10.36290/far.2024.011>

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

doc. MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

vlckova.eva@fnbrno.cz

kové radikály (3). Patogenní mutace v tomto genu jsou prokazovány přibližně u 15–30 % pacientů s familiární formou ALS a asi 2 % pacientů s formou sporadickou (3). Z patogene- tického hlediska zvyšují SOD1 mutace v buňce oxidativní stres a většinou vedou současně k akumulaci patologického produktu translace tohoto genu, který má odlišnou prostorovou konformaci a vyšší rezistenci vůči degradaci. V současné době je již známých více než 50 dalších genů, jejichž mutace se podílejí na rozvoji ALS, ať již jako kauzální, nebo jako mo- difikující diagnózu (3). Genetické příčiny ALS je u symptomatických pacientů v současnosti možné stanovit v několika neurogenetických laboratořích v České republice. Cíleně se této problematice věnuje Mgr. Lenka Šlachtová, Ph.D., která je na Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze.

Klinicky se amyotrofická laterální skleróza projevuje slabostí příčně pruhovaných sva- lů. Onemocnění nejčastěji začíná oslabením některé z končetin (tzv. klasická forma ALS, která představuje 65–70 % všech případů), méně často se iniciálně projevuje postižením svalů v bulbární oblasti (tzv. progresivní bul- bární paralýza, asi 25 % ALS pacientů) (4, 5). Vzácná je respirační forma, u které je prvním projevem dušnost a/nebo poruchy odkašlání (asi 1 % pacientů). V případě všech dosud po- psaných forem dochází k současné degeneraci centrálního i periferního motoneuronu pro příslušnou oblast (a tedy klinicky k rozvoji tzv. smíšené parézy). Asi u 5–8 % ALS pacientů jsou postiženy pouze periferní motoneurony (tzv. progresivní svalová atrofie), v 1–2 % případů naopak pouze motoneurony centrální (tato forma se označuje jako primární laterální skle- róza) (4, 5). U všech forem ALS postižení v dané oblasti postupně progreduje a současně se šíří do dalších oblastí. Rychlost šíření i progresu je interindividuálně variabilní a je obecně nižší u forem s výhradním postižením periferního a zejména centrálního motoneuronu (kde dokonce onemocnění ani nezkracuje délku života). Klinický obraz je výrazně variabilní a na začátku onemocnění nemusí být jasně vyjádřený. Včasná diagnostika bývá proto komplikovaná. Při neurologickém vyšetření je typický nález progredující smíšené parézy v postižené oblasti. Paréza je čistě motorická, bez postižení senzitivity, často se zachytem

fascikulací (které však nejsou podmínkou sta- novení diagnózy a mohou se vyskytovat i u ji- ných klinických jednotek) či krampů (bolestivé křeče svalů končetin a trupu) (4, 5). V případě bulbárního postižení je typickým projevem dysartrie, dysfagie a v jejím důsledku sialorea (vytékání slin z úst v důsledku poruchy jejich polykání). Další příznaky mohou zahrnovat dušnost, depresi a emoční labilitu. U části pacientů může být klinickým projevem one- mocnění také narušení některých kognitivních (zejména exekutivních) funkcí, a to dokonce až na úrovni frontotemporální demence (FTD) (tzv. ALS plus syndromy). Kromě klinického nálezu se diagnostický proces opírá o elektro- myografické vyšetření (EMG), kde je podmín- kou pro stanovení diagnózy současný výskyt reinervačních změn motorických jednotek a denervací a/nebo fascikulací v několika ob- lastech těla. Podmínkou stanovení diagnózy je důsledné vyloučení jiných možných příčin potíží pacienta pomocí zobrazovacích metod (především magnetické rezonance), dalších elektrofyziologických vyšetření (např. repeti- tivní stimulace, somatosenzitivní evokované potenciály), vyšetření mozkomíšního moku atd. (4, 5).

Optimální management péče o pacienty s ALS je založený na multidisciplinárním přístu- pu s významným podílem paliativní medicíny v terminálním stadiu. Cílem je zachování nej- lepší možné kvality života a schopnosti sebe- obsluhy po co nejdelší dobu. Farmakoterapie spočívá v dlouhodobém podávání kauzální terapie a včasném zahájení terapie sympto- matické. Nefarmakologická terapie zahrnuje dle potíží a požadavků pacienta kompenzační pomůcky (berle, chodítko, vozík, peroneální pásky a další), rehabilitaci (včetně dechové rehabilitace), augmentativní a alternativní ko- munikaci, dietní opatření a správnou techniku polykání, perkutánní gastrostomii, kašlacího asistenta (cough-assist), umělou plicní venti- laci a/nebo radioterapii slinných žláz.

Kauzální farmakoterapie

Riluzol

Riluzol (Rilutek, Riluzol) byl schválený Evropskou lékovou agenturou (EMA) již v ro- ce 1996 a jedná se tedy o nejdéle známou farmakoterapii zpomalující průběh ALS.

Mechanismus jeho účinku není plně objas- něn, pravděpodobně ale snižuje působení excitačního neurotransmiteru glutamátu, což vede k redukci neurotoxického působení této aminokyseliny (6, 7). Další diskutovanou funkcí je blokáda sodíkových kanálů, která vede ke snižování excitability nervových buněk (6, 7), protože jejich nadměrná excitabilita může být rovněž spojena s neurodegenerací. Riluzol působí také jako antioxidant a chrání buňky před volnými radikály. Původní klinické studie popisovaly při podávání riluzolu prodloužení přežití asi o dva až tři měsíce (6, 7). Dle recent- ní metaanalýzy klinických studií je však jeho efekt vyšší a jedná se přibližně o 6–19 měsíců (8). Doba od začátku onemocnění do zavedení tracheostomie je u pacientů užívajících rilu- zol asi o 3 měsíce delší (7). Riluzol také podle některých studií zvyšuje kvalitu života ALS pacientů (7). Lék se podává ve formě tablet obsahujících 50 mg účinné látky, a to dvakrát denně (ráno a večer). Preparát je velmi dobře tolerován. Častým nežádoucím účinkem léku je pouze zvýšení jaterních enzymů, které je typicky reverzibilní. Po nasazení riluzolu je vhodná kontrola jaterních funkcí, a to v prv- ních třech měsících užívání léku optimálně měsíčně, poté během prvního roku medikace jednou za 3 měsíce. Pokud hodnoty jaterních transamináz dosáhnou či překročí 5násobek horní hranice normy, doporučuje se lék vy- sadit. U pacientů s jaterním onemocněním provázeným zvýšením jaterních enzymů je nutno postupovat se zvýšenou opatrností.

Tofersen

Tofersen (Qualsody) je antisense oligonu- kleotid určený pro ALS pacienty s prokáza- nou mutací v genu pro superoxiddismutázu (SOD1). Preparát snižuje množství toxického produktu mutovaného SOD1 genu vazbou na jeho mRNA transkript s následnou degradací této mRNA a zábranou její translace (9). Dle výsledků provedených studií tofersen proka- zatelně snižuje plazmatické hladiny lehkých řetězců neurofilament a koncentraci SOD1 proteinu v mozkomíšním moku (10, 11). Lehké řetězce neurofilament jsou považovány za obecný biomarker rozpadu nervové tkáně a progresu onemocnění (12). Základní klinická studie neprokázala statisticky signifikantní vliv tofersenu na klinický stav pacientů, což

mohlo souviset s kratší dobou sledování (10). Kombinované výsledky pokračovací otevřené fáze studie a základní dvojité zaslepené randomizované studie stejně jako recentně publikovaná data z reálné klinické praxe však prokazují u léčených pacientů na skupinové úrovni signifikantní zpomalení progresu onemocnění v řadě klinicky relevantních parametrů (10, 11). Na základě pozitivních výsledků otevřené pokračovací fáze studie byl preparát již v r. 2023 registrován americkou lékovou agenturou (Food and Drug Administration, FDA) a 29. 4. 2024 také Evropskou lékovou agenturou (EMA). Aktuálně je proto v indikovaných případech možné zažádat o jeho úhradu. Tofersen se aplikuje intratekálně v dávce 100 miligramů. Iniciační tři aplikace nasycovací dávkou jsou podávány ve 2 týdenních odstupech, v pokračovací fázi je preparát podáván jednou za 4 týdny (9). Možné komplikace jsou spojené zejména s intratekálním podáním léku a zahrnují lokální bolest případně infekční komplikace v místě vpichu, bolest hlavy nebo chřipkové příznaky po aplikaci. Méně často může dojít k rozvoji neuroinfekce (myelitida, radikulitida). Dodržením sterilních kautel a režimovými opatřeními lze těmto komplikacím do značné míry předejít (9).

Další léky modifikující průběh onemocnění

Vedle výše zmíněných léků bylo v posledních 30 letech v indikaci zpomalení progresu ALS testováno téměř 80 dalších látek (13, 14). Řada dalších studií nadále probíhá. V 5/2024 bylo na portálu ClinicalTrials.gov registrováno 642 intervenčních (farmakologických i nefarmakologických) klinických studií u ALS, z toho 126 studií, u nichž dosud nebyly publikovány výsledky. Testována je např. řada preparátů s potenciálně neuroprotektivním účinkem a také několik monoklonálních protilátek zaměřených na potlačení neuroinflamace a/nebo supresi tvorby patologických intracelulárních proteinových agregátů v neuronech ALS pacientů (zejména TDP-43). V již ukončených klinických studiích však žádný z testovaných preparátů neprokázal signifikantní efekt a/nebo je nelze využít z důvodů neakceptovatelných nežádoucích účinků (13, 14). Ani jedna z látek, u nichž bylo již ukončeno klinické testování a vyhodno-

ceny výsledky, nedosáhla proto prozatím registrace EMA.

V USA jsou FDA kromě výše zmíněných léků registrovány pro kauzální terapii ALS dva další preparáty, v obou případech byl však proces jejich registrace poněkud nestandardní. Prvním z nich je edaravon (Radicut, Radicava), scavenger volných radikálů s potenciálně neuroprotektivním účinkem. Preparát byl registrován na základě výsledků klinické studie fáze III provedené na Japonské populaci, která prezentovala mírné zpomalení progresu onemocnění u určité podskupiny zařazených ALS pacientů (15). Studie však byla kritizována, protože výsledky nenaplnily primární cíl a neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění u celé testované kohorty ALS pacientů. Výše zmíněná podskupina „responderů“ byla vybrána až následně na základě post-hoc analýz (což je v prostředí klinických studií vysoce nestandardní krok) (16). Vzhledem k absenci jiných terapeuticky účinných alternativ byl navzdory uvedeným kontroverzím preparát v r. 2017 zaregistrován FDA. V Evropě však EMA registraci vzhledem ke kontroverzním výsledkům nedoporučila a následné studie provedené na Evropské populaci neprokázaly signifikantní efekt ve smyslu zpomalení progresu onemocnění (17). Recentně publikovaná metaanalýza potvrdila dobrou bezpečnost léku a nevyloučila mírný efekt v ojedinělých hodnocených parametrech (např. síla stisku) (18). Ve většině klinicky relevantních parametrů vč. funkční vitální kapacity nicméně lék signifikantní efekt neprokazuje (18). Metaanalýza však současně poukázala na nízkou kvalitu publikovaných studií (18). Lék se v základní podobě podává formou série intravenózních infuzí v trvání 14 dní s následnou 14denní pauzou. Nedávno byla provedena také studie s orálním edaravonem, která opět potvrdila dobrou bezpečnost léku při absenci jeho efektu (19). Aktuální guideline EAN (European Academy of Neurology) proto podávání léku nedoporučuje (20).

Dalším FDA registrovaným lékem je kombinace fenylobutyrátu sodného a kyseliny tauroursodeoxycholové (Relyvrio, Albrioxa, AMX0035). Mechanismus účinku není přesně objasněn, předpokládá se zpomalení neurodegenerativních procesů prostřednictvím

vlivu na funkci endoplazmatického retikula a mitochondrií. Lék má formu prášku pro tvorbu suspenze podávané orálně (nebo cestou sondy či gastrostomie) (21). Preparát byl registrován (opět nestandardně s poukazem na absenci jiných terapeutických možností) již na základě studie fáze II, která prokázala mírný, ale signifikantní efekt. Následná studie fáze III na výrazně větším vzorku pacientů však nenaplnila primární ani sekundární cíle a na jejím základě je lék stažen z trhu (19). Zcela v souladu s těmito výsledky nedoporučuje podávání tohoto preparátu ani recentní doporučení EAN (20).

Kromě farmakologických možností byl testován i možný vliv transplantace kmenových buněk na zpomalení progresu ALS, a to na základě hypotézy o možné náhradě odumřelých motoneuronů pluripotentními kmenovými buňkami. Metaanalýza provedených klinických studií zaměřených na tento typ léčby však prokázala pouze přechodný a nevelký efekt léčby na zpomalení progresu onemocnění a upozornila na závažná bezpečnostní rizika této terapie (zejména zhoršení respirační insuficience objektivizované poklesem funkční vitální kapacity plic) (22). Také tato léčba proto není u pacientů s ALS doporučena ani v recentním doporučení EAN (20).

Symptomatická farmakoterapie

Tato skupina léků má za cíl zmírnit negativní vliv příznaků onemocnění na život pacienta.

V léčbě spasticity se tradičně používá perorálně podávané centrálně působící myorelaxans **baklofen**, jehož dávka se postupně titruje většinou do 60 mg za den (maximální přípustná dávka je 100 mg/den, tedy 4 tablety o síle 25 mg). Nejčastějším nežádoucím účinkem baklofenu je sedace, případně určité zvýraznění svalové slabosti. U pacientů s ALS nebyly žádné další závažnější nežádoucí účinky pozorovány (23), obecně však lék může zvýšit riziko pádů a rozvoj deliria. Kromě perorálního podání může být baklofen aplikován i intratekálně pomocí programovatelné pumpy (tzv. baklofenová pumpa). Jedná se však o invazivní a ekonomicky náročnou terapii, která je racionální pouze u pacientů s očekávaným déletrvým přežitím, tedy

především u jedinců s primární laterální sklerózou. Alternativou baklofenu ze stejné léčivé skupiny je **tizanidin**. Podává se v dávce 2–4 mg třikrát denně. Spektrum nežádoucích účinků je podobné, u starších pacientů v rámci obecné populace (tedy nikoli specificky u pacientů s ALS) je popisováno menší riziko pádu a vznik deliria ve srovnání s baklofenem (24). **Kanabinoidy** mají kromě ovlivnění spasticity a bolesti (25) také příznivý efekt na insomnii (26). ALS pacienti léčení kanabinoidy vykazují vysokou míru spokojenosti s touto léčbou (25). Preskripce léčebného konopí je vyhrazena pouze pro lékaře určitých specializací (kteří mají současně přístup k tzv. Registru pro léčivé přípravky s omezením), a to pro omezené spektrum indikací. Seznam předepisujících lékařů je dostupný na portálu sakl.cz. Na léčbu fokální spasticity lze aplikovat lokálně **botulotoxin**. Jeho podání však prohloubí oslabení dané svalové skupiny a je proto nutné vždy zvažovat, zda i za těchto podmínek povede redukce spasticity ke zlepšení funkčnosti příslušné končetiny a klinického stavu pacienta (27).

Častým klinickým projevem bulbárních forem ALS je sialorea, tedy excesivní slinění způsobené omezenou schopností polykání slin (28). Terapeutický přístup závisí na konzistenci slin u příslušného pacienta. Při řídkých slinách lze nabídnout **atropin**, který jako parasimpatolytikum jejich produkci snižuje. Je dostupný pouze ve formě individuálně připravovaných léčebných přípravků. Alternativou je **amitriptylin**, obvykle v dávce 25 mg večer s případnou možností navýšení dávek (28). Při selhání této terapie lze zvážit aplikaci botulotoxinu do oblasti slinných žláz a/nebo (jako nefarmakologickou možnost)

jejich radioterapii. Obě metody mají několik měsíců trvající účinek, mohou však mít za následek xerostomii a/nebo přechodné zhoršení polykacích funkcí, takže je jejich provedení bezpečnější u pacientů s již zavedenou perkutánní endoskopickou gastrostomií (29, 30). Hustých hlenů se pacient obvykle obtížněji zbavuje sám, terapií jsou proto mukolytika ke snížení jejich hustoty. Z této skupin léků používáme například **acetylcystein**, **ambroxol**, **bromhexin** nebo **guaifenesin** ve stejném dávkovacím schématu jako při onemocnění dýchacích cest spojených s tvorbou viskózního hlenu.

U pacientů s dysfagií lze pro usnadnění polykání tekutin využít zahušťovač. K dispozici jsou komerčně dostupné přípravky kombinující obvykle různé želírující látky, které umožní změnu konzistence tekutiny na snáze polykatelný gel, aniž dojde ke změně její chuti.

Významná část ALS pacientů si stěžuje na bolesti svalů křečovitého charakteru, tzv. krampi. Vznikají na podkladě (pravděpodobně spontánních) výbojů motoneuronů, ale jejich patofyziologie není zcela objasněna (31). Podobně jako při terapii spasticity lze použít **baklofen**. Další možností jsou modulatory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů využívané obvykle v terapii neuropatické bolesti (**gabapentin** nebo **pregabalin**). Ty mohou pomoci také snížit frekvenci fascikulací (pokud je pacient vnímá nepříjemné a obtěžující). Pro zmírnění křečí jsou často využívány také perorální soli magnézia, které dle klinické zkušenosti mohou mít jistý pozitivní efekt, jasná evidence ale u ALS pacientů chybí (32).

Častou komorbiditou ALS je deprese, pro jejíž zmírnění lze nasadit antidepresiva,

například **citalopram**, **amitriptylin** nebo **mirtazapin**.

Zejména pacienti s pseudobulbárním syndromem často trpí emoční labilitou provázenou spastickým smíchem nebo pláčem. Částečný terapeutický efekt mohou mít antidepresiva ze skupiny **SSRI** (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo **amitriptylin**. Pro symptomatickou léčbu pseudobulbárního syndromu je v USA (ale nikoli v Evropě) registrován přípravek obsahující kombinaci **chinidinu s dextrometofanem** (Nuedexta). V našich podmínkách však zmíněnou kombinaci nelze připravit ani jako individuálně připravovaný léčebný přípravek, a to z důvodu nedostupnosti obou účinných látek. V rámci paliativní terapie u pacientů se symptomatickou respirační insuficiencí lze tlumit pocit dušnosti opiáty (například **morfinem** případně **fentanylovou** náplastí) a/nebo benzodiazepiny (**klonazepam**).

Závěr

Pro kauzální léčbu ALS máme nadále k dispozici jen omezené spektrum možností a tato oblast zůstává výzvou pro další výzkum. Pozitivním signálem je velké množství probíhajících klinických studií v této oblasti (220 intervenčních studií ve fázi 2 nebo 3 dle portálu clinicaltrials.gov). Jediným preparátem dostupným pro všechny ALS pacienty zůstává riluzol. Pro nosiče mutace se SOD1 genu je recentně nově dostupná genová léčba (tofersen). Klíčovou součástí péče o pacienty s ALS zůstává symptomatická terapie. Důraz by měl být kladen na multidisciplinární a vysoce individualizovaný přístup vzhledem k širokému spektru symptomů a potíží ALS pacientů.

LITERATURA

- Rowland LP. How Amyotrophic Lateral Sclerosis Got Its Name: The Clinical-Pathologic Genius of Jean-Martin Charcot. Arch Neurol. 2001;58:512-515.
- Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017;46:57-74.
- Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? Front Neurosci. 2019;13:1310.
- Vičková E. Amyotrofická laterální skleróza. Neurol.praxi. 2016;17:362-362.
- Štětkařová I, Matěj R, Ehler E. Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy. Cesk Slov Neurol N. 2018;81(5):546-554.
- Urbani A, Belluzzi O. Riluzole inhibits the persistent so-

- dium current in mammalian CNS neurons. Eur J Neurol. 2000;12:3567-3574.
- Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD001447.
- Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020;21:509-518.
- Blair HA. Tofersen: First Approval. Drugs. 2023;83:1039-1043.
- Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022;387:1099-1110.
- Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a „real-world

- setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. eClinicalMedicine. 2024;69.
- Sun Q, Zhao X, Li S, et al. CSF Neurofilament Light Chain Elevation Predicts ALS Severity and Progression. Front Neurol. 2020;11:919.
- Wong C, Stavrou M, Elliott E, et al. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and perspective. Brain Commun. 2021;3:fcab242.
- Petrov D, Mansfield C, Moussy A, et al. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? Front Aging Neurosci. 2017;9:68.
- Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16:505-512.

16. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol.* 2017;16:490-491.
17. Witzel S, Maier A, Steinbach R, et al. Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79:121-130.
18. Gao M, Zhu L, Chang J, et al. Safety and Efficacy of Edaravone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2023;43:1-11.
19. Phase III study halted: Ferrer's oral edaravone disappoints in ALS – Pharmaceutical Technology. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/phase-iii-study-halted-ferrer-oral-edaravone-disappoints-in-als/> (accessed 22 April 2024).
20. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol.* 2024;e16264.
21. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2021;63:31-39.
22. Morata-Tarifa C, Azkona G, Glass J, et al. Looking backward to move forward: a meta-analysis of stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *npj Regen Med.* 2021;6:1-10.
23. Norris FH, U KS, Sachais B, et al. Trial of baclofen in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1979;36:715-716.
24. Su Zhang VR, Niu F, Lee EA, et al. Safety of baclofen versus tizanidine for older adults with musculoskeletal pain. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71:2579-2584.
25. Meyer T, Funke A, Münch C, et al. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). *BMC Neurol.* 2019;19:222.
26. AminiLari M, Wang L, Neumark S, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep.* 2022;45:zsab234.
27. Vázquez-Costa JF, Máñez I, Alabajos A, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin A for the treatment of spasticity in amyotrophic lateral sclerosis: results of a pilot study. *J Neurol.* 2016;263:1954-1960.
28. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, et al. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:19-26.
29. Slade A, Stanic S. Managing excessive saliva with salivary gland irradiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2015;352:34-36.
30. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, et al. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:19-26.
31. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle & Nerve.* 2005;32:431-442.
32. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020:CD009402.

Klinický aspekt poskytovania lekárenskej starostlivosti vo verejných lekárňach

Zuzana Mačková¹, Peter Matejka², Ján Klimas³, Ondrej Sukel⁴, Miroslava Snopková^{2, 4, 5}

¹Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Košice

²Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Fakultná lekárň, Bratislava

³Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmakológie a toxikológie, Bratislava

⁴Slovenská lekárnická komora, Bratislava

⁵Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra organizácie a riadenia farmácie, Bratislava

Súčasný koncept profesie lekárnik sa výrazne mení a „tradične“ poskytovaná lekárenská starostlivosť sa postupne rozširuje o lekárenské služby v oblasti klinickej farmácie, ktoré sú priamo zamerané na pacienta a na jeho individuálne potreby. Odborné kompetencie lekárnikov sa globálne rozširujú a stávajú sa prirodzenou súčasťou lekárenskej starostlivosti celosvetovo. Vzhľadom na zvýšený tlak na primárnu starostlivosť v súčasnosti je nevyhnutné, aby lekárnici plne participovali v preventívnych programoch a boli zapojení do zdravotnej starostlivosti o pacientov s chronickými ochoreniami. Kľúčovým krokom pre slovenské lekárenstvo a rozvoj klinicky orientovaných služieb vo verejných lekárňach je zostavenie štandardných postupov schválených MZ SR, ktoré by sa mali stať spoločnými základnými piliermi pre výkon prevencie rôznych chronických ochorení a manažment pacientov s podozrením na akútne ochorenia v podmienkach verejných lekární.

Kľúčové slová: farmaceut, štandardné postupy, fyzikálne a biochemické vyšetrenia, podpora zdravia, prevencia, manažment ochorenia.

Clinical aspect of the provision of pharmacy care in community pharmacies

The current concept of the profession of pharmacist is changing and “traditionally” provided pharmaceutical care is gradually expanding to include pharmacy services such as clinical pharmacy, which are directly focused on the individual patient. The professional competencies of pharmacists are expanding globally and are becoming a casual part of pharmaceutical care worldwide. Currently, for increased pressure on primary care, it is necessary that pharmacist fully participate in prevention programs and are involved in the healthcare of patients with chronic diseases. A crucial step for Slovak pharmacy and development of clinical services in community pharmacies is the creation of standard procedures approved by the Ministry of Health of the Slovak Republic, which should become the common base for the performance of prevention programs and management of patients with suspected acute diseases in the conditions of community pharmacies.

Key words: pharmacist, standard recommendations, physical and biochemical measurements, support of health, prevention, management of disease.

Úvod

Lekárnik vo verejnej lekárni predstavuje najdostupnejšieho zdravotníckeho pracovníka pre pacienta a pre verejnosť vôbec. V mnohých prípadoch pacient vyhľadáva služby verejnej

lekárne ešte pred návštevou lekára a uprednostní odbornú konzultáciu u svojho lekárnik. Posledné desaťročia sa profesia lekárnik výrazne zmenila a „tradične“ poskytovaná lekárenská starostlivosť sa postupne rozšírila o lekárenské

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):72-75

<https://doi.org/10.36290/far.2024.012>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 24. 6. 2024

PharmDr. Zuzana Mačková, PhD.

Zuzana.Macekova@uvlf.sk

služby, ktoré sú priamo zamerané na pacienta a na jeho individuálne potreby. Odborné kompetencie lekárníkov sa globálne rozširujú a stávajú sa prirodzenou súčasťou modernej lekárenskej starostlivosti celosvetovo (1), ako aj v podmienkach verejných lekární na Slovensku.

Profesia lekárnik vo svete a Zväz lekárníkov Európskej únie

Zväz lekárníkov Európskej únie (PGEU) zastupuje viac ako 400 000 lekárníkov v Európe s hlavným cieľom posunúť vnímanie profesie lekárnik k akceptovaniu lekárnik ako vysokokvalifikovaného odborníka a zároveň najdostupnejšieho zdravotníckeho pracovníka pre verejnosť (2). Ukotvenie profesie lekárnik v úlohe odborníka na lieky a poskytovanie lekárenskej starostlivosti orientovanej na pacienta a odborníka, ktorý dokáže riešiť súčasné výzvy v zdravotníctve, reflektuje rámcový dokument „Vízia PGEU pre verejné lekárstvo 2030“ (2). Zdôrazňuje, že lekárnici dokážu aktívne participovať v programoch budúceho zlepšenia verejného zdravia obyvateľstva (aj v súčasných národných podmienkach v zdravotníctve), ktoré si vyžaduje viac personalizovaný, na pacienta zameraný prístup v celom systéme poskytovania zdravotnej starostlivosti (1, 2).

Súčasný výzvy zdravotníctva a nové úlohy lekárníkov v oblasti verejného zdravia

V súčasnosti kompetentné orgány na európskej a globálnej úrovni vyvíjajú iniciatívy na zvládnutie aktuálnych výziev verejného zdravia, medzi ktoré patria jednak globálne starnutie populácie a neustály nárast civilizačných ochorení. Stúpajúcim vekom obyvateľstva sa rapidne zvyšuje prevalencia chronických, prevažne metabolických a neurodegeneratívnych ochorení, ktoré majú výrazný vplyv na kvalitu života pacientov s celkovým sociálno-ekonomickým dopadom na spoločnosť. Okrem toho je stále aktuálnym problémom stúpajúca prevalencia kardiovaskulárnych ochorení, ktoré dlhodobo predstavujú hlavnú príčinu úmrtí pacientov na celom svete. Podľa štatistík Svetovej zdravotníckej organizácie zomrelo v roku 2019 na kardiovaskulárne ochorenia takmer 18 miliónov ľudí, čo predstavuje takmer tretinu

všetkých úmrtí. Absolútnu väčšinu z nich (až 85 %) majú pritom na svedomí aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia, ako sú ischemické choroby srdca (z nich najmä infarkt myokardu) a cievne choroby mozgu (z nich najmä cievna mozgová príhoda) (3).

Svetová zdravotnícka organizácia vedie globálnu osvetovú kampaň s dôrazom na podporu a zohľadnenie špecifických potrieb obyvateľstva vyššieho veku a ich preferencie nielen v zdravotníctve, ale aj v sociálnom a v ekonomickom sektore (4). Strategické ciele Európskej únie v oblasti zdravia podobne reflektujú problematiku starnutia európskej populácie (4, 5). Ich spoločným úsilím je podpora zdravia seniorov, posilnenie prevencie a včasnej diagnostiky chorôb u starších pacientov s osobitným dôrazom na zmeny duševného zdravia pre zachovanie dôstojného, samostatného a aktívneho života aj v pokročilom veku (4, 5, 6). Nastavené strategické plány týchto organizácií sa zameriavajú na zvládnutie súčasných výziev v zdravotníctve zapríčinených (aj) vplyvom starnutia obyvateľstva na národnej, európskej a globálnej úrovni (4).

Vzhľadom na zvýšený tlak na primárnu starostlivosť v súčasnosti je nevyhnutné, aby lekárnici plne participovali na preventívnych programoch a boli zapojení do zdravotnej starostlivosti o pacientov s chronickými ochoreniami. Od roku 2011 sa výrazne rozšírili kompetencie lekárníkov aj na Slovensku a preventívne skriningové vyšetrenia sa stali súčasťou lekárenskej starostlivosti (podľa § 20, ods. 1, zákona č. 362/2011 Z. z.) (7). Príprava, uchovávanie a expedícia liekov, poskytovanie odborných rád o ich správnom užívaní či poradenstvo o možnostiach nefarmakologických režimových opatrení sa globálne rozširuje o ďalšie odborné kompetencie lekárníkov, ktoré sa postupne stávajú súčasťou novodobej lekárenskej starostlivosti na celom svete. Poskytované služby vo verejných lekárnách jednoznačne prispievajú k podpore a k zlepšeniu verejného zdravia celej populácie (8–11). Napríklad monitorovanie biochemických parametrov, fyzikálne a biochemické vyšetrenia poskytujú verejné lekárne svojim pacientom rutinne v zahraničí aj na Slovensku.

V poslednom období vytvorilo MZ SR priestor na zapracovanie poskytovania vyšetrení

v lekárnách do štyroch štandardných postupov pre výkon prevencie (12–15) a jedného štandardného klinického postupu (16). Tieto štandardné postupy definujú základné požiadavky, kompetencie a postupy pri zapájaní sa verejných lekární do poskytovania skriningov v rámci prevencie vybraných chronických ochorení, ako sú kardiovaskulárne ochorenia (12), ochorenia pečene (13), (pre)obezita (14), poruchy glukózového metabolizmu a diabetes mellitus 2. typu (15), a do manažmentu pacientov s podozrením na akútne ochorenie horných dýchacích ciest (16).

Lekárske služby poskytované vo verejných lekárnách v zahraničí

Verejné lekárne sú vhodným miestom na realizáciu preventívnych skriningov rôznych kardiovaskulárnych ochorení alebo ich rizikových faktorov (9–11, 17–18). Zvýšenie informovanosti o chronických ochoreniach a ich komplikáciách (17, 18, 19) jednoduchou edukáciou pacientov efektívne zlepšilo ich adhérenciu k indikovanej liečbe (18, 19). Rovnako odborné poradenstvo o správnom užívaní predpísaných liekov a podpora lekárnik pri zmene životného štýlu pacientov (19, 20, 21) viedli k významnému a trvalému zlepšeniu regulácie krvného tlaku (22). Farmaceutické poradenstvo poskytované pacientom s hypertenziou vo verejných lekárnách s frekvenciou raz mesačne počas 6 mesiacov úspešne odhalilo významné farmakoterapeutické problémy, ktoré by mohli v budúcnosti zhoršovať adhérenciu pacientov k indikovanej liečbe (22). Edukácia pacientov o užívaní nevhodných liekov v starobe (23, 24) či o správnej manipulácii s inhalátormi u pacientov s pľúcnymi ochoreniami (25) efektívne znížila výskyt komplikácií pri užívaní liekov. Najvýraznejší benefit prinášali tie lekárske služby, ktoré boli poskytované farmaceutmi vo verejných lekárnách pravidelne a systematicky. Tieto intervencie preukázateľne zlepšovali adhérenciu pacientov k predpísanej liečbe a tým aj výsledný terapeutický efekt u väčšiny pacientov (23, 24, 25).

Rozsiahla prehľadová štúdia zameraná na vplyv faktorov životného štýlu preukázala, že poradenstvo v oblasti racionálneho stravova-

nia a prevencie (pre)obezity, poradenstvo pri odvykaní od fajčenia či motivácia k pravidelnej fyzickej aktivite by mali byť neoddeliteľnou súčasťou poradenskej činnosti farmaceutov (19). Poskytovanie odborného poradenstva vo verejných lekárňach pri regulácii hmotnosti a redukcii konzumácie alkoholu sa ukázalo ako signifikantné v snahe prispieť k podpore celkového verejného zdravia (19). Zároveň to vyzerá, že trend lekárenskej starostlivosti v manažmente chronických ochorení by mohol smerovať od liekového poradenstva k poskytovaniu kognitívneho skríningu s cieľom odhaliť limitácie na strane pacientov, u ktorých potrebujeme podporiť aktívny self-manažment a zlepšiť ich adhérenciu ku chronickej liečbe (11, 26, 27). Práve zmeny kognitívnych funkcií môžu zhoršovať adhérenciu ku chronickej liečbe a môžu zapríčiniť zlyhanie farmakoterapie kardiovaskulárnych ochorení. Kardiovaskulárne ochorenia sú pritom preventabilné a modifikovateľné rizikové faktory, ktoré môžu prispieť k zhoršeniu kognitívnych vlastností a k rozvoju Alzheimerovej choroby a demencie v neskoršom veku (28). Kognitívny skríning môže byť pritom ľahko realizovateľný v rámci lekárenskej starostlivosti vo verejných lekárňach a môže efektívne identifikovať pacientov s miernou kognitívnou poruchou alebo rizikových pacientov pre rozvoj Alzheimerovej choroby (29–30). Ďalšie farmaceutické služby realizované lekárnikmi sa týkajú preventívneho skríningového programu zameraného na edukáciu a zníženie rizika liekmi indukovanej osteoporózy (31), podporu self-monitoringu v rámci prevencie rakoviny prsníka (32) a skríningu kolorektálneho karcinómu (33). V siedmich európskych krajinách prebiehala multicentrická štúdia (34) zameraná na monitorovanie bezpečnosti farmakoterapie pri užívaní antikoagulačnej liečby, ktoré viedlo k efektívnemu zníženiu nákladov na farmakoterapiu. Ďalšia štúdia opisuje, že liekové poradenstvo pri antibiotickej liečbe zlepšuje adhérenciu pacientov a znižuje náklady súvisiace s nadbytočnou preskripciou antibiotík. Tieto aspekty môžu byť prínosom pre riešenie globálnej antibiotickej rezistencie (35). V mnohých krajinách sa stalo prelomovou lekárenskou intervenciou zavedenie očkovania vo verejných lekárňach, ktoré viedlo k zvýšeniu zaočkovanej globálnej populácie (36).

Lekárske služby poskytované vo verejných lekárňach na Slovensku

U nás sa problematikou poskytovania skríningových vyšetrení v podmienkach verejnej lekárne na odbornej vedeckej úrovni zaoberal už od roku 2000 kolektív pracovníkov Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave (37–40). Prvý návrh štandardnej metodiky sa stal základom pre knižné vydanie Metodické príručky pre poskytovanie biochemických vyšetrení v lekárni (2014) (40). Realizácia prevencie aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení formou poskytovania rutinných fyzikálnych a biochemických vyšetrení parametrov v podmienkach verejných lekární (7, 12) spojená s konzultáciou a cieľným poradenstvom sa javí ako výhodná a efektívna (11, 19, 20). V rámci schválených štandardných postupov sa lekárnik môže podieľať na edukácii a informovanosti pacienta a spolupracovať s ostatnými zdravotníkmi pracovníkmi. Benefity medziodborovej spolupráce opisujú mnohé štúdie (41–43). Na dosiahnutie účinnejšej prevencie realizovanej v tímovej spolupráci lekárnika, lekára a ďalších zdravotníckych pracovníkov je potrebné realizovať prevenciu podľa jednotných postupov (12–15).

Na rozšírenie lekárenskej starostlivosti v oblasti duševného zdravia bol v roku 2018 spustený pilotný projekt KOGNIMET-SK, ktorého cieľom bolo hodnotenie kognitívnych funkcií u starších pacientov so suspektným metabolickým syndrómom v rámci poskytovania lekárenskej starostlivosti vo verejných lekárňach. Výsledky preukázali, že prítomnosť metabolického syndrómu prispieva k výraznejšiemu poklesu kognitívneho výkonu u starších pacientov (44, 45). Navyše sme zistili, že metabolický syndróm má rozdielny vplyv na starších pacientov mladšej vekovej kategórie do 74 rokov v porovnaní s vekovou skupinou 75+ (46). V súčasnosti projekt pokračuje (KOGNIMET-SK 2) a pacienti majú možnosť podstúpiť krátky skríning kognitívnych funkcií už od veku 50+. U zapojených pacientov lekárnici sledujú aj návyky životného štýlu a kardiovaskulárne rizikové faktory, ktoré sú podľa Medzinárodnej spoločnosti pre Alzheimerovu chorobu (Alzheimer's Diseases International) modi-

fikovateľnými rizikovými faktormi poklesu kognitívnych funkcií v neskoršom veku.

Aktuálnou témou v slovenskom lekárenstve je tiež očkovanie proti chrípke v podmienkach verejnej lekárne ako súčasť lekárenskej starostlivosti, ktoré bolo legislatívne zakotvené v roku 2023, s účinnosťou zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov od 1. januára 2024. Ďalšou úlohou bude implementácia navrhovaného minimálneho štandardu pre certifikačný študijný program v certifikovanej pracovnej činnosti „Očkovanie dospelých osôb farmaceutmi“.

Edukácia farmaceutov

Mnohé štúdie sa venovali problematike, aké ďalšie kritériá by mali spĺňať lekárnici pre správnu realizáciu rozšírených lekárenských služieb či skríningových vyšetrení. Dôležitým atribútom efektívnej konzultačnej činnosti vo verejných lekárňach je nespochybniteľne kvalitná edukačná príprava samotných lekárníkov pre konkrétne zameranie (47). Praktické zručnosti lekárníkov môžu zlepšiť špecificky zamerané vzdelávacie programy (17, 18, 19, 48), napríklad program zameraný na včasnú identifikáciu kardiovaskulárneho rizika, monitorovanie nežiaducich účinkov liekov, manažment odvykania od fajčenia a/alebo zlepšenia životného štýlu, prevenciu liekových problémov u pacientov s chronickými ochoreniami alebo cieľnú edukáciu správneho vykonávania kognitívneho skríningu.

Na Slovensku v súčasnosti zabezpečuje vzdelávanie farmaceutov pre oblasť verejného zdravia Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave. Už štvrtý akademický rok prebieha odborná príprava študentov farmácie v pregraduálnom vzdelávaní a plánuje sa rovnako aj odborná príprava pre farmaceutov vykonávajúcich povolanie lekárnika v postgraduálnom vzdelávaní. V súčasnosti sú na Slovensku MZ SR schválené štandardné postupy pre výkon prevencie kardiovaskulárnych ochorení, diabetu, (Pre)obezity, pečenej choroby a pre manažment pacientov s podozrením na akútne infekcie horných dýchacích ciest v podmienkach verejných lekární (12–15).

V príprave je odborná príprava na realizáciu očkovania dospelých pacientov proti chripke (7) v rámci preventívneho programu na podporu zaočkovanosti populácie na Slovensku.

Záver

Je zrejmé, že súčasné globálne výzvy v zdravotníctve formujú aj obsah a rozsah poskytovania lekárenskej starostlivosti vo verejných lekárňach celosvetovo. V súčas-

nosti dokáže lekárnik vďaka svojej odbornej zdatnosti a profesionálnej pripravenosti čeliť týmto výzvam a plnohodnotne participovať na starostlivosti v prospech verejného zdravia.

LITERATÚRA

- Farris KB, Fernandez-Llimos F, Benrimoj Sch. Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research from Around the World. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(9):1539-1541.
- PGEU Annual Report. Chronic medicine shortages affect patients' health and pharmacy practice. [Internet]. 2023. p. 2-5 [cited 2024 January 17]. Available from: [https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2024/03/Annual-Report-2023-Version-3.2\(pgeu.eu\)-Version-FINAL.pdf](https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2024/03/Annual-Report-2023-Version-3.2(pgeu.eu)-Version-FINAL.pdf).
- The World Health Organisation Cardiovascular diseases Risk Chart Working Group World. Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob. Health*. 2019;7:1332-1345.
- World Health Organisation. Global strategy and action plan on ageing and health. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited January 19]. Available from: <http://www.iris.who.int/bitstream/handle/10665/329960/9789241513500>.
- Garattini S, Natsis Y, Banzi R. Pharmaceutical Strategy for Europe: Reflections on Public Health-Driven Drug Development, Regulation, and Policies. *Front Pharmacol*. 2021;12:685604.
- Chang ES, Kanno S, Levy S, et al. Global reach of ageism on older persons' health: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(1):e0220857.
- Zákon č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach.
- Svarstad BL, Kotchen JM, Shireman TI, et al. Improving refill adherence and hypertension control in black patients: Wisconsin TEAM trial. *J Am Pharm Assoc*. 2013;53:520-529.
- Jahangard-Rafsanjani Z, Hakimzadeh N, Sarayani A, et al. A community pharmacy-based cardiovascular risk screening service implemented in Iran. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(2):919.
- Via-Sosa MA, Toro C, Travé P, March MA. Screening pre-morbid metabolic syndrome in community pharmacies: a cross-sectional descriptive study. *BMC Public Health*. 2014;22(14):487.
- Willis A, Rivers P, Gray LJ, et al. The effectiveness of screening for diabetes and cardiovascular disease risk factors in a community pharmacy setting. *PLoS One*. 2014;9(4):e91157.
- Štandardný postup pre výkon prevencie kardiovaskulárnych ochorení v podmienkach verejných lekární. ŠP 042. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2023. Ročník 71.
- Štandardný postup pre výkon prevencie ochorení pečene v podmienkach verejných lekární. ŠP 056. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2024. Ročník 72.
- Štandardný postup pre výkon skríningu a prevencie (pre) obezity v podmienkach verejných lekární. ŠP 055. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2024. Ročník 72.
- Štandardný postup pre manažment pacientov s podozrením na akútne infekcie horných dýchacích ciest v podmienkach verejných lekární. ŠP 300. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2024. Ročník 72.
- Teka NT, Baye AM. Counseling practice of community pharmacists for diabetes mellitus patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):700.
- Al Hamarneh YN, Marra C, Gniadecki R, et al. RxIAlTA: evaluating the effect of a pharmacist-led intervention on CV risk in patients with chronic inflammatory diseases in a community pharmacy setting: a prospective pre-post intervention study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e043612.
- Brown TJ, Todd A, O'Malley C, et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009828.
- Sharma S, Kc B, Alrasheedy AA, et al. Impact of community pharmacy-based educational intervention on patients with hypertension in Western Nepal. *Australas Med J*. 2014;7(7):304-313.
- Huete L, Manzano-Lista FJ, Aránguez I, Fernández-Alfonso MS. Impact of pharmacist's intervention on reducing cardiovascular risk in obese patients. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(4):1099-1109.
- Marfo AFA, Owusu-Daaku FT. Exploring the extended role of the community pharmacist in improving blood pressure control among hypertensive patients in a developing setting. *J Pharm Policy Pract*. 2017;21(1):39.
- Ha M, Furman A, Al Rihani SB, et al. Pharmacist-driven interventions to de-escalate urinary antimuscarinics in the Programs of All-Inclusive Care for the Elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(11):3230-3238.
- Martin P, Tamblin R, Benedetti A, et al. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1889-1898.
- Heikkilä JM, Parkkamäki S, Salimäki J, et al. Community pharmacists' knowledge of COPD, and practices and perceptions of medication counseling of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2065-2074.
- Rickles NM, Skelton JB, Davis J, Hopson J. Cognitive memory screening and referral program in community pharmacies in the United States. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):360-367.
- Arikawe O, Morrissey H, Ball P. Community pharmacy brief screening intervention to improve health outcomes for patients diagnosed with chronic diseases. *J. Adv. Pharm. Educ. Res.* 2022;12(3):1-8.
- Brain J, Tully PJ, Turnbull D, et al. Risk factors for dementia in the context of cardiovascular disease: A protocol of an overview of reviews. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271611. Published 2022 Jul 21. doi:10.1371/journal.pone.0271611.
- Harasani K, Khafaj D, Lekaj A, et al. Screening for mild cognitive impairment among older Albanian patients by clinical pharmacists. *Int J Pharm Pract*. 2021;29(2):189-191.
- Climent MT, Pardo J, Muñoz-Almaraz FJ, et al. Decision Tree for Early Detection of Cognitive Impairment by Community Pharmacists. *Front Pharmacol*. 2018;9:1232.
- Yüksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community Pharmacist-Initiated Screening Program for Osteoporosis: Randomized Controlled Trial. *Osteoporos Int*. 2010;21:391-398. doi:10.1007/S00198-009-0977-Z.
- Giles JT, Kennedy DT, Dunn EC, et al. Results of a Community Pharmacy-Based Breast Cancer Risk-Assessment and Education Program. *Pharmacotherapy*. 2001;21:243-253. doi:10.1592/PHCO.21.2.243.34100.
- Potter MB, Gildengorin G, Wang Y, Wu M, Kroon L. Comparative Effectiveness of Two Pharmacy-Based Colorectal Cancer Screening Interventions during an Annual Influenza Vaccination Campaign. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2010;50.
- Hughes C, Winterstein A, McElroy J, et al. Improving the Well-Being of Elderly Patients via Community Pharmacy-Based Provision of Pharmaceutical Care: A Multicentre Study in Seven European Countries. *Drugs Aging*. 2001;18:63-77.
- West LM, Cordina M. Educational Intervention to Enhance Adherence to Short-Term Use of Antibiotics. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15:193-201. doi:10.1016/J.SA-PHARM.2018.04.011.
- Usami T, Hashiguchi M, Kouhara T, et al. Impact of Community Pharmacists Advocating Immunization on Influenza Vaccination Rates among the Elderly. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129:1063-1068.
- Matejka P, Švec P, Seginko J, et al. Možnosti stanovenia rizikových faktorov aterosklerózy v podmienkach verejnej lekárne. *Slov. Revue*. 2003;13(2-3):62-64.
- Matejka P, Švec P, Seginko J, et al. Záujem návštevníkov verejných lekární o meranie základných parametrov určujúcich riziko rozvoja aterosklerózy v lekárni. *Farm Obzor*. 2004;73(8):203-208.
- Matejka P, Švec P, Seginko J. Effect of pharmacy-based point of care screening and counselling on patient's global coronary risk. *Pharmacy World & Science*. 2005;27(2):A27-A28.
- Matejka P, Švec P. Metodická príručka pre poskytovanie biochemických vyšetrení v lekárni. Bratislava: Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta; 2014: 34 s.
- Hwang AY, Gums TH, Gums JG. The benefits of physician-pharmacist collaboration. *J Fam Pract*. 2017;66(12):E1-E8. PMID: 29202145.
- Kelly DV, Bishop L, Young S, et al. Pharmacist and physician views on collaborative practice: Findings from the community pharmaceutical care project. *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(4):218-226.
- Waszyk-Nowaczky M, Guzenda W, Kamasa K, et al. Cooperation Between Pharmacists and Physicians – Whether It Was Before and is It Still Ongoing During the Pandemic? *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:2101-2110.
- Macekova Z, Fazekas T, Stanko P, et al. Cognitive screening within advanced pharmaceutical care in elderly patients with suspected metabolic syndrome. *Int. J. Gerontol*. 2022;16:355-360.
- Macekova Z, Krivosova M, Fazekas T, et al. Short cognitive screening in elderly as a part of advanced pharmaceutical care in Slovak community pharmacies – The pilot study KOGNIMET-SK. *Eur. Pharm. J*. 2022;69:37-42.
- Macekova Z, Fazekas T, Krivosova M, et al. Identification of a Link between Suspected Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment within Pharmaceutical Care in Adults over 75 Years of Age. *Healthcare*. 2023;11(5):718.
- Jin H, Huang Y, Xi X, et al. Exploring the training of pharmacists oriented to the demands for clinical pharmacy services: from the perspective of physicians. *BMC Med Educ*. 2023;23:357. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04353-7>.
- Alfian SD, van Boven JFM, Abdulah R, et al. Effectiveness of a targeted and tailored pharmacist-led intervention to improve adherence to antihypertensive drugs among patients with type 2 diabetes in Indonesia: A cluster randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):2032-2042.

Možnosti předcházení a řešení polypragmazie

Jozef Kolář, Dominik Grega, Lenka Smejkalová, Martina Šutorová, Tünde Ambrus

Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie, Brno

Polypragmazie v souvislosti s léčivý znamená předepisování, vydávání nebo užívání více léčiv současně. Správné charakterizování preskripce či užívání léčiva konkrétním pacientem umožňuje volbu vhodné změny. Cílem racionální farmakoterapie je minimalizace lékové zátěže, což vyžaduje řízený a mnohdy déle trvající zásah a postupně realizované změny v terapii pacienta v návaznosti na individuálně vyhodnocené a identifikované lékové problémy. K omezení nevhodné polypragmazie lze využít například možnosti depreskripce zacílením na léčiva uplatňovaná v preskripčních kaskádách a komplexně zaměřené postupy a koncepty. Práce představuje problematiku preskripčních kaskád a možnosti jejich řešení v rámci optimalizace farmakoterapie. Charakterizuje koncepty a kampaně „Méně je více“, „Vybírejte rozumně“ a „Cesta pacienta“. Doporučení a upozornění formulovaná v rámci těchto konceptů a kampaní mají za cíl soustředit pozornost zdravotnických pracovníků na důležitost zhodnocení a zvážení nutnosti jimi aplikovaných postupů. Měli by upřednostňovat péči založenou na hodnotách a vyvarovat se nadbytečnému zatížení pacientů diagnostickými a terapeutickými intervencemi.

Klíčová slova: polypragmazie, preskripční kaskáda, depreskripce, optimalizace farmakoterapie.

Polypharmacy: Prevention and management

Polypharmacy in the context of medicines means the prescription, dispensing, or use of multiple medications simultaneously. The correct characterization of a particular patient's prescription or use of a medicine allows the appropriate change to be chosen. Rational pharmacotherapy aims to minimize the medication-related burden, which requires controlled and often longer-lasting intervention and gradually implemented changes in the therapy of a particular patient based on individually assessed and identified drug-related problems. For example, de-prescribing options can reduce inappropriate polypharmacy by targeting medicines that occur in prescribing cascades and using comprehensive approaches and concepts. The paper presents the prescribing cascades and the possibilities of their solution within the framework of pharmacotherapy optimization, characterizing the concepts and campaigns "Less is More", "Choose Wisely", and "Patient pathway". The recommendations and warnings formulated within these concepts and campaigns aim to focus the attention of healthcare professionals on the importance of evaluating and considering the necessity of their interventions. They should prioritize value-based care and avoid overloading patients with diagnostic and therapeutic interventions.

Key words: polypharmacy, prescribing cascade, deprescription, optimizing medication use.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena grantem Masarykovy univerzity (MUNI/A/1189/2022).

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):76-82

<https://doi.org/10.36290/far.2024.013>

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 5. 6. 2024

PharmDr. Tünde Ambrus, Ph.D.

ambrust@pharm.muni.cz

Řecké slovo *pragma* má význam skutek, čin, činnost, řecký prefix *poly-* znamená mnohý, četný, hojný, různý. Jejich spojením vzniklé slovo *polypragmasie*, znamená dělánímnoha věcí současně, v souvislosti s léčivypředepisování, vydávání nebo užívání více léčiv současně. Latinský ekvivalent řeckého *poly-* je *multi-* s analogickým, synonymním významem mnohé či mnohonásobně se opakující (*multimedikace*).

V našich předcházejících příspěvcích, které vyšly v České a Slovenské farmacii, byly přiblíženy tři základní koncepty pojetí termínu polypragmaziie, kvantifikace úrovně polypragmaziie a nejčastější složená pojmenování polypragmaziie (1), dále terminologická struktura spojená s pojmy preskripce a užívání léčiv ve vztahu k polypragmaziie (2). Správné charakterizování preskripce či užívání léčiva konkrétním pacientem umožňuje volbu vhodné změny s cílem minimalizace lékové zátěže. K omezení nevhodné polypragmaziie lze využít soubor mnemotechnických pomůcek, technik a nástrojů (3).

Další možnosti řešení depreskripce nabízejí: zacílení na léčiva předepisována v rámci preskripčních kaskád, postupy realizované v rámci tzv. kvartérní prevence (4) a zkušenosti z realizace řady komplexněji zaměřených postupů, iniciativ, kampaní a konceptů, jejichž cíle jsou úzce propojeny s prevencí nadužívání léčiv, zdravotní péče a možného iatrogenního poškození pacienta.

Preskripční kaskády

Tzv. preskripční kaskáda má odlišný význam v případě preskripce humánních léčivých přípravků a preskripce veterinárních léčivých přípravků.

V případě preskripce **humánních** léčivých přípravků začíná preskripční kaskáda tehdy, když je nežádoucí účinek (NÚ) léčivého přípravku nesprávně interpretován jako nový zdravotní stav. Poté je předepsán další léčivý přípravek a pacient je vystaven riziku vzniku dalších NÚ souvisejících s touto potenciálně zbytečnou léčbou (5). Jedná se o relativně nový termín.

Ideu preskripční kaskády poprvé popsali kanadská geriatrička Paula Ann Rochonová a americký geriatr Jerry Howard Gurwitz v roce 1995 (6). Rovněž formulovali praktická doporučení, která je třeba zvážit při předepisování léčiv starším lidem (Tab. 1).

O dva roky (1997) později tento koncept dále rozpracovali. Upozornili předepisující lékaře, že předcházení sledu událostí, který nazvali preskripční kaskádou, může být důležitým krokem k minimalizaci výskytu NÚ léčivých přípravků, které souvisejí s neoptimálními preskripčními rozhodnutími. Koncept doplnili o rozbor léčby nesteroidními protizánětlivými léčivy a zahájení antihypertenzní léčby, o rozbor léčby thiazidovými diuretiky a zahájení léčby dny a o rozbor užívání metoklopramidu při zahájení léčby levodopou (5). V roce 2017 popisované pojetí znovu zpřesnili a revidovali. Původní koncepce preskripčních kaskád identifikovala kaskády zahrnující předepsanou farmakoterapii pozorovanou v klinické praxi, přičemž mnoho preskripčních kaskád může zůstat delší dobu nerozpoznáno. S příchodem nových léčivých přípravků na trh se nevyhnutelně objeví nepředvídané preskripční kaskády. Koncept preskripční kaskády byl zpřesněn. Došlo k jeho rozšíření o další možné následné kroky v podobě řešení vzniklých zdravotních potíží pomocí léčivých přípravků, jejichž výdej není vázán na lékařský předpis, doplňků stravy nebo zdravotnických prostředků (7).

NÚ spojené s preskripční kaskádou mohou nastat, pokud druhý léčivý přípravek

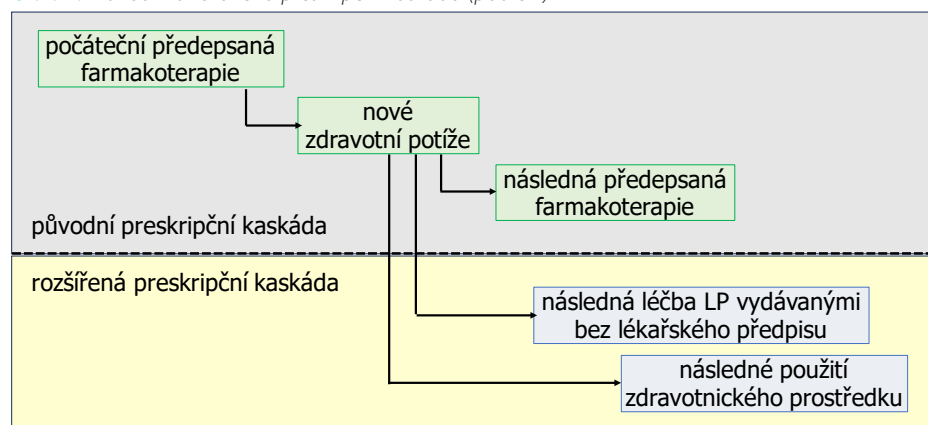
zvýší závažnost NÚ prvního léčivého přípravku nebo pokud druhý léčivý přípravek vystaví pacienta riziku dalších NÚ (8). Sumárně, k preskripční kaskádě dochází, když léčivý přípravek způsobí NÚ, který je následně řešen předepsáním dalších léčivých přípravků. Důvodem je často nesprávná interpretace NÚ jako nového zdravotního stavu nebo příznaku. Preskripční kaskády mohou vést ke zbytečné medikamentózní terapii, snížení kvality života a zvýšení nákladů na zdravotní péči. Mohou se vyskytnout u každého pacienta užívajícího jeden nebo více léčivých přípravků, ale jsou pravděpodobnější u pacientů užívajících více léčivých přípravků (9). To znamená, že vznik preskripční kaskády může iniciovat i užívání jenom jednoho léčivého přípravku, na jejím průběhu následně podílejí dva či více léčivých přípravků – viz příklad obecného schématu (Obr. 2). Konkrétní příklad ilustruje Obr. 3.

Komplexnost popisu dané problematiky doplňují poznatky, které ještě více zdůrazňují aktuálnost a relevantnost problematiky polypragmaziie. Ve Slovenské republice byla realizovaná studie, která prokázala u chronické farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění a metabolického syndromu u starších pacientů také vysoký výskyt kognitivních poruch, které představují další

Tab. 1. Praktická doporučení, která je třeba zvážit při předepisování léčiv starším lidem (6)

Pravidelně revidujte lékový režim u všech starších pacientů.
Přerušte podávání léčivých přípravků, pokud již není potřeba pokračovat v léčbě.
Zvažte NÚ léčivých přípravků jako možnou příčinu jakéhokoli nového příznaku.
Vždy nejprve zvažte nefarmakologické přístupy.
Pečlivě vybírejte v rámci skupiny léčiv, abyste snížili riziko NÚ.
Používejte nejnižší možnou dávku k dosažení požadovaného terapeutického účinku.
Pokročilý věk pacienta by sám o sobě nikdy neměl být považován za kontraindikaci potenciálně prospěšné farmakoterapie.

Obr. 1. Původní a rozšířená preskripční kaskáda (podle 7)



významnou limitaci na straně pacienta, který ještě citlivěji vnímá nadužívání léčivých přípravků a projevy NÚ (12, 13).

V návaznosti na výše uvedené vzniká otázka, zda existuje obecný formát preskripční kaskády, nebo zda je třeba od sebe odlišovat více typů preskripčních kaskád. Jako odpověď může sloužit klasifikace preskripčních kaskád a její členění na záměrné a nezáměrné a na vhodné a nevhodné.

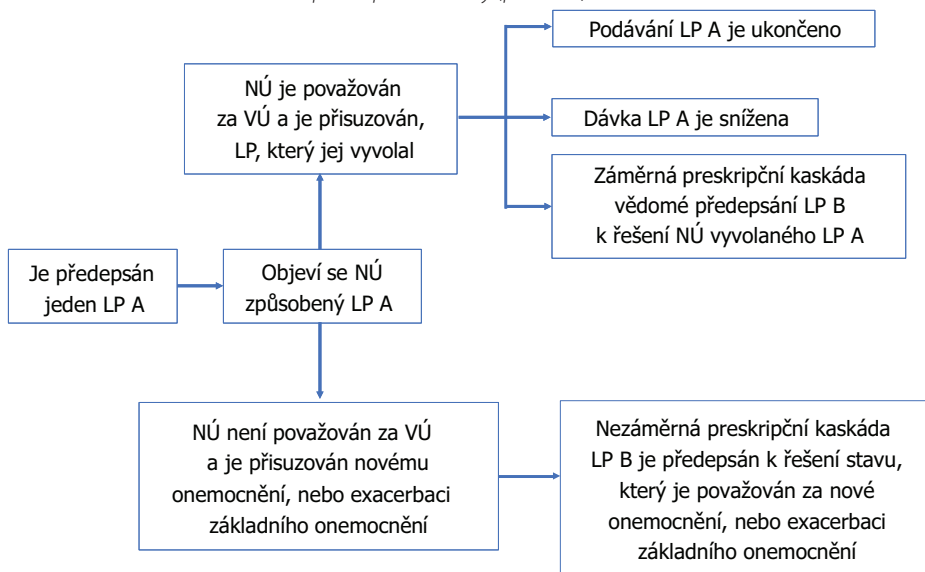
Preskripční kaskáda může mít více kroků a lišit se složitostí a závažností. Navzdory tomu, že je správně identifikována, je v medicínské praxi stále častým problémem. Představuje varování před neracionálním užíváním léčivých přípravků, které ohrožuje zdraví a zvyšuje náklady na léčbu (14). Také dochází ke zpřesnění definice preskripční kaskády tak, aby zahrnovala jak rozpoznatelné, tak nerozpoznané NÚ, protože obojí může přispívat k problematické preskripci. Ačkoli jsou preskripční kaskády nejčastěji považovány za problematické, mohou být v určitých klinických situacích vhodné a terapeuticky přínosné. McCarthyová a spol. rozlišují mezi vhodnými a problematickými preskripčním kaskádami (10), přičemž vycházely z podobného přístupu, který byl navržený anglickým nezávislým think-tankem, organizací, která formuje politiku a praxi v oblasti zdravotní a sociální péče, v její zprávě King's Fund Polypharmacy and Medicines Optimization (15).

Předchozí definice preskripční kaskády rozlišovaly mezi záměrnou a nezáměrnou preskripcí a vhodnou a nevhodnou preskripcí (11, 14). Dreischulte a spol. na základě selektivní literární rešerše navrhli další rozlišení mezi profylaktickými a terapeutickými preskripčními kaskádami a mezi nezbytnými, pouze vhodnými kaskádami a potenciálně nevhodnými (16).

Identifikování a přerušení preskripčních kaskád je významnou příležitostí a nástrojem ke snížení polypragmatie a zvýšení bezpečnosti medikace zejména u starších pacientů (vysazení léčivého přípravku, nahrazení léčivého přípravku, změna dávkování) (17).

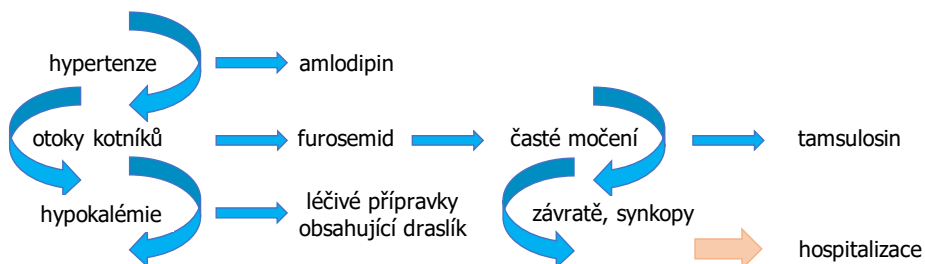
Na rozdíl od humánní zdravotní péče pojem preskripční kaskáda ve **veterinární** medicíně se týká situací, kdy je nemožné použít vhodný registrovaný veterinární lé-

Obr. 2. Obecné schéma vzniku preskripční kaskády (podle 10)



NÚ – nežádoucí účinek, VÚ – vedlejší účinek, LP – léčivý přípravek

Obr. 3. Konkrétní příklad preskripční kaskády (podle 11)



čivý přípravek pro účely poskytování veterinární péče. Vyskytne-li se tato situace, lze pro ošetření zvířat předepsat, vydat nebo použít, zejména z důvodu zabránění utrpení ošetřovaných zvířat, výjimečně léčivý přípravek v posloupnosti podle tzv. kaskády (18, 19).

Problémy spojené s nadužíváním lékařské péče v podobě nadbytečných vyšetření a diagnostiky (overtesting, overdiagnosis) a následně zbytečné léčby (overtreatment) mohou souviset s defenzivní medicínou a projevit se negativními následky medicínskými, ekonomickými a psychologickými (iatrogenizace nemocného). Defenzivní medicínu lze definovat jako ordinování vyšetření, léčby a výkonů s cílem chránit lékaře před kritikou, nikoliv diagnostikovat nebo léčit pacienta (20); jako odchylku vyvolanou hrozbou odpovědnosti od toho, co lékař považuje za správnou lékařskou praxi a co je za ni obecně považováno (21). Reakcí na popsany stav byl vznik řady iniciativ, kampaní a konceptů.

1. Koncept Méně je více (Less is More)

Koncept Less is More vznikl v USA v roce 2010. Jeho cílem bylo zvýšit uvědomění si potenciálních rizik nadměrného využívání lékařské péče, která může vést spíše k poškození než ke zlepšení zdraví, a vypořádat se s mylným předpokladem, že více péče je vždy lepší (22). Tedy omezit nadměrné využívání služeb s „nízkou hodnotou“ (low-value care), jako jsou screening, diagnostické testy nebo léčba, které pacientům pravděpodobně nepomohou a představují riziko poškození (23). Naproti tomu směřovat k péči založené na hodnotách (value-based care), tzn. k lepší péči, lepšímu zdraví a nižším nákladům. Hodnota ve zdravotní péči je měřitelné zlepšení zdravotního stavu člověka v poměru k nákladům na dosažení tohoto zlepšení (24).

V několika evropských zemích, kde je nadužívání léčiv zakořeněno v kultuře a vyžadováno společností, se objevily překážky a problémy při zavádění tohoto konceptu. Na rozdíl od převládající maximalizace péče může být

optimalizace péče, kterou prosazuje iniciativa Less is More, výzvou, ale také skutečnou přítelovostí k prosazování udržitelné medicíny (22). Významnou byla v této souvislosti série článků v časopise Archives of Internal Medicine zahájená v květnu v roce 2010. Seriál byl inspirován rozhovorem Deborah Gradyové s Ritou Fran Redbergovou po zveřejnění zprávy americké pracovní skupiny pro preventivní služby (U.S. Preventive Services Task Force), která dospěla k závěru, že mamografie u žen ve věku 40–50 let představuje více škody než užítu. Konstatovalo se, že screeningová mamografie je pravděpodobně stejně účinná při snižování rizika úmrtí na rakovinu prsu u mladších žen jako u žen starších. Protože je však absolutní riziko úmrtí na rakovinu prsu u mladších žen nižší než u žen starších, je absolutní přínos nižší. Nežádoucí účinky mamografie – falešně pozitivní nálezy, biopsie, úzkost a nadměrná diagnostika a léčba latentních nádorů – jsou však stejné a mohou převážet nad přínosem (25, 26). Aktuální situaci popisuje (27).

V podmínkách ČR se tomu problému věnovaly práce např. 28–31. Roste množství důkazů, že medicína škodí zdravým lidem tím, že se snaží o stále dřívější detekci onemocnění a rozšiřování definice patologií. Vědecké studie přinášejí důkazy, že mnoho osob je „přeléčeno“, „předávkováno“ a „přediagnostikováno“ (overtreated, overdosed and overdiagnosed). Primárním cílem kampaně Less is More však není především omezení nákladů zdravotnických systémů, ale racionální užití současných možností moderní medicíny tak, aby její nadužívání nepoškozovalo pacienty, což se nyní již „bohužel“ často děje (28). Méně je více hlavně v oblasti farmakologické léčby – nedoporučuje se začínat léčbu nových příznaků u pacienta bez ověření toho, zda nejsou nežádoucí reakcí podávané medikace. Například blokátory kalciových kanálů jsou často předepisovány jako léčba hypertenze a vedou potenciálně k periferním edémům. Jestliže jsou tyto edémy interpretovány jako projev srdečního selhávání a jsou předepsána diuretika namísto vysazení léčby zodpovědné za tuto komplikaci, je to chyba poškozující pacienta. Jako příklad nejčastěji zbytečně podávané farmakoterapie jsou uváděny inhibitory protonové pumpy. Dále se za vhodné považuje přesvědčit pacienta o ukončení ne

zcela nutné medikace (u starších pacientů). Zajímavý je poznatek, že je v poslední době značně přeceňován vzestup C-reaktivního proteinu (CRP) jako indikace k antibiotické léčbě (29). Dále se autoři věnovali vybraným problémům interní medicíny – detailněji otázkám a postupům ve specializovaných oborech nefrologie a revmatologie. Jsou uvedena negativní, ale i některá pozitivní doporučení (30). Poukazují na neúčelnost některých, v klinické praxi často používaných, postupů v rámci metabolických a endokrinních chorob. V oblasti diabetologie za kontroverzní téma považují rutinní doporučování selfmonitoringu glukózy u diabetiků 2. typu neléčených inzulinem. V oboru endokrinologie se v rámci této iniciativy konstatuje nadužívání laboratorních vyšetření a sonografie (31).

2. Kampaň Vybírejte rozumně (Choosing Wisely)

Jinou možnost ke snížení polypragmazi, zejména nadužívání léčiv zranitelnými skupinami obyvatelstva, představuje šířeji koncipovaná kampaň Vybírejte rozumně (Choosing Wisely), jejímž cílem je podpořit dialog o předcházení zbytečným nebo nepotřebným lékařským vyšetřením, léčbě a výkonům (32).

Koncept kampaně Choosing Wisely vznikl na základě spolupráce tří lékařských organizací – Americké společnosti pro interní medicínu (American Board of Internal Medicine, ABIM), Americké společnosti lékařů (American College of Physicians, ACP), což je národní organizace internistů, a Evropské federace

interní medicíny (European Federation of Internal Medicine, EFIM). Tyto organizace se spojily s cílem formulovat profesní závazky lékařů a zdravotnických pracovníků v moderní době. V roce 2002 zveřejnily „Chartu lékařů“ (Physician Charter), která zahrnovala základní principy blaha pacienta, autonomie pacienta a sociální spravedlnosti (33).

Charta stanovila, že profesionalita lékařů znamená nejen osobní závazek k blahu pacienta, ale také společné úsilí o zlepšení systému zdravotní péče. Hlavní zásadou bylo „spravedlivé rozdělení omezených zdrojů zdravotní péče“ a odpovědnost lékařů za „svědomité vyhýbání se zbytečným vyšetřením a postupům“. Potvrdila se jejich odpovědnost jako správců omezených zdrojů zdravotní péče (33, 34).

Po publikování Charty následovaly články v renomovaných amerických lékařských časopisech, které byly pro lékaře výzvou k akci, aby zásady Charty prokázali v praxi. Díky těmto výzvám k akci se zrodila iniciativa Choosing Wisely. Stalo se tak v roce 2012, kdy devět národních odborných společností, zastupujících 375 000 lékařů, nabídlo 45 příkladů vyšetření nebo léčebných postupů, které se v jejich oborech běžně používají, ale chybějí pro ně pádné důkazy.

Na jakých principech je kampaň Vybírejte rozumně založena, ilustruje tabulka 2.

Kampaň zpočátku národní je nyní mezinárodní s tím, že většina zemí se přiklání k anglickému názvu Choosing Wisely, přičemž k tomuto označení připojily název své země,

Tab. 2. Zásady kampaně Vybírejte rozumně (podle 34, 35)

Princip	Popis
Vedená lékařem	Na rozdíl od systému vedeného plátcí, vládou, zdravotnickým systémem. Důležité pro důvěru lékařů a pacientů. Organizace a sdružení lékařů vedou tuto iniciativu jako iniciativu profesionality. To také zajišťuje, aby vlády a zdravotnické systémy nepoužívaly kampaň ke snižování nebo kontrole nákladů.
Zaměřená na pacienta	Klíčová je komunikace mezi lékařem a pacientem. Proces sdíleného rozhodování s cílem přizpůsobit nejlepší péči a zabránit poškození konkrétního pacienta. Při sdíleném rozhodování lékaři a pacienti diskutují o tom, zda jsou vyšetření nebo léčba skutečně nezbytné.
Založená na důkazech	Aktuální důkazy prokazují nedostatečný přínos nebo čistou škodu. Důležité pro důvěru lékaře a pacienta. V doporučeních je třeba uvést důkazy, které ukazují, kde mohou běžná vyšetření a léčba způsobit škodu nebo kde nepřinášejí pacientům prospěch.
Multiprofesní	Klíčovou roli v kampani hrají také všeobecné sestry a farmaceuti. Lékaři poskytují péči ve spolupráci s dalšími odborníky, kteří by měli být do kampaně zapojeni jako partneři.
Transparentní	Procesy používané k vytvoření seznamu jsou veřejné. Prohlášení o střetu zájmů.

jiné země pojmenování iniciativy Choosing Wisely rozšířily, např. Francie (moins, c'est parfois mieux – méně je někdy více), Itálie (fare di più non significa fare meglio – dělat více neznamená dělat lépe), Německo (Gemeinsam klug entscheiden – společné chytré rozhodování), Portugalsko (Escolhas Criteriosas em Saúde – moudré rozhodování v oblasti zdraví), Švýcarsko (smarter medicine – inteligentnější, chytřejší medicína).

Cílem všech národních iniciativ kampaně Choosing Wisely je rovněž jako u kampaně Less is More omezit nadměrné, nedostatečné a nesprávné používání zdravotních intervencí v oblastech, kde doporučení klinických doporučených postupů nejsou dostatečně prováděna nebo zcela chybějí. Jinými slovy identifikovat péči nízké léčebné hodnoty a implementovat postupy k jejímu omezení.

Iniciativa Choosing Wisely nabízí pacientům i zdravotnickým pracovníkům instrument v podobě pěti otázek. Ty slouží k ujištění pacienta, že nakonec dostane správnou a potřebnou péči.

V roce 2012 vyzvala ABIM americké lékařské společnosti jednotlivých medicínských oborů, aby vytvořily negativní doporučení, resp. seznamy pěti až deseti diagnostických vyšetření a léčebných výkonů, které by se měly velmi důsledně zvažovat při jejich ordinování, resp. které by se mohly považovat za ne zcela nevyhnutné (39). Jinými slovy, co v jednotlivých oborech nedělat, čeho se vyvarovat. Tyto seznamy nemají právní ani závazující charakter, nejsou příkazem ani zákazem (40). Doporučení nejsou závazná, měla by však vést k zamyšlení nad možnostmi racionalizace péče (31, 40). Jednou z oblastí využití myšlenky Choosing Wisely je racionalizace preskripce léčiv, jak vyplývá například z TOP 7 doporučení Slovenské internistické společnosti: „vyhýbat se polypragmazií a ordinaci nevhodných kombinací léčivých přípravků“ (41).

Jaká je v souvislosti s touto iniciativou úloha farmaceutů?

V kontextu výše uvedených principů, je nutné připomenout roli farmaceuta. Jednoznačným příkladem může být adaptace principů Choosing Wisely farmaceutickými odbornými společnostmi v Austrálii, na Novém Zélandu nebo v Kanadě. Jedná se

o definici základních otázek, bodů, které mají podpořit rozhodování, jaká je vhodná či nezbytná léčba při posouzení jedinečné situace každého pacienta, vždy s cílem ověřit, zda není možné snížit dávkování léčiv, nebo není možné přímo přerušení léčby nebo, zda není vhodná zcela jiná léčba.

Základní otázky, které mají být zodpovězeny v rozhodovacím procesu, uvádí Tab. 4.

V kontextu komercializace produktů péče o zdraví, kdy se v praxi objevují požadavky na uplatňování marketingových strategií (up-selling, cross-selling, překládaný jako křížový prodej nebo příprodej, down-sell), nabývají hodnoty zmíněné v principech Méně je více a Choosing Wisely zvýšeného významu a měli bychom při realizaci příprodeje na ně pamatovat. Měly by být také v souladu s etickými principy farmaceuta/lékárníka implementovány při výdeji, prodeji obecně všech produktů péče o zdraví, a v rámci nabídky služeb péče o zdraví.

Další iniciativa představuje jinou možnost těsnější spolupráce a komunikace pacienta se zdravotnickými pracovníky.

3. Pacientská cesta/Cesta pacienta (Patient pathway)

Tento koncept se velmi rozvíjí, i když existují menší či větší formální odlišnosti (např. různá pojmenování včetně nejednotného překladu), obsahové odlišnosti (poměrně široké používání více pojmů, a částečné překrývání jejich obsahu), a teritoriální odlišnosti (Velká Británie, USA). Chybí mezinárodní terminologický a významový konsenzus, aby se předešlo nejednoznačnosti v chápání jednotlivých pojmů.

Cesta péče (Care Pathway, CP)

Autoritativní definice cesty péče mezinárodní neziskové organizace E-P-A (European Pathway Association) vychází z disertační práce Krise Vanhaecha: „CP je komplexní intervence pro vzájemné rozhodování a organizaci procesů péče o přesně definovanou skupinu pacientů během přesně definovaného období. Cílem CP je zlepšit kvalitu péče v celém kontinuu tím, že se zlepší výsledky pacientů s ohledem na riziko, podpoří se bezpečnost pacientů, zvýší se jejich spokojenost a optimalizuje se využívání zdrojů“ (45–47).

Tab. 3. Pět otázek, které by měl pacient položit svému lékaři před jakýmkoli vyšetřením, léčbou nebo výkonem (podle 36–38)

1. Prospěch Skutečně potřebuji toto vyšetření nebo léčbu?	Vyšetření může pomoci vám a vašemu lékaři nebo jinému poskytovateli zdravotní péče rozpoznat problém. Léčebný výkon nebo zvolený léčivý přípravek ho může pomoci léčit.
2. Riziko Jaká existují rizika nebo nežádoucí účinky?	Jaké jsou nežádoucí účinky léčby? Jaká jsou rizika výkonu nebo vyšetření? Jaká je šance, že výsledky vyšetření nebudou přesné? Mohlo by to vést k dalším vyšetřením nebo výkonům?
3. Volba Existují jednodušší a bezpečnější možnosti?	Někdy stačí jen změnit životní styl, například jíst zdravěji nebo více cvičit nebo se pohybovat.
4. Nic Co se stane, když nebudu nic dělat?	Zeptejte se, zda by se váš stav mohl zhoršit nebo zlepšit, pokud vyšetření nebo léčbu nepodstoupíte hned.
5. Cena Kolik to bude stát?	Náklady mohou být finanční, citové nebo časové. Jaké jsou náklady pro společnost, jsou rozumné nebo existuje levnější alternativa? Budu něco sám doplácet? Zeptejte se, zda existují levnější vyšetření, léčba nebo výkon, co může vaše pojišťovna hradit, a na možnost předepsání generik namísto originálních léčivých přípravků.

Tab. 4. Základní otázky v rozhodovacím procesu (podle 42–44)

	Základní otázky v rozhodovacím procesu
1.	Nezahajujte léčbu léčivy k léčbě příznaků, nežádoucích účinků jiných léčiv (pokud to není nezbytně nutné), aniž by bylo ověřeno, zda jejich výskyt není způsoben stávající terapií nebo nedostatečnou adherencí k ní. Protože nežádoucí účinky léčivých přípravků jsou často chybně diagnostikovány jako symptomy jiného zdravotního stavu a v důsledku toho může být pacientům předepsán jeden nebo více dalších léčivých přípravků. To může způsobit zvýšení počtu interakcí mezi léčivy, zvýšenou frekvenci nebo závažnost dalších vedlejších účinků, zbytečné náklady na léčbu, a i paradoxně opět nedostatečnou adherenci.
2.	Nevydávejte léčiva pacientům, kteří užívají pět nebo více léčivých přípravků současně, bez komplexního přezkoumání jejich stávající medikace (včetně léčiv užívaných bez lékařského předpisu a doplňků stravy).
3.	Nedoporučujte doplňková léčiva (i doplňky stravy), pokud neexistují věrohodné důkazy o účinnosti a přínosu užívání nepřeváží riziko.
4.	Nepokračujte v terapii léčivými přípravky, pokud není zřejmá vhodná indikace a adekvátní očekávání přínosu u daného konkrétního pacienta.

Z pojmů, u kterých se diskutuje shoda, příbuznost nebo odlišnost, uvedme: kritická cesta (critical pathway), klinická cesta (clinical pathway), integrovaná cesta péče (integrated care pathway), cesty péče (care pathway), mapa cesty pacienta (care map/patient journey mapping), průchod pacientů zdravotnickým zařízením/systémem (patient flow) aj.

Cesta pacienta (Patient pathway)

Obecně a zjednodušeně se týká převážně poskytovatelů zdravotní péče.

Cesta pacienta/Léčebný plán (Patient pathway)

Obecně a zjednodušeně se týká převážně příjemců zdravotní péče.

V tabulce 5 uvádíme některé další definice, resp. charakteristiky výše uvedených pojmů.

K možnostem využití konceptu Cesta péče při řešení problému polypragmázie patří řízení přechodů v péči a účinný management léčiv s cílem minimalizovat polypragmázii (57), klinická cesta nabízí týmový přístup k hodnocení a snižování nevhodné polypragmázie, možnost reagovat na podněty pacientů a individualizovat péči (57, 58); na optimalizaci farmakoterapie také cílí Cesta pacienta (59) v návaznosti na léčebný plán.

V českém prostředí byl obdobně znějící pojem, ale poněkud s odlišným obsahem, představen Českým zdravotnickým fórem v roce 2011. Jednalo se o projekt Cesta ke zdraví (60), jehož cílem byla podpora péče o zdraví a šíření informací ve všech věkových skupinách obyvatel ČR. Projekt byl především zaměřen na výchovu ke zdraví a zvyšování zdravotní gramotnosti lidí. Jeho součástí bylo také sestavení a distribuce Desatera pro zdraví.

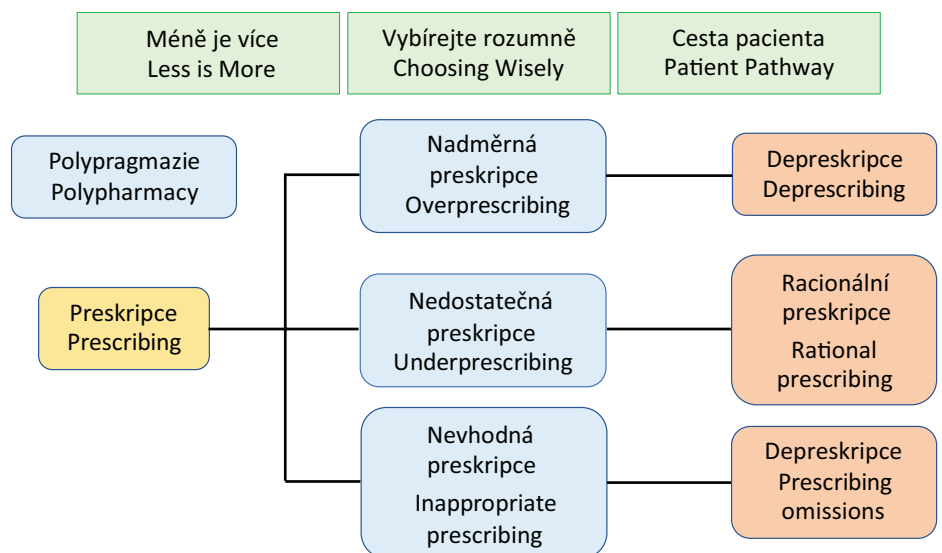
Závěr

Všechny výše popsané postupy a koncepty (Obr. 4) – řešení preskripčních kaskád, uplatňování konceptu Méně je více (Less is More), dopo-

Tab. 5. Vybrané charakteristiky pojmů Patient pathway (léčebný plán) a Patient journey (cesta pacienta)

Patient pathway – léčebný plán	Patient journey – cesta pacienta
Cesta pacienta (patient pathway) je posloupnost (nebo síť) typů zdravotních událostí, která abstrahuje a seskupuje cesty pacienta (patient journeys) (48). Ideální standardizovaný proces nebo protokol, který poskytovatelé zdravotní péče dodržují při zvládání konkrétního onemocnění nebo stavu včetně kroků od diagnózy až po výsledky léčby. Důraz je kladen na medicínské a procedurální aspekty péče, přičemž se podrobně popisují klinické kroky a intervence od diagnostiky až po léčbu a následná opatření. Cíl: zefektivnit poskytování zdravotní péče, snížit rozdíly v postupech a zlepšit klinické výsledky (49). Strukturovaný rámec pro poskytování péče u člověka s danou diagnózou. V češtině můžeme mluvit o „léčebném plánu“ nebo „diagnosticko-terapeutickém postupu“ (50).	Cesta pacienta je soubor zdravotních událostí jednotlivých osob (48), řetězec vzájemně propojených událostí, které pacient zažívá, když se poprvé zapojí do určitého systému zdravotní péče nebo k různým poskytovatelům (51, 52), časoprostorové rozložení interakcí pacienta s více zařízeními péče v čase (53, 54). Označuje zkušenosti pacienta během celého období péče, počínaje přijetím a konče propuštěním z nemocnice (52, 55, 56). Holistický pohled na zkušenosti pacienta od vzniku příznaků přes různé fáze vyhledávání a přijímání péče včetně diagnostiky, léčby a průběžného managementu. Důraz je kladen na zkušenosti pacienta, jeho pocity, výzvy a celkový vliv onemocnění a systému zdravotní péče na jeho život. Cíl: Pochopit a zlepšit zkušenosti pacientů, jejich spokojenost a zapojení do služeb zdravotní péče (49). Pohled na individuální zkušenosti pacienta, zdůrazňuje význam pochopení a podpory celkového zážitku pacienta v rámci zdravotnického systému i mimo něj (50).

Obr. 4. Nástroje pro optimalizace farmakoterapie



ručení kampaní Vybírejte rozumně (Choosing Wisely) a Cesty pacienta (Patient pathway) – mají za cíl soustředit pozornost zdravotnických pracovníků na důležitost zhodnocení a zvážení nutnosti jimi aplikovaných postupů. Doporučení a upozornění formulovaná v rámci těchto konceptů a kampaní mohou přispět ke zlepšení poskytované zdravotní péče a lze předpokládat, že tím i zdravotních výsledků pacientů. Studie změn zdravotního stavu obyvatel hodnotící pří-
mý dopad výše uvedených doporučení zatím

nejdou k dispozici. Obtížné bude v této souvislosti od sebe odlišit vliv jednotlivých determinant zdraví včetně dalších forem poskytované zdravotní péče, dále podpory zdraví (health promotion), zdravotní gramotnosti (health literacy) aj. Přesto se může popsané pojetí pozitivně uplatnit při racionalizaci preskripce, podpoře správného užívání léčiv a zdůraznit důležitost upřednostňovat péči založenou na hodnotách a vyvarovat se nadbytečnému zatížení pacientů diagnostickými a terapeutickými intervencemi.

LITERATURA

- Kolář J, Ambrus T, Grega T, et al. Příspěvek k pojmu polypragmázie. I. Etymologické poznámky. Čes slov Farm. 2022;71(6):245-250.
- Kolář J, Ambrus T, Grega T, et al. Příspěvek k pojmu polypragmázie. II. Preskripce a užívání léčiv. Čes slov Farm. 2023;72(1):3-10.
- Kolář J, Ambrus T, Grega T, et al. Příspěvek k problematice polypragmázie. Depreskripce – praktické nástroje. Farm

Obz. 2022;91(5):109-17.

- Engi Z, Matuz M, Soós G, et al. Gyógyszerrosta: a racionális gyógyszeres terápia meghatározó eleme. Orv Hetil. 2023;164(24):931-941.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. BMJ. 1997; 315(7115):1096-1099.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. Lancet. 1995; 346(8966):32-36.

346(8966):32-36.

- Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. Lancet. 2017;389(10081):1778-1780.
- Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, et al. The prescribing cascade. Aust Prescr. 2011;34(6):162-166.
- Adrien O, Mohammad AK, Hugtenburg JG, et al. Prescribing Cascades with Recommendations to Prevent or Reverse Them: A Systematic Review. Drugs & Aging. 2023;40(12):1085-1100.

10. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(5):1023-1026.
11. Hickman E, Gillies C, Khunti K, Seidu S. Deprescribing, Polypharmacy and Prescribing Cascades in Older People with Type 2 Diabetes: A Focused Review. *J Indian Inst Sci.* 2023;103(1):191-204.
12. Macekova Z, Fazekas T, Stanko P, et al. Cognitive screening within advanced pharmaceutical care in elderly patients with suspected metabolic syndrome. *Int J Gerontol.* 2022;16(4):355-360.
13. Mačeková Z, Krivošová M, Fazekas T, et al. Short cognitive screening in elderlies as a part of advanced pharmaceutical care in Slovak community pharmacies – The pilot study KOGNIMET-SK. *Eur Pharm J.* 2022;69(1):37-42.
14. Ponte ML, Wachs L, Wachs A, et al. Prescribing cascade. A proposed new way to evaluate it. *Medicina (Buenos Aires).* 2017;77(1):13-16.
15. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. *The King's Fund* 2013.
16. Dreischulte T, Shahid F, Muth C, et al. Prescribing Cascades: How to Detect Them, Prevent Them, and Use Them Appropriately. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(44):745-752.
17. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People Through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res.* 2003;33(4):323-328.
18. Vyhláška č. 344/2008 Sb., o používání, předepisování a výdeji léčivých přípravků při poskytování veterinární péče.
19. Nepejchalová L. Předepisování v rámci kaskády. [cited 2021 November 20]. Available from: <http://www.uskvbl.cz/cs/informace/proveterinaremen/kaskadamen>.
20. Summerton N. Trends in negative defensive medicine within general practice. *Br J Gen Pract.* 2000;50(456):565-6.
21. Veldhuis M. Defensive behavior of Dutch family physicians. Widening the concept. *Fam Med.* 1994;26(1):27-29.
22. Kherad O, Peiffer-Smadja N, Karlafti L, et al. The challenge of implementing Less is More medicine: A European perspective. *Eur J Intern Med.* 2020;76:1-7.
23. Stephenson J. 'Less Is More': The Next Big Thing for Medicine. If the doctor just says no, what does the patient hear? [cited 2024 February 6]. Available from: <https://www.medpagetoday.com/medpagetodayat10/lessismore/51763>.
24. Teisberg E, Wallace S, O'Hara S. Defining and Implementing Value-Based Health Care: A Strategic Framework. *Acad Med.* 2020;95(5):682-685.
25. Grady D, Redberg RF. Less Is More: How Less Health Care Can Result in Better Health. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):749-750.
26. Redberg R. Less Is More. *NAM Perspectives.* Commentary, National Academy of Medicine, Washington, DC 2012.
27. Breast Cancer: Screening. [cited 2024 May19]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/breast-cancer-screening>.
28. Kotlík L. Co přináší pro klinickou praxi mezinárodní aktivita Less is more a Choosing wisely? *Vnitř Lék.* 2021;67(7):383-384.
29. Kotlík L. Kdy nadbytek péče může poškodit nemocné v oblasti zájmu generalistů? *Vnitř Lék.* 2021;67(7):394-398.
30. Havránek P. Cesty ke správnému rozhodování ve všeobecné interně, nefrologii a revmatologii. *Vnitř Lék.* 2021;67(7):390-393.
31. Brunerová L, Urbanová J, Brož J. Metabolické a endokrinní choroby – je náš přístup vždy racionální? *Vnitř Lék.* 2021;67(7):399-403.
32. Choosing Wisely. [cited 2024 January 28]. Available from: <https://www.choosingwisely.org/#:~:text=Choosing%20Wisely%20was%20an%2011-year%20campaign%20launched%20by,patients%20about%20unnecessary%20medical%20tests%2C%20treatments%2C%20and%20procedures>.
33. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. *Ann Intern Med.* 2002;136(3):243-246.
34. Born KB, Levinson W. Choosing Wisely campaigns globally: A shared approach to tackling the problem of overuse in healthcare. *J Gen Fam Med.* 2019;20(1):9-12.
35. Levinson W, Kallewaard M, Bhatia RS, et al. Choosing Wisely International Working Group. 'Choosing Wisely': a growing international campaign. *BMJ Qual Saf.* 2015;24(2):167-174.
36. 5 Questions to Ask Your Doctor Before You Get Any Test, Treatment, or Procedure. *Choosing Wisely.* 2016 Consumer Reports.
37. Do you really need that medical test or treatment? The answer may be no. *Choosing Wisely.* 2017 Consumer Reports.
38. Pět otázek, které byste měli položit svému lékaři před jakýmkoli vyšetřením, léčbou nebo výkonem. [cited 2024 January 21]. Available from: www.cisweb.cz/choosing-wisely.
39. Lazúrová I. Robiť viac neznamená robiť lepšie alebo Choosing Wisely kampaň vo svete a na Slovensku. *Interná Med.* 2017;17(3):75-76.
40. Brúšiková K. Misia Vyberaj rozumne. *Kompéndium medicíny* 2023; 11-5.
41. Lazúrová I, Payer J, Kiňová S, et al. Vyberajme rozumne alebo Choosing wisely kampaň v SR Výsledky a TOP 7 odporúčaní. *Interná Med.* 2018;18(7-8):309-311.
42. Pharmaceutical Society of Australia. Choosing Wisely Recommendations [online]. [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.psa.org.au/choosing-wisely/>.
43. Health Quality & Safety Commission. New Choosing Wisely pharmacy recommendations [online]. [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.hqsc.govt.nz/news/new-choosing-wisely-pharmacy-recommendations/>.
44. Canadian Pharmacists Association. Choosing Wisely Ca-
- nada – Six tests and Treatments to question [online]. [cited 2024 February 16]. Available from: <https://choosingwiselycanada.org/recommendation/pharmacist/>.
45. About care pathways. E-P-A Definition of care pathway. [cited 2024 January 28]. Available from: <https://e-p-a.org/care-pathways/>.
46. Vanhaecht K, De Witte K, Sermeus W. The impact of clinical pathways on the organisation of care processes [PhD dissertation], Belgium: KU Leuven; 2007.
47. Schrijvers G, van Hoorn A, Huiskes N. The care pathway: concepts and theories: an introduction. *Int J Integr Care (Spec. Ed. Integrated Care Pathways)* 2012;12:e192.
48. Drake B. Patient Journey Modelling from data to insights into patient pathways. [cited 2024 February 16]. Available from: https://wentwest.com.au/wp-content/uploads/Research/Patient_Journey_Modelling.ProfB_Drake_.pdf.
49. Šarkanová I. Cesta pacienta. *Svetlo do zdravia.* SZU Bratislava 15. 02. 2024.
50. Tichopád A. Proč bychom měli analyzovat cesty pacientů. *Medical Tribune* 2024;20(3):A4-5.
51. What Is the Patient Journey and Why Is It Important? [cited 2024 February 16]. Available from: <https://webmdignite.com/blog/patient-journeys-in-healthcare-organizations>.
52. Membrillo A. What is a Patient Journey? Examples to Grow Your Practice. [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.cardinaldigitalmarketing.com/healthcare-resources/blog/what-is-a-patient-journey-grow-your-practice/>.
53. Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, et al. *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management.* Springer 2021;496s.
54. Carayon P, Wooldrige AR. Improving patient safety in the patient journey: contributions from human factors engineering. In: Smith AE. *Women in industrial and systems engineering.* 2020;275-299.
55. Patient Journey. What is a patient journey? [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.definitivehc.com/resources/glossary/patient-journey>.
56. Sheasby L. What is a Patient Journey? [cited 2024 February 16]. Available from: <https://www.theaccessgroup.com/en-gb/health-social-care/software/patient-journey/what-is-a-patient-journey/>.
57. Grocott MPW. Pathway redesign: putting patients ahead of professionals. *Clin Med.* 2019;19(6):468-472.
58. Mangin D, Lamarche L, Freeman K, et al. Linking Patients' Goals and Priorities to Recommendations for Medication Changes in a Polypharmacy-Focused Structured Clinical Pathway. *J Patient Exp.* 2023;10:23743735231174762.
59. Tarrant C, Lewis R, Armstrong N. Polypharmacy and continuity of care: medicines optimisation in the era of multidisciplinary teams. *BMJ Qual Saf.* 2023;32:121-124.
60. České zdravotnické fórum obecně prospěšná společnost Výroční zpráva 2011.

Farmaky navozený psychotický syndrom

Jana Hroudová

¹Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

²Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a VFN v Praze

³Oddělení klinické farmakologie a farmacie, VFN v Praze

Psychotická porucha vyvolaná léky je spojená s příznaky, jako jsou halucinace a bludy, které přímo souvisejí s užíváním léků. Představují komplikace pro zdraví pacientů a zhoršují jejich prognózu. Nejčastěji hlášené projevy jsou psychózy s perzekučními bludy a sluchové halucinace vyvolané kortikoidy, antiparkinsoniky, antimikrobiálními látkami, analgetiky a farmaky s anticholinergními účinky. Léčba zahrnuje vysazení suspektně vyvolávajícího léku, ve většině případů je stav reverzibilní. Pokud vysazení léku není možné, je nutné podávání antipsychotik (většinou atypických) s pečlivým zvážením rizikových faktorů včetně farmakokinetických a farmakodynamických interakcí. Cílem článku je shrnout nejčastější příčiny polékových psychotických stavů, jejich možný mechanismus vzniku, rizikové faktory a případné možnosti jejich řešení.

Klíčová slova: polékový psychotický syndrom, nežádoucí účinky léčiv.

Drug-induced psychotic syndrome

Drug-induced psychotic disorder is related to symptoms such as hallucinations and delusions directly related to drug intake. They represent complications of patients' health and worsen their prognoses. The most frequently reported manifestations are psychoses with persecutory delusions and auditory hallucinations induced by drugs: corticosteroids, antiparkinsonian drugs, antimicrobials, analgesics, and drugs with anticholinergic effects. Treatment involves withdrawal of the suspected causative drug, in most cases, the condition is reversible. If discontinuation of this drug is not possible, administration of antipsychotics (mostly atypical) is appropriate, with careful consideration of risk factors, pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions included. The aim of this article is to summarize the most common causes of drug induced psychotic states, their possible mechanism of origin, risk factors and possible options for their treatment.

Key words: drug-induced psychotic syndrome, adverse drug effects.

Úvod

Psychotická porucha vyvolaná léky je diagnostický termín pro syndrom, který se projevuje bludy, halucinacemi, ztrátou kontaktu s realitou a přímo souvisí s užíváním léků. Steroidy, antiparkinsonika, analgetika, antimikrobiální látky a jiná farmaka mohou vyvolat psychózu, jejímiž nejčastějšími příznaky jsou perzekuční bludy a sluchové halucinace. Psychóze mohou předcházet prodromální projevy, změny nálady nebo úzkost, např. při léčbě steroidy, antituberkulotiky nebo

antimalariky. Rizikovými faktory pro většinu polékových psychotických syndromů jsou psychiatrická anamnéza a ženské pohlaví, riziko stoupá také s věkem a obecně ho může horšit jiné somatické onemocnění, renální/jaterní insuficience a hospitalizace v lůžkovém zařízení.

Polékový psychotický syndrom je nutné odlišit diferenciálně diagnosticky od jiných onemocnění, které se mohou také projevit psychotickými příznaky (viz Tab. 1). Psychotické projevy mohou být také důsled-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno projektem Cooperatio (výzkumná oblast Neurovědy) a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR, RVO-VFN64165.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(2):83-87

<https://doi.org/10.36290/far.2024.014>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 16. 5. 2024

doc. PharmDr. Jana Hroudová, Ph.D.

hroudova.jana@gmail.com

kem intoxikace. Toxické psychózy vznikají neprodleně po intoxikaci drogy a liší v závislosti na typu a množství intoxikované drogy. Mezi často uváděné drogy navozující psychotické stavy patří:

- stimulační drogy: kokain, amfetaminy (metamfetamin – pervitin, amfetamin), extáze (MDMA),
- psychedelika, halucinogeny: LSD, meskalin, psilocybin, ketamin, Ayahuasca,
- kanabinoidy,
- kratom,
- nové syntetické drogy.

Skupiny léčiv s potenciálem vyvolat psychotický syndrom jsou shrnuty v tabulce č. 2.

Steroidy

Steroidy mohou vyvolat řadu psychiatrických nežádoucích účinků, nejčastější jsou symptomy mánie, deprese, delirium, afektivní poruchy a psychózy. Nejvíce jsou zmiňovány kortikoidy, psychiatrické problémy se objevují nejčastěji 3–4 dny po zahájení léčby. Riziko psychiatrických nežádoucích účinků roste s dávkou kortikoidu, vyšší incidence byla pozorována při dávkách vyšších než 40 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu. Možným mechanismem steroidní psychózy je potlačení osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a změněné hladiny neurotransmiterů. To vede ke zvýšené aktivitě dopaminu v mozku, která může přispět k psychotickým reakcím (1, 2).

Příznaky obvykle ustoupí do týdne po ukončení léčby. Pokud není možné steroid vysadit, nebo jsou projevy závažné, je nutné použít antipsychotika. Jako farmakoterapie první volby se doporučují atypická antipsychotika, např. olanzapin a risperidon. Delirium většinou odezní po několika dnech, psychóza asi po týdnu, mánie asi po 2–3 týdnech a deprese déle.

Snižování dávky by mělo vycházet z celkové dávky, délky léčby a typu kortikoidu. Při rychlém snižování dávek kortikosteroidů je třeba opatrnosti, zejména u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě a vysokými dávkami. Nevhodný „taper“ může vést: (1) k potlačení osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) se sekundární insuficiencí nadledvin; (2) k recidivě onemocnění, pro které byla léčba

Tab. 1. Nejčastější onemocnění provázená psychotickým syndromem

Neurologická onemocnění	stavy po úrazu mozku nádory mozku neuroinfekce, záněty CNS stavy po cévní mozkové příhodě Huntingtonova chorea epilepsie demence
Psychická onemocnění	bipolární afektivní porucha akutní psychotická ataka schizofrenie, schizoafektivní porucha, porucha s bludy těžká deprese provázená psychózou organická halucinóza, organická porucha s bludy delirantní stavy, odvykácí stavy s deliriem, intoxikace
Hormonální poruchy	změny v aktivitách thyroidálních, parathyroidálních hormonů, změny v ose HPA
Metabolická onemocnění	hypoxie hypoglykemie, hyperglykemie minerálový rozvrat
Jiná	hepatální a renální selhání, dehydratace, Wernicke-Korsakovův syndrom, Wilsonova choroba, porfyrie, otravy těžkými kovy, CO, předávkování fenytoinem

Tab. 2. Farmaka spojená s rizikem psychotického syndromu

Kortikosteroidy	dexamethason, methylprednisolon, prednison
Antiparkinsonika	amantadin, biperiden, dopaminoví agonisté (rotigotin, ropinirol), selegilin
Anticholinergika: spazmy GIT, léčba močové inkontinence	drotaverin, mebeverin, oxybutynin, solifenacin, darifenacin, tolterodin, fesoterodin, atropin, homatropin
Léky s anticholinergními účinky: antihistaminika, anxiolytika, antipsychotika, prokinetika	bisulepin, hydroxyzin, prometazin, levomepromazin, chlorprothixen, klozapin, metoklopramid
Antidepresiva	klomipramin, amitriptylin, imipramin
Hypnotika a BZ	midazolam, diazepam, alprazolam
Analgetika	fentanyl, pethidin, morfin, tramadol
Antibiotika	chinolony (ciprofloxacin), prokain-benzylpenicilin, ampicilin-sulbaktam, cefalosporiny, karbapenemy (ertapenem), klaritromycin, kotrimoxazol
Antivirotika	acyklovir, efavirenz, ganciklovir
Antimalarika	chlorochin, hydroxychlorochin, meflochin
Antituberkulotika	isoniazid
Antiepileptika	fenytoin, levetiracetam, lamotrigin, tiagabin, vigabatrin, zonisamid
Cytostatika	ifosfamid, cyklofosfamid, Vinca alkaloidy (vinkristin), paklitaxel, metotrexát
Imunomodulační léky	interferon-α, interferon-β
Jiné	baklofen, dextrometorfan, ketamin

ukončena; (3) k syndromu z vysazení, charakterizovanému příznaky adrenální insuficience, ale s normální funkcí HPA (3).

V některých případech mohou být rizikové také pohlavní hormony (anabolické steroidy, estrogeny). Starší ženy s vysokou hladinou estradiolu v séru při přijetí do nemocnice měly zvýšené riziko výskytu deliria (4). Anabolické steroidy v nízkých dávkách nezpůsobují významné psychiatrické symptomy, při vysokých dávkách (zneužívání) se mohou objevit deprese, nespavost, nestabilita nálad, mánie, agrese, psychóza až delirium (5).

Rizikové faktory: kortikoid s dlouhým poločasem (dexamethason), anamnéza psychiatrického onemocnění, dávka vyšší než 40 mg prednisonu (nebo jeho ekvivalentu).

Antiparkinsonika

Psychotické příznaky velmi často souvisí s léčbou antiparkinsoniky a jsou velmi těžko léčitelnou komplikací Parkinsonovy nemoci (PN). Prvním krokem při zvládání halucinací nebo psychóz u PN je vyloučení vyvolávajících faktorů, jako jsou např. infekce, akutní metabolický proces nebo přispívající léky (6). Je doporučena revize medikace, vysazení přídatné léčby (benzodiazepiny v sedativní a hypnotické indikaci, nootropika) a farmak s antimuskarinovým působením. Druhým krokem je obvykle úprava antiparkinsonik, zahrnuje vysazení léků v pořadí podle vyššího poměru rizika a přínosu: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT).

Nakonec lze dávku L-dopy opatrně snižovat podle tolerance (6).

Farmakoterapie psychotických symptomů PN je založena na podávání antipsychotik s nízkým extrapyramidovým potenciálem. Lékem volby je kветiapiн podáváný v úvodním dávkování 12,5 mg na noc, dále velmi pomalu navyšovat na 100–200 mg/den, v některých případech jsou účinné i vyšší dávky. Rizikem kветiapiну je možné prodloužení QTc intervalu a interakce na úrovni metabolismu CYP3A4.

Při neúčinnosti kветiapiну je vhodným antipsychotikem klozapin (7, 8). Zahajujeme terapii úvodní dávkou 6,25 mg klozapinu na noc, v případě dobré tolerance velmi pomalu navyšovat na 25–50 mg/den. Maximální dávka u PN je 100 mg denně s maximem podáváním večer. V průběhu titrace je třeba myslet na možné nežádoucí účinky a monitorovat krevní obraz pacientů (riziko agranulocytózy 0,05–2 %); opatrnost je vhodná také u pacientů s KVS onemocněním (riziko myokarditidy, prodloužení QTc intervalu, tachykardie). Pimavanserin, který je určen k terapii psychóz u PN, zatím nebyl schválen v ČR. Obecně se „atypická“ antipsychotika, včetně risperidonu, olanzapinu, ziprasidonu a aripiprazolu nedoporučují, mohou zhoršit základní onemocnění (6). Pokud je farmakoterapie neúspěšná, je vhodné zvážit elektrokonvulzivní terapii, která může zlepšit psychotické příznaky i hybnost pacienta (9). Akutní delirium u pacienta s PD je možné v podmínkách intenzivní péče zvládnout podáváním dexmedetomidinu (10).

Farmaka s anticholinergními účinky

Často používaná antimuskarinika pro léčbu hyperaktivního močového měchýře vykazují nežádoucími účinky na CNS, které mohou mít klinický dopad především u starších osob. Rizikové jsou především látky s nízkou selektivitou k jednotlivým podtypům muskarinového receptoru a vysokou liposolubilitou, která ovlivňuje schopnost látky procházet přes hematoencefalickou bariéru (HEB) (11). Rizikový je oxybutynin, který je neselektivní a jeho častým nežádoucím účinkem jsou stavy zmatenosti. Méně riziková jsou spasmolytika selektivně působící na M₂ a M₃ podtypy receptorů (tolterodin, solifenacin, darifenacin).

Je třeba vzít v úvahu, že řada dalších farmak vykazuje anticholinergními účinky: antihistaminika (bisulepin, prometazin), anxiolytika (hydroxyzin), antipsychotika (levomepromazin, chlorprothixen, klozapin) a prokinetika (metoklopramid), tricyklická antidepresiva (TCA; amitriptylin, klomipramin, imipramin, dosulepin).

Rizikové faktory: vyšší věk, farmakodynamická potenciace.

Antidepresiva

Riziko psychotických projevů při terapii antidepresivy není podmíněno pouze anticholinergními účinky. Nejen TCA antidepresiva, ale také venlafaxin, bupropion, nebo SSRI mohou vyvolat psychózu nebo mánii (12). Pacienti, u kterých se objevila psychóza nebo manická porucha po SSRI, měli profily metabolitů dopaminu, kyseliny homovanilové (HVA) a 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykol (MHPG) podobný profilům psychotických pacientů, u nichž došlo v nedávné době k relapsu při jejich non-compliance. Tyto laboratorní nálezy dále podporují klinické zkušenosti, které naznačují, že antidepresiva SSRI mohou zhoršit mánii nebo psychózu u vulnerabilních jedinců (13).

Rizikové faktory: vyšší věk, kombinovaná léčba antidepresivy, farmakodynamická potenciace.

Anxiolytika a hypnotika

V krátkodobém horizontu jsou terapeuticky vhodné, v dlouhodobém horizontu mají vysoký potenciál vzniku závislosti. Všechny benzodiazepiny vykazují depresogenní a delirogenní potenciál, mohou působit apatii, zmatenost a dezorientaci. Mechanismem je ovlivnění GABA_A receptorů. K rozvoji psychotického stavu až deliria může dojít při rychlém vysazení vysokých dávek benzodiazepinů, z těchto důvodů je nutné jejich postupné vysazení. Léčbu závislosti neuvádím, je nad rámec tématu.

Analgetika

Většina zpráv uvádí jako možnou příčinu halucinací léčbu morfinem, ale existují také zprávy o fentanyl, metadonu, tramadolu, hydromorfonu, buprenorfinu, pentazocinu

i oxykodonu. V některých případech naopak halucinace odezněly po rotaci opioidu na oxykodon. Hypotézou pro vysvětlení halucinací vyvolaných opioidy je dysregulace dopaminu; předpokládá se nadměrná aktivace dopaminergních drah, která vede ke sluchovým a zrakovým halucinacím. Některé metabolity opioidů mohou účinkovat na jiných receptorech a vyvolávat tyto účinky. Příkladem je metabolit morfinu, morfin-3-glukoronid, který má rozdílnou afinitu k podtypům μ receptorů a neopiátovým receptorům a s větší pravděpodobností než morfin může navodit halucinace (14). Neurotoxické účinky jsou spojené s hromaděním toxického metabolitu zejména při renální insuficienci. Podobně je rizikový pethidin a tramadol u pacientů s renální insuficiencí, v případě fentanylu a oxykodonu je rizikové současné podávání s inhibitory CYP3A4.

V případě psychotických projevů je vhodné vysazení opioidu, pokud to situace nedovoluje 1) snížit dávku, 2) zvážit rotaci opioidu, 3) zvolit jinou cestu podání; a symptomaticky léčit antipsychotiky (14).

V případě nesteroidních antiflogistik se může zřídkka objevit dezorientace, paranoia nebo halucinace u starších pacientů, kteří začali užívat indometacin (15, 16).

Rizikové faktory: vyšší věk, renální/hepatální insuficience, dehydratace, minerálová dysbalance.

Antiinfektiva

Všechny třídy antimikrobiálních látek mají potenciál způsobovat širokou škálu neurologických a/nebo psychiatrických nežádoucích účinků. Odhadovaná incidence těchto nežádoucích účinků je méně než 1 % a po vysazení léku je ve většině případů reverzibilní (17).

Antibiotika

Encefalopatie charakterizovaná psychózou je podtypem 2 encefalopatií souvisejících s antibiotiky (antibiotic-associated encephalopathy, AAE). Podtyp 2AAE se vyznačuje častým výskytem psychózy s nástupem během několika dní od začátku léčby. Vzácně se objevují epileptické záchvaty, ve většině případů bývá normální EEG (častěji nespecifické, než epileptické) a normální MRI. Psychóza s přítomností bludů nebo halucinací bývá vyvolána nejčastěji chinolony, makroli-

dy, prokain-benzylpenicilinem a sulfonamidy, méně často je popisována u cefalosporinů a metronidazolu (18). Z farmakovigilančních hlášení FDA byl popsán výskyt delirantní stavů u karbapenemů (nejčastěji u ertapenemu) a ampicilin-sulbaktamu (19).

Výrazné psychotické projevy se podobají psychotickým syndromům vyvolaným drogami, antibiotika pravděpodobně narušují neurotransmisi na dopaminových a NMDA receptorech. V případě chinolonů nežádoucí účinky souvisí pravděpodobně s jejich schopností vazby na GABA_A receptory (20). V případě penicilinu je více neurotoxickým prokain, který blokuje presynaptický dopaminový transportér, což zvyšuje koncentrace dopaminu v synapsích (21).

Psychiatrické a neurologické účinky vyvolané chinolony se projevují různě; nejčastěji hlášenými psychiatrickými nežádoucími účinky byly mánie, nespavost, akutní psychóza a delirium. Vyšší riziko neurotoxicity mají ciprofloxacin, norfloxacin, moxifloxacin. Tyto chinolony nemají substituovanou piperazinovou nebo pyrolidinovou skupinou v poloze 7, a tím vykazují vysokou afinitu ke GABA_A receptoru (20). Naopak nižší riziko neurotoxických projevů mají ofloxacin a levofloxacin (substituce na piperazinu).

Neurotoxicita je častěji hlášena u klaritromycinu a erytromycinu než u azitromycinu; z nežádoucích účinků jsou popisovány závratě, vertigo, tinnitus, úzkost, dezorientace, psychózy a mánie (17). Klaritromycin je metabolizován v játrech prostřednictvím CYP3A4 a je silným inhibitorem CYP3A4, lékové interakce mohou být také potenciální příčinou nežádoucích účinků.

Výjimečně se vyskytují psychotické projevy při léčbě kotrimoxazolem, byly popsány náhlé změny chování, agitovanost, neklid a halucinace (17). Ve vyšším riziku nežádoucích účinků sulfonamidů jsou imunokompromitovaní pacienti, pacienti v malnutrici nebo s deficitem folátu.

Rizikové faktory: vysoké dávky antibiotika, délka terapie, renální insuficience, vyšší věk pacienta, porušená HEB bariéra.

Antivirotika

Velmi vzácně se mohou příznaky psychózy, agitovanost, zmatenost a halucinace obje-

vit při léčbě aciklovirem. U gancikloviru jsou časté deprese, stavy zmatenosti a úzkosti, méně častá je psychotická porucha a halucinace.

Většina antiretrovirotik proniká přes hematoencefalickou bariéru a snižuje virovou nálož v CNS, díky tomu ubylo oportunních infekcí CNS (např. toxoplazmová encefalitida, kryptokoková meningitida a progresivní multifokální leukoencefalopatie). Přesto může být podávání antiretrovirotik spojeno s rizikem neurotoxicity včetně psychotických příznaků. Hlavním mechanismem toxicity antiretrovirotik je oxidativní stres a navozené mitochondriální dysfunkce (2).

Mezi nejvíce neurotoxická antiretrovirotika patří efavirenz, nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI), při terapii se mohou objevit deprese, poruchy chování připomínající psychózu, katatonii a bludy. Efavirenz je také spojen s dlouhodobým zhoršením kognitivních funkcí. Větší riziko těchto nežádoucích účinků je častější u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. Ritonavir je nejvíce neurotoxický inhibitor proteáz (PI), v současnosti je však používán pouze v nízkých dávkách jako booster ke zvýšení účinnosti jiných PI. Psychotický syndrom byl popsán také při terapii zidovudinem, abakavirem a nevirapinem. U nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI) jsou častější periferní neuropatie; popisovány např. u didanosinu a stavudinu (17).

Základem léčby psychózy vyvolané antiretroviroty je vysazení podezřelých léků, a/nebo zavedení antipsychotických léků, s opatrností stran interakcí mezi antiretroviroty, jejich boostery a antipsychotiky (2). Pro rychlou orientaci lze použít: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/drug-drug-interactions/core-concept/all>.

Rizikové faktory: polypragmazie, lékové interakce, zhoršená funkce eliminačních orgánů, věk nad 65 let.

Antituberkulotika

Většina případů psychóz navozených antituberkulotiky bývají způsobené isoniazidem, psychózy vyvolané etambutolem jsou vzácné (22). Výskyt isoniazidem navozené psychózy je odhadován až na 1,9% pacientů. Předpokládaným mechanismem je interferen- ce s aktivitou MAO, která následně vede k aku-

mulaci serotoninu a katecholaminů. Rozvoji psychózy mohou předcházet prodromální příznaky, včetně např. úzkosti, neklidu a bolesti hlavy několik dní až týdnů předem nástupem floridní psychózy. Úvahy o tom, zda je použití vitamínu B₆ pro prevenci psychózy prospěšné, jsou rozporuplné, protože psychóza se vyskytuje v režimech s i bez užívání pyridoxinu (17). Léčba psychotických projevů je založena na podávání antipsychotik, při terapii je nutné vzít v úvahu lékové interakce – v léčebných režimech terapie TBC je rifampicin (induktor CYP3A4). V případě podávání např. kvetiapi- nu, aripirazolu nebo haloperidolu je nutné podávat vyšší dávky antipsychotik.

Rizikové faktory: pomalí acetylátoři.

Antimykotika

Psychotické projevy byly popsány u azolů (vorikonazol) a polyenů (amfotericin B). Studie prokázaly, že neurotoxicita vorikonazolu souvisí se plazmatickými koncentracemi vorikonazolu. Zmatenost, agitovanost, myoklonus a halucinace byly významně pravděpodobnější při sérových koncentracích vorikonazolu nad 5,0–5,5 mg/l (23). V případě amfotericinu B se objevují spíše bolesti hlavy, třes, křeče a ztráta sluchu.

Antimalarika

Psychotické nežádoucí účinky antimalarik jsou vzácné, přesto mohou být vyvolané chlorochinem, hydroxychlorochinem a meflochinem. Díky dlouhému poločasu antimalarik mohou symptomy přetrvávat i týdny po vysazení, terapii je v daných případech léčba atypickými antipsychotiky (kvetiapinem, risperidonem, olanzapinem) (2).

Antiepileptika

Diagnostikovat antiepileptiky indukovanou psychózu je náročné, je nutné ji odlišit od jiných psychotických stavů souvisejících s epilepsií (preiktální, iktální a postiktální psychózy) (2). Pacienti s epilepsií mají zvýšené riziko vzniku schizofrenie (24). Psychotické příznaky byly hlášeny po levetiracetamu, lamotriginu, tiagabinu, vigabatrinu a zonisamidu (2). Při terapii fenytoinem se objevují také stavy zmatenosti.

Doporučením pro výběr vhodného antipsychotika je věnovat pozornost nejen ovliv-

nění záchvatovitěho prahu, ale také rizikovým interakcím. Antiepileptika fenytoin nebo karbamazepin, mohou indukci CYP3A4 urychlovat metabolismus antipsychotik. Velmi je ovlivněn např. kvetiapin, klinicky významná farmakokinetická interakce s léky indukujícími enzymy vede k nedetekovatelným hladinám antipsychotika, i při dávkách až 700 mg denně. Podle Agrawala et al. lze považovat za lék první volby risperidon, má dobrý bezpečnostní profil, nízké riziko záchvatů a interakcí (25). Klopazin je spojen s nejvyšším rizikem vzniku záchvatů mezi antipsychotiky, risperidon a kvetiapin mají riziko vzniku záchvatů nízké.

Cytostatika

U onkologicky nemocných se na rozvoji psychotických stavů podílejí i další faktory, kromě chemoterapie také vliv kortikoidů a radioterapie (rozvoj psychických komplikací po 3–12 měsících). Projevy CNS postižení jsou variabilní, od lehkých kognitivních deficitů po encefalopatii s demencí. Mezi nejčastější chemoterapeutika, která mohou způsobit toxicitu CNS, projevující se různě závažnou encefalopatií, patří metotrexát, vinkristin,

ifosfamid, cyklosporin, fludarabin, cytarabin, 5-fluorouracil 5-FU, cisplatina a interferony ($\alpha > \beta$) (26). Rozvoj psychotických projevů je častý u asparaginázy. Asparagináza štěpí asparagin, který funguje také jako neurotransmiter a jeho deplece je také proto spojena s rozvojem neuropsychiatrických příznaků, depresi a halucinacemi (27). Cytostatiky navozený psychotický syndrom obvykle samovolně a spontánně odezní. Specifickou terapií je použití methylenové modři u ifosfamidem indukované encefalopatie, kyselina folinová u methotrexátu a 5-FU mohou minimalizovat neurotoxicitu těchto cytostatik (26).

Rizikové faktory: věkové extrémy, dávka a režim chemoterapie, předchozí kranální radioterapie, renální/jaterní dysfunkce.

Imunomodulační léčiva

Léčba interferony (IFN) bývá často provázána psychickými problémy. Nejčastější jsou projevy deprese, ale může se vyskytnout také sebevražedné chování, manické příznaky, úzkost, psychóza a delirium. U psychózy indukované pegylovaným IFN- α v kombinaci s ribavirinem (léčba hepatitidy C) lze zvolit

bezinterferonové režimy terapie hepatitidy C. V případě potřeby je vhodným antipsychotikem paliperidon, který není významně metabolizován v játrech (28). U interferonu- β (např. léčba roztroušené sklerózy, RS) jsou popsány jsou kazuistiky s IFN-navozenou psychózou. Léčba u RS je založena na podávání atypických antipsychotik s nízkým extrapyramidovým potenciálem, např. olanzapin, kvetiapin.

Rizikové faktory: anamnéza psychiatrického onemocnění, současná léčba kortikoidy.

Závěrem

Polékové psychotické syndromy jsou závažným stavem, který může komplikovat léčbu základního onemocnění. Nejčastějšími léky s rizikem rozvoje psychotických projevů jsou steroidy, antiparkinsonika, analgetika, anxiolytika a hypnotika, cytostatika a antimikrobiální látky. Ve většině případů jde o reverzibilní stav, ale vyžaduje pozornost. Terapií je vysazení rizikového léku a podávání méně rizikové alternativy. Pokud je daná léčba nezbytná, podáváme antipsychotika s ohledem možné farmakokinetické a farmakodynamické interakce.

LITERATURA

1. Sirois F, Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(1):27-33.
2. Niebrzydowska A, Grabowski J. Medication-induced Psychotic Disorder. A Review of Selected Drugs Side Effects. *Psychiatr Danub*. 2022;34(1):11-18.
3. Warrington TP and Bostwick JM, Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1361-1367.
4. Avila-Funes JA, et al. Association between high serum estradiol levels and delirium among hospitalized elderly women. *Rev Invest Clin*. 2015; 67(1):20-24.
5. Trenton AJ, Currier GW. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs*. 2005;19(7):571-595.
6. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord*. 2015;30(1):90-102.
7. Parkinson study group, Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-763.
8. Taddei RN, et al. Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition. *Parkinsons Dis*. 2017;32:56542.
9. Usui C, et al. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1704-1708.
10. Lombardo M, et al. Treatment of Acute Delirium in a Patient with Parkinson's Disease by Transfer to the Intensive Care

Unit and Administration of Dexmedetomidine, in *J Mov Disord*. 2020;159-162.

11. Callegari E, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):235-246.
12. Preda A, et al. Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(1):30-33.
13. Fortunati F, et al. Plasma catecholamine metabolites in antidepressant-exacerbated mania and psychosis. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):331-334.
14. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA. Opioid-induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Anesth Analg*. 2016;123(4):836-843.
15. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central Nervous System Side Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Aseptic Meningitis, Psychosis, and Cognitive Dysfunction. *Archives of Internal Medicine*. 1991;151(7):1309-1313.
16. Risser A, et al. NSAID prescribing precautions. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1371-1378.
17. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs*. 2019;33(8):727-753.
18. Bhattacharyya S, et al. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016; 86(10):963-971.
19. Teng C, Frei CR. Delirium Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Re-

porting System (FAERS). *Drugs Real World Outcomes*. 2022; 9(1):23-29.

20. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf*. 2011;34(6):465-488.
21. Graham JH, Maher JR, Robinson SE. The effect of cocaine and other local anesthetics on central dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(2):707-717.
22. Prasad R, Garg R, Verma SK, Isoniazid- and ethambutol-induced psychosis, in *Ann Thorac Med*. 2008;149-151.
23. Pascual A, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):201-211.
24. Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia*. 2012; 53(4):e71-74.
25. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019; 9:2045125319862968.
26. Sioka C, Kyritsis APOD. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(5):761-767.
27. Scatchard K, Ming Lee S. 16 – Neurotoxicity of Chemotherapy, in *Blue Books of Neurology*, Rees J and Wen PY, Editors. 2010;352-371.
28. Carrillo de Albornoz Calahorra CM, et al. Successful treatment of psychosis induced by interferon alpha and ribavirin with paliperidone: first case reported. *Gen Psychiatr*. 2019;32(4):e100075.

