

Klinická farmakologie a farmacie

2024

4

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

EDITORIAL

Vzdělávání lékařů v oboru klinická farmakologie

PŮVODNÍ PRÁCE

Prínos inovatívnej terapie u pacientov s cystickou fibrózou

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Farmakologický profil fosfomycinu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Komplexná terapia bolesti u detských pacientov s popáleninami:
kombinácia farmakologických a nefarmakologických prístupov

Molekulární mechanismy a farmakologie kanabinoidů: od teorie k praxi

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

SLOVO ÚVODEM

- 136** Karel Urbánek
Vzdělávání lékařů v oboru klinická farmakologie

PŮVODNÍ PRÁCE

- 137** Mária Kolesárová, Michaela Križová, Dana Marcinčáková, Zuzana Mačeková
Prínos inovatívnej terapie u pacientov s cystickou fibrózou

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

- 145** Jitka Rychlíčková
Farmakologický profil fosfomycinu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 150** Júlia Bartková, Ema Knezovičová, Katarína Kentošová, Anička Příbojová, Barbora Karol'ová
Komplexná terapia bolesti u detských pacientov s popáleninami: kombinácia farmakologických a nefarmakologických prístupov
- 156** Marek Lapka
Molekulární mechanismy a farmakologie kanabinoidů: od teorie k praxi

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 38, 2024, ČÍSLO 4 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, PhD., 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, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno

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., Praha, MUDr. Klára Soboňová, PhD., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 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:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac.
Články prochází dvojítoú 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.

Vzdělávání lékařů v oboru klinická farmakologie

Klinická farmakologie je interdisciplinární obor, který integruje farmakologii s klinickými a laboratorními obory s cílem studovat a objektivními metodami hodnotit účinek léčiv u zdravého i nemocného člověka. Konečným cílem je optimalizace farmakoterapie, a to jak na individuální, tak na populační úrovni. Jako obor ve smyslu kvalifikace lékařů u nás existuje již od roku 1978, kdy byla v rámci IPVZ založena Subkatedra klinické farmakologie pod vedením MUDr. Zdeňka Modra, CSc. Vývoj pracoviště se snažil reagovat na bouřlivý rozvoj farmakoterapie v tomto období, který výrazně rozšířil léčebné možnosti, ale zároveň znesnadnil orientaci ve velkém množství léčiv, jejich farmakologickém působení, nežádoucích účincích a lékových interakcích. V r. 1981 byla klinická farmakologie uznána jako specializační obor, jehož koncepce byla schválena v r. 1982. Dlouholetým vedoucím subkatedry klinické farmakologie IPVZ byl prof. MUDr. František Perlík, DrSc. Za jeho působení získala specializovanou způsobilost v oboru řada lékařů, kteří jsou dnes vedoucími pracovišť klinické farmakologie ve velkých nemocnicích po celé republice.

Specializační obor klinická farmakologie měl a má za úkol připravovat odborníky v oblasti optimalizace farmakoterapie v klinické praxi. Jeho velmi důležitou složkou se stalo terapeutické monitorování léčiv a farmakogenetika. Optimalizace farmakoterapie zahrnuje také řadu dalších okruhů, především volbu optimálního léku pro specifického pacienta, omezení rizik farmakoterapie či zhodnocení podílu farmakoterapie na vzniku nebo průběhu určitého klinického stavu u konkrétního nemocného. Obor však zasahuje i do dalších

oblastí, jako jsou například klinické hodnocení nových léčiv včetně jeho etických aspektů, lékové regulace, farmakoepidemiologie a farmakoekonomika.

V současnosti je zákonem č. 95/2004 Sb. o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta stanoveno, že klinická farmakologie je nástavbovým specializačním oborem. V takovém oboru lékař získává zvláštní specializovanou způsobilost pro výkon činností, které prohlubují získanou specializovanou způsobilost.

Vyhláška č. 152/2018 Sb. o nástavbových oborech vzdělávání lékařů a zubních lékařů stanoví minimální délku vzdělávání v tomto oboru na 2 roky. Stanoví také obory specializačního vzdělávání, jehož absolvování je předpokladem pro zařazení do vzdělávání v oboru. Jsou to vnitřní lékařství, dětské lékařství, pediatrie, geriatric, klinická biochemie a všeobecné praktické lékařství.

Náplň specializačního oboru ještě nebyla vydána, nicméně se domnívám, že by měla oproti minulým verzím doznat určitých změn. Zejména ve srovnání s náplní specializační přípravy klinických farmaceutů se jeví dosavadní zaměření povinných kurzů jako nedostatečné. Samozřejmě beru v úvahu fakt, že náš nástavbový obor absolvují lékaři se specializovanou způsobilostí, tedy odborníci s vysokým stupněm znalostí i značnými klinickými zkušenostmi z praxe. Vzhledem k možné různorodosti jejich specializované způsobilosti však považuji za velmi vhodné, aby při zachování rozsahu povinných kurzů Terapeutické monitorování léčiv a Klinická ap-

likace farmakogenetiky obsahovala teoretická část vzdělávacího programu i kurzy zaměřené na klinické hodnocení nových léčiv, nežádoucí účinky léků a lékové interakce a zvláštnosti farmakoterapie u specifických skupin pacientů, především dětí, geriatrických pacientů, těhotných a kojících žen a pacientů léčených různými typy náhrady renálních eliminačních funkcí. Tomu by pak měla být přizpůsobena i náplň atestační zkoušky. Uvedená témata by bylo možné i spojit do jednoho povinného předatestačního kurzu, jako je tomu ve většině jiných oborů.

V praktické části vzdělávacího programu považuji za nutné definovat provedené výkony nikoliv charakteristikou výkazu pro zdravotní pojišťovnu, ale odbornou náplní výkonu, tedy terapeutické monitorování léčiv, analýzu farmakoterapie se zaměřením na lékové interakce, diagnostiku nežádoucích účinků léku, doporučení farmakoterapie pro pacienta specifické věkové skupiny a podobně.

Tyto změny by měly připravit budoucí klinické farmakology na celou šíři problematiky, kterou se mohou zabývat ve svých zdravotnických zařízeních. Nevyřeší však hlavní problém oboru, kterým je nedostatek mladých lékařů, kteří by se mu chtěli ve svém profesionálním životě věnovat. K tomu bude nutné především to, aby kvalifikovaní odborníci dokazovali svým příkladem, že jde o obor zajímavý, perspektivní, a především potřebný pro kvalitní zdravotní péči i v 21. století.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Subkatedra klinické farmakologie IPVZ

Praha

Prínos inovatívnej terapie u pacientov s cystickou fibrózou

Mária Kolesárová¹, Michaela Križová¹, Dana Marcinčáková¹, Zuzana Mačeková²

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

²Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Slovenská republika

Cystická fibróza (CF) je autozomálne recesívne genetické ochorenie, ktoré je spôsobené genetickou mutáciou génu pre CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ktorý kóduje proteín – CF transmembránový regulátor vodivosti zabezpečujúci okrem iného aj pohyb chloridových iónov cez bunkovú membránu. Klinický obraz ochorenia je charakterizovaný chronickým zápalom bronchopulmonálneho systému, pankreatickou insuficienciou a zvýšeným obsahom solí v pote. Cieľom práce bolo zistiť prínos inovatívnej kombinovanej terapie modulátormi CFTR proteínu ivakaftorom/tezakaftorom/elexaftorom (Kaftrio) v kombinácii s ivakaftorom (Kalydeco) a ivakaftorom/lumakaftorom (Orkambi).

Výsledky boli získané prostredníctvom dotazníka, ktorý vyplnilo 26 respondentov s CF užívajúcich tieto modulátory CFTR proteínu. Prieskumu sa zúčastnilo 20 žien a 6 mužov a priemerný vek respondentov bol 27,5 roka. Väčšina pacientov (92 %) bola nastavená na kombináciu ivakaftor/tezakaftor/elexaftor v kombinácii s ivakaftorom, a to 24 mesiacov a aj 36 mesiacov. Dvaja pacienti (8 %) užívali ivakaftor/lumakaftor 24 mesiacov a 36 mesiacov. Účinnosť inovatívnej terapie CF bola vyhodnotená hlavne prostredníctvom sledovania FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), chloridov v pote a hmotnosti pacientov, ktorých hodnoty boli zlepšené takmer u všetkých pacientov v porovnaní s obdobím pred indikovanou inovatívnou terapiou. To poukazuje na zmenu a zlepšenie funkcie dýchacích ciest. Z výsledkov možno potvrdiť, že inovatívna terapia modulátormi CFTR proteínu pre pacientov s CF významne zlepšila kvalitu života pacientov.

Kľúčové slová: CFTR, cystická fibróza, elexakaftor, ivakaftor, korektory, lumakaftor, potenciátory, tezakaftor.

Benefit of innovative therapy in patients with cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by a genetic mutation of the gene for CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), which encodes a protein – CF transmembrane conductance regulator ensuring, among other things, the movement of chloride ions through the cell membrane. The clinical picture of the disease is characterized by chronic inflammation of the bronchopulmonary system, pancreatic insufficiency and increased salt content in sweat. The aim of the work was to determine the benefit of innovative combined therapy with CFTR protein modulators ivacaftor/tezacaftor/elexaftor (Kaftrio) in combination with ivacaftor (Kalydeco) and ivacaftor/lumacaftor (Orkambi).

The results were obtained through a questionnaire filled out by 26 respondents with CF taking these CFTR protein modulators. 20 women and 6 men took part in the survey, and the average age of the respondents was 27.5 years. The majority of patients (92 %) were assigned to the combination of ivacaftor/tezacaftor/elexaftor in combination with ivacaftor for 24 months and 36 months. Two patients (8 %) took ivacaftor/luma-

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**(4):137-144

<https://doi.org/10.36290/far.2024.021>

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 29. 11. 2024

PharmDr. Zuzana Mačeková, PhD.

zuzana.macekova@uvlf.sk

caftor for 24 months and 36 months. The effectiveness of the innovative CF therapy was evaluated mainly by monitoring the values of FEV₁ (expiratory volume of air in one second), sweat chloride and weight of the patients, whose values were improved in almost all patients compared to the period before the indicated innovative therapy. This indicates a change and improvement in airway function. From the results, it can be confirmed that the innovative therapy with CFTR protein modulators for CF patients significantly improved the patients' quality of life.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, elexacaftor, ivacaftor, correctors, lumacaftor, potentiators, tezacaftor.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie sa vyskytujúce zriedkavé geneticky podmienené autozomálne recesívne dedičné a život skracujúce ochorenie. Patrí medzi zriedkavé choroby, incidencia ochorenia je podľa novorodeneckého skríningu na Slovensku v rokoch 2013 – 2016 1 : 7 600 – 9 600 narodených detí (1). Z údajov Národného registra vrodených chýb, ktorý vedie Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI), bolo v rokoch 2019 – 2023 na Slovensku nahlásených 78 novodiagnostikovaných prípadov (2). Za fenotyp ochorenia je zodpovedná prítomnosť dvoch mutácií (zdedenej po jednej od obidvoch rodičov) v géne pre CFTR (transmembránový regulátor vodivosti), čím vzniká chybný proteín CFTR (1). Za normálnych okolností CFTR proteín formuje chloridový kanál, ktorý je umiestnený v bunkovej membráne a jeho funkcia je regulovaná fosforyláciou sprostredkovanou cAMP-dependentnou kinázou. Fosforylácia CFTR proteínu spúšťa otvorenie kanála, čím dochádza k transportu 10 chloridových iónov von z bunky každú minútu (3). CFTR ovplyvňuje aj funkcie ďalších membránových proteínov, ako sú ostatné chloridové kanály a epiteliálny sodíkový kanál (ENaC) (4). CFTR sa nachádza na povrchu všetkých epitelových buniek v dýchacích cestách, v pečeni, čreve, pankrease, potných žľazách a pohlavných orgánoch. Tento chloridový kanál je prítomný aj v membránach vnútrobunkových organel. Gén pre CFTR a jeho produkt bol objavený v roku 1989 a odvtedy bolo opísaných viac ako 2 000 mutácií, ktoré majú rôzny dopad na výslednú funkciu kanála (1). Určité CFTR génové mutácie vedú k tvorbe defektného CFTR proteínu, ktorý nemôže byť procesovaný v endoplazmatickom retikule a následne transportovaný k bunkovej membráne, alebo defektný CFTR proteín dosiahne bunkovú membránu, ale je nefunkčný a nie je schop-

ný zabezpečiť transport chloridových iónov. Z tohto dôvodu vedú mutácie CFTR proteínu k akumulácii chloridových iónov spolu s molekulami vody vo vnútri epitelových buniek, čím dochádza k nedostatočnej hydratácii extracelulárnych hlienov a sekrétov (3). Rozsah poškodenia pľúc je ovplyvnený ďalšími tzv. „modifikujúcimi“ génmi, ktoré regulujú lokálne pľúcne mechanizmy a procesy zápalovej odpovede. Z týchto génov sa uvažuje hlavne o géne pre manózu viažuci lektín (MBL), α 1-antitrypsín, tumor nekrotizujúci faktor α , glutation-S-transferázu a iné (4).

Podľa závažnosti sa CFTR génové mutácie delia do šiestich tried. Pri tzv. ťažkých mutáciách (I. a II. trieda) nedochádza k tvorbe CFTR alebo dochádza k chybnému otváraní kanála (III. trieda). Pri tzv. ľahkých mutáciách vzniká porucha vodivosti (IV. trieda), alebo sa tvorí CFTR proteín v menšom množstve (V. trieda), alebo má skrátenú životnosť (VI. trieda) (1). Do II. triedy gébovej mutácie CFTR patrí aj najčastejšie sa vyskytujúca mutácia F508 del, ktorú má až 70 % pacientov. Ide o trinukleotidovú deléciu, ktorá v polohe 508 stratila aminokyselinu fenylalanín, z čoho vyplýva názov tejto mutácie (5). Nosičom mutácie v CFTR géne je cca 20 – 25 % populácie. Riziko nosičstva výrazne stúpa, ak sa v rodine už vyskytuje pacient s CF (6). V roku 2022 bolo na Slovensku evidovaných 308 pacientov s CF (7). Klinický obraz CF je dôsledkom dysfunkčného transportu chloridov a aj iných iónov (napr. sodíkových a bikarbonátových iónov), čo vedie k tvorbe hustého a viskózneho sekrétu v pľúcach, pankrease, pečeni, tenkom čreve, v pohlavných orgánoch. Zároveň majú pacienti s CF zvýšený obsah solí v pote (8). Z tohto dôvodu je CF známa aj ako „choroba slaných detí,“ lebo pacienti s týmto ochorením sa viac potia a ich pot obsahuje vysokú koncentráciu chloridov (nad 59 mmol/l; podozrivé hodnoty 30–59 mmol/l). Zvýšená strata solí pri potení môže smerovať k dehyd-

ratácii, metabolickej alkalóze až hypovolemickému šoku (9).

CF je multiorgánové ochorenie, ktoré poškodzuje hlavne pľúca chronickým bronchiálnym zápalom s chronickou infekciou vedúcou k vytvoreniu bronchiektázií a v terminálnom štádiu k respiračnému zlyhaniu s pľúcnou hypertenziou a pravostranným srdcovým zlyhaním. Typickým príznakom CF je dlhotrvajúci produktívny kašeľ a progredujúca ponáhľajúca dýchavičnosť, hyperinflácia pľúc potvrdená RTG snímkami a obštrukcia dýchacích ciest (3). Sekréty v dýchacích cestách obsahujú menšie množstvo tekutín, hlien je viskóznym a väzkým, čo prispieva k porušeniu mukociliárneho klirensu. Dochádza ku kolonizácii ubikvitérnymi baktériami (napr. stafylokoky, pseudomonády), plesňami (napr. aspergily) a vzniku chronického zápalu priedušiek, pľúc a prínosových dutín. Uvoľnené cytokíny z buniek imunitného systému vedú k deštrukcii tkaniva a vzniku rozšírenia priedušiek (bronchiektáze), zlyhaniu dýchania až respiračnej insuficiencii (1). K progresii ochorenia významne prispieva akútna exacerbácia spôsobená najčastejšie respiračnou infekciou. Ide o prudké, skokové zhoršenie zdravotného stavu prejavujúce sa zvýraznením kašľa, zmenou množstva, charakteru a farby spúta, zhoršením alebo výskytom dýchavičnosti (10). Poškodená je taktiež tráviaca sústava. Hustý hlien upcháva vývody acinárných žliazok v pankrease, ktoré tvoria pankreatické enzýmy. V dôsledku tvorby cýst v pankrease vzniká cystická fibróza pankreasu. Prasknutie cysty môže spôsobiť bolestivú a nebezpečnú pankreatitídu. Náhrada funkčného tkaniva pankreasu fibrotickým tkanivom má za následok chýbanie tráviacich enzýmov v čreve, čo vedie k poruche trávenia tukov, cukrov a bielkovín, to spôsobí vznik malabsorpčného syndrómu, typickou známku je steatorrhea. Fibrotický proces v pankrease môže poškodiť aj ostrovčeky tvoriace inzulín, čím vzniká diabetes mellitus 1. typu spojený

s CF (CFRDM). Najčastejším prejavom poškodenia žľožových ciest je cholecystolithiasis. Oveľa viac vzácnejšou poruchou je úplná obštrukcia žľožových ciest so sekundárnou biliárnou cirhózou, ktorá sa vyskytuje v detskom veku. Pre pacientov s CF sú typické objemné zápachajúce stolice, meteorizmus a dysmikróbia (1). Nedostatočné vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch (KADE) spôsobí vznik osteoporózy, poruchu zrážania krvi. V pohlavných orgánoch mutácia CFTR spôsobí nepriechodnosť semenovodov, azoospermiu, čo má za následok mužskú neplodnosť. U žien dochádza k neplodnosti v dôsledku hustého hlienu na krčku maternice. Aj napriek multiorgánovému (až multisystémovému) postihnutiu nie je pri CF zasiahnutý intelekt, a preto nedochádza k oneskorenému duševnému vývoju (11). Prípadné neurologické prejavy sú sekundárne najmä v dôsledku malnutrie a hypovitaminózy.

Od roku 2009 je diagnostika CF na Slovensku súčasťou celoplošného novorodeneckého skríningu a uskutočňuje sa pomocou stanovenia koncentrácie imunoreaktívneho trypsinogénu, následne potného testu a genetického vyšetrenia (1). Základom v terapii CF je štandardná symptomatická liečba klinických prejavov dýchacieho a tráviaceho systému.

V liečbe postihnutej dýchacieho systému sa využívajú lieky, ktoré ovplyvňujú mukociliárny klírens a chronický zápal pľúc. Mukolytická liečba pozostáva z inhalačných a perorálnych liekových foriem. Mukolytika menia biofyzikálne vlastnosti hlienu, niekedy aj zvyšujú mukociliárny klírens a tým zlepšujú priechodnosť dýchacích ciest či naopak zhoršujú kašľový klírens (12). Zo skupiny mukolytik sa využíva acetylcysteín, ambroxol a erdos-teín. Na zlepšenie priechodnosti dýchacích ciest sa na základe medicíny založenej na dôkazoch (*evidence base medicine*) inhalačne používajú liečivá ako 3 – 7 % hypertonický solný roztok (NaCl) a alfadornáza. Ostatné mukoaktívne liečivá (amilorid, manitol) sú individuálne úspešné u určitých pacientov. Alfadornáza v inhalačnej liekovej forme sa aplikuje na zníženie viskozity hlienu. Je to rekombinantná ľudská DNA-áza, ktorá rozkladá uvoľnené dvojité vlákna DNA z jadra baktérií, odumretých buniek z epitelu dýchacích ciest a leukocytov. Tým uľahčuje expek-

toráciu a odstraňovanie spúta (13). Súčasťou štandardnej terapie CF je aj respiračná fyzioterapia, ktorá pomocou rôznych techník, pomôcok (napr. PARI-O-PEP, SIMEOX), cvičením a športom pomáha odstraňovať skvapalnený hlien (1). PARI-O-PEP je fyzioterapeutická pomôcka, ktorá prispieva k zlepšeniu efektivity dýchania, účinne uvoľňuje bronchiálnu sliznicu a pomáha čistiť dýchacie cesty. Liečebná metóda sa zakladá na princípe striedavého výdychového pretlaku, čím dochádza k ľahšiemu dýchaniu, zníženej dýchavičnosti a zvýšenej mobilizácii sekrétu z priedušiek (14). Prístroj SIMEOX slúži na aktiváciu hlienu predovšetkým v dolnej časti pľúc. Hlien je pomocou špeciálneho vibračného signálu, ktorý je generovaný prístrojom, premenený do kvapalnejšej formy, následne je mobilizovaný a odstránený z dýchacích ciest (15).

Pacienti s CF podľa klinického stavu a mikrobiologických nálezov užívajú antibiotickú alebo antimykotickú, alebo antituberkulotickú terapiu. Podľa závažnosti infekcie a typu infekčného patogéna využívajú inhalačné, perorálne či intravenózne liekové formy. V našich podmienkach odporúčajú štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s CF pri inhalačnej ATB terapii aminoglykozidové ATB (tobramycín, amikacín, gentamycín), betalaktámové ATB (aztreonam, ceftazidim), fluorochinolóny (levofloxacin, ciprofloxacin), polymyxíny (kolistín) (1). Súčasťou štandardnej terapie je aj dlhodobá perorálna ATB terapia nízkodávkovými makrolidmi, najmä azitromycínom. Odporúčania pre chronickú protizápalovú terapiu uvádzajú podávanie azitromycínu z makrolidových ATB u všetkých pacientov s CF vo veku ≥ 6 rokov s chronickou infekciou *Pseudomonas aeruginosa*, ďalej sa môže táto terapia zväziť aj u ostatných pacientov s CF, ktorí majú napriek maximálnej konzervatívnej terapii časté exacerbácie (16). Protizápalová terapia zahŕňa aj ibuprofén, ktorý sa však predpisuje iba deťom (17). Randomizovaná štúdia uvádza, že podávanie ibuprofenu u detí vo veku 4 rokov preukázateľne spomaľuje pľúcnu regresiu. Ibuprofén priamo atakuje aktiváciu neutrofilov, inhibuje ich mobilitu a napomáha vylučovaniu z dýchacích ciest (18). Profit ibuprofenu u dospelých s CF nebol preukázaný (19). Inhalačné kortikoidy sa podávajú len

pacientom s CF s astmatickými symptómami. Rutinné podávanie ostatným pacientom sa neodporúča, nakoľko v súčasnosti stále nemáme dostatočné dôkazy potvrdzujúce ich benefit u pacientov s CF s absenciou astmatických príznakov (16).

Najdôležitejším súčasným pokrokom a trendom v liečbe CF je užívanie kauzálnej terapie prostredníctvom modulátorov CFTR, ktoré ovplyvňujú CFTR proteín. Ide o personalizovanú medicínu s predvídateľne lepšími terapeutickými výsledkami v porovnaní s medicínou založenou na dôkazoch. Indikácia modulátorov je závislá od presného typu mutácie v CFTR géne, preto je potrebné realizovať presné genetické vyšetrenie u všetkých pacientov s CF (1). Mutácia F508del je najčastejšie sa vyskytujúca CFTR mutácia u pacientov s CF v Európe, v roku 2019 približne 80,8% osôb s CF malo aspoň jednu F508del mutovanú alelu, pričom približne 40% z nich bolo homozygotov pre F508del mutáciu (tiež známu ako F/F) (20). Keďže CF patrí medzi tzv. zriedkavé choroby, modulátory CFTR patria medzi „orphan drugs“. Modulátory CFTR proteínu sa delia na korektory a potenciátory, pričom korektory (lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor) zvyšujú množstvo CFTR proteínu v bunkovej membráne, kým potenciátory (ivakaftor) zlepšujú jeho funkciu (21). Ivakaftor je dostupný od roku 2012 ako prvé kauzálne liečivo, je účinný u pacientov s CF vo veku od 6 mesiacov, je potenciátorom CFTR proteínu pri mutácii G551D a ďalších mutáciách CFTR III. a IV. triedy (Kalydeco, dávka 2×150 mg). V roku 2015 bol registrovaný ďalší kauzálny liek, ktorý obsahoval kombináciu ivakaftoru a lumakaftoru (IVA/LUM) a je určený pre pacientov s dvomi mutáciami F508del (Orkambi, dávka $2 \times 400/250$ mg) (19). V roku 2020 Európska lieková agentúra (EMA) schválila liek obsahujúci trojkombináciu liečiv ivakaftor, tezakaftor, elexafaktor (IVA/TEZ/ELX) (Kaftrio), ktorý je indikovaný u pacientov homozygotov proteo-európskej mutácie F508del v géne CFTR a heterozygotov s mutáciou F508del/inou mutáciou od veku 6 rokov (22). Títo pacienti netvorí vôbec žiadny CFTR proteín alebo taký, ktorý neodpovedá na súčasnú liečbu modulátormi CFTR. IVA/TEZ/ELX sa užíva v kombinácii s ivakaftorom (IVA), ktorá je indikovaná pacientom vo veku 6 rokov

a starším, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del pre CFTR (23). Elexafaktor a tezafaktor sú korektory CFTR, ktoré sa viažu na rôzne miesta proteínu CFTR a majú aditívny účinok na uľahčenie bunkového spracovania a prenosu F508del-CFTR, čím sa zvýši množstvo funkčného proteínu dopraveného na povrch bunky v porovnaní s ktoroukoľvek molekulou samostatne. Ivakafaktor ako potenciátor uľahčuje zvýšenie transportu chloridov potencionovaním schopnosti otvárať kanál proteínu CFTR na bunkovom povrchu. Odporúčaná dávka sú dve tablety (každá s obsahom ivakafaktoru 75 mg/tezakafaktoru 50 mg/elexakafaktoru 100 mg), ktorá sa užíva ráno a jedna tableta s obsahom 150 mg ivakafaktoru, ktorá sa užíva večer, približne v intervale 12 hodín (22). Táto kombinovaná terapia modulátormi CFTR vedie k významnému zlepšeniu pľúcnych a mimopľúcnych parametrov vrátane pľúcnych funkcií a respiračných symptómov, koncentrácie chloridov v pote, stavu výživy a kvality života (22). Okrem týchto kombinácií modulátorov CFTR sa využíva aj kombinácia tezakafaktoru a ivakafaktoru (liek Symkevi), ktorá je určená pre pacientov homozygotov protoeurópskej mutácie F508del v géne *CFTR* a heterozygotov F508del, tzv. mutácia s reziduálnou funkciou génu (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G a 3849+10kbC→T) od veku 6 rokov (24). Na trh bol uvedený v roku 2018. CFTR modulátory sa užívajú po tučnom jedle a pankreatickej substitúcii.

Cieľom práce je vyhodnotiť prínos a účinnosť novej inovatívnej terapie modulátormi CFTR proteínu u pacientov s CF a zvýšiť povedomie o monitorovanom lieku Kaftrio (IVA/TEZ/ELX) v súvislosti s jeho bezpečnosťou v klinickej praxi.

Metodika práce

Výsledky práce boli získané z dotazníka, ktorý bol vytvorený v spolupráci s MUDr. Evou Bérešovou, PhD., z Centra pre CF dospelých v Banskej Bystrici v decembri 2023. Dotazník vyplnili 26 pacientov s CF s mutáciou F508del, ktorým bola indikovaná terapia CFTR modulátormi. Osemnásť respondentov vyplnilo dotazník v papierovej forme osobne v CF centre v Banskej Bystrici a osem respondentov ho vyplnilo online formou prostredníctvom

Google formulára. Pacienti užívali IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA a kombináciu IVA/LUM. Zber údajov prebiehal od decembra 2023 do februára 2024. Dotazník pozostával z 11 otázok, z čoho 7 bolo uzavretých a 4 otvorené otázky. Medzi základné zisťované údaje patrili pohlavie pacienta, vek, diagnostika ochorenia, komorbidity, analýza štandardnej symptomatickej terapie CF a vyhodnotenie rodičovstva u pacientov s CF, zastúpenie a dĺžka trvania inovatívnej terapie, nežiaduce účinky, absolvovanie rehabilitácie. Účinnosť terapie bola zhodnotená na základe štatisticky vyhodnotených parametrov ako FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), chloridy v pote a zmena hmotnosti pred a po inovatívnej terapii prostredníctvom one-way ANOVA párovým t-testom (GraphPad Prism 8.3.0). Za štatisticky významné boli považované výsledky v prípade $p < 0,05$. Pri spracovávaní údajov pacientok bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov (18/2018 Z. z.).

Výsledky

Charakteristika respondentov

Z 26 respondentov sa dotazníkového prieskumu zúčastnilo 77 % (20) pacientov ženského pohlavia a 23 % (6) pacientov mužského pohlavia, ktorí boli vo veku od 4 rokov do 48 rokov. Dospelí pacienti predstavovali 81 % (21), kým pacientov do 18 rokov bolo 19 % (5). Vekový priemer respondentov bol 27,5 roka (Tab. 1).

Diagnostika cystickej fibrózy

Určenie správnej diagnózy je v každom prípade prioritou. Diagnostika môže prebehnúť v prenatálnom, neonatálnom a postnatálnom období. U 35 % pacientov bola mutácia F508del zdiagnostikovaná do jedného mesiaca života, u 27 % pacientov do jedného roka života a 35 % pacientov malo zistenú diagnózu CF s mutáciou F508del po jednom

roku života. Pacient, ktorý bol označený ako „extrémny prípad“, je muž vo veku 40 rokov, ktorému bola CF diagnostikovaná až v 24 rokoch (Tab. 1).

Rodinná anamnéza výskytu CF

Na otázku, či bola CF v rodine respondentov prítomná už predtým, 69 % (18) pacientov uviedlo, že sa CF vyskytla v rodine prvýkrát. 31 % (8) respondentov potvrdilo rodinný výskyt ochorenia (Tab. 1).

Komorbidity pacientov s CF

Z celkovej počtu 26 respondentov 27 % (7) uviedlo, že okrem CF má diagnostikované aj iné pridružené ochorenia. 19 % (5) respondentov uviedlo CFRDM a 8 % (2) nádorové ochorenia (Tab. 1).

Analýza štandardnej symptomatickej terapie

Okrem inovatívnej farmakoterapie CF pacienti pravidelne užívali aj štandardnú symptomatickú terapiu postihnutia dýchacieho a gastrointestinálneho systému. Lieková anamnéza CF pacientov zahŕňa inhalačnú aj perorálnu terapiu. Všetci pacienti užívali liečivo alfador-náza (Pulmozyme), NaCl roztok, expektoranciá, pankreatické enzýmy a hepatoprotektíva. 19 % pacientov s CFRDM užívalo inzulín. 42 % (11) respondentov uviedlo, že terapia antibiotikami je u nich pravidelná. Najčastejšie indikované antibiotiká boli v inhalačnej liekovej forme, ako tobramycín (Bramitob) (31 %) a kolistimetát sodný (Colobreathe) (31 %). V terapii bolo indikované aj perorálne antibiotikum azitromycín zo skupiny makrolidov u 28 % (7) respondentov. 31 % (8) pacientov uviedlo, že využíva doplnkovú terapiu vitamínmi alebo výživovými doplnkami. Doplnky terapie predstavujú hlavne vitamíny rozpustné v tukoch (D, E, K, A) či minerálne doplnky, ako vápnik, horčík, zinok, železo alebo selén. Doplnková výživa zahŕňa pudinky a nutridrinky. Na udr-

Tab. 1. Charakteristika pacientov s cystickou fibrózou, N = 26

Pohlavie	Priemerný vek	Diagnostika CF, mutácia deltaF508	Výskyt CF v rodine	Výskyt komorbidít
77 % ženy 23 % muži	27,5 roka	do jedného mesiaca života (35 %) do jedného roka života (27 %) po jednom roku života (35 %) 24 rokov (4 %)	po prvýkrát (69 %) opakovaný výskyt (31 %)	CFRDM (19 %) nádorové ochorenia (8 %)

CF – cystická fibróza, CFRDM – diabetes mellitus 1. typu spojený s CF

žanie gastrointestinálneho komfortu pacienti užívajú probiotiká (Tab. 2).

Rehabilitácia

Dôležitou súčasťou terapie je aj rehabilitácia pre správnu funkčnosť dýchacích ciest. Až 73 % respondentov sa rehabilitáciám venuje, z toho 46 % pacientov pravidelne a 27 % pacientov nepravidelne.

Analýza inovatívnej terapie modulátormi CFTR

Z 26 pacientov 92 % (24) respondentov užívalo kombináciu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio) v kombinácii s IVA (Kalydeco) a 8 % (2) pacientov bolo liečených IVA/LUM (Orkambi). Z 24 respondentov liečených kombináciou IVA/TEZ/ELX a IVA 54 % (14) pacientov užívalo túto terapiu 24 mesiacov, 30 % (7) pacientov ju užívalo až 36 mesiacov a 12 % (3) pacientov menej ako 12 mesiacov. Kombináciu IVA/LUM užíval jeden pacient (4 %) 24 mesiacov a jeden pacient (4 %) 36 mesiacov (Tab. 3).

Nežiaduce účinky inovatívnej terapie

Iba 35 % (9) respondentov uvádza nežiaduce účinky, medzi ktoré najčastejšie patrila bolesť brucha a hnačky, bolesť hlavy či výskyt vyrážok (Tab. 3).

Efektívnosť inovatívnej terapie

Parameter FEV₁

Účinnosť inovatívnej terapie bola vyhodnotená prostredníctvom otázok, ktoré sa venovali hlavným parametrom, ktoré sa sledujú a vyhodnocujú počas predpísanej terapie. Týka sa to hodnoty FEV₁ (expiračný objem vzduchu za jednu sekundu), ktorá patrí medzi hlavné ukazovatele funkcie pľúc, zníženej koncentrácie chloridov v pote a zvýšenia telesnej hmotnosti. Z odpovedí respondentov vyplýva, že u všetkých (100 %) respondentov spôsobila inovatívna terapia zvýšenie parametra FEV₁ a tým zlepšila funkciu pľúc. Konkrétne hodnoty FEV₁ uviedlo iba 8 respondentov. Najväčšie zlepšenie nastalo u 2 pacientok, ktorým sa hodnota FEV₁ zvýšila o 23 %. Najmenšie zlepšenie nastalo u muža, ktorému sa hodnota zvýšila z pôvodných 76 % na 79 %. Minimálne FEV₁ pred nasadením terapie bolo 24 %,

maximálne 117 %. Po nasadení inovatívnej terapie sa minimálna hodnota FEV₁ zvýšila na 31 %, maximálna na 124 %. V priemere pred inovatívnou terapiou dosiahli hodnoty FEV₁ 61,25 % ± 30,93, ktoré pri užívaní modulátorov signifikantne vzrástli na 73,25 % ± 28,17 (Tab. 4).

Chloridy v pote

K zníženiu koncentrácie chloridov v pote došlo u 96 % (25) respondentov. Len jedna pacientka (4 %) (26 rokov) uviedla, že po troch rokoch od nastavenia na inovatívnu terapiu zaznamenala zvýšenie chloridov v pote, ale presné hodnoty neuviedla. Terapie sa jej však nezmenila z dôvodu iných pozitívnych zdravotných výsledkov, ktoré prinášajú benefit. Konkrétne hodnoty chloridov uviedlo iba šesť respondentov. Najväčší zaznamenaný pokles chloridov v pote bol až o 71 mmol/l a najmenší pokles chloridov bol len o 39 mmol/l. Priemerné hodnoty chloridov boli u pacientov na úrovni 104,58 ± 20,54 mmol/l pred ino-

vatívnou terapiou a po pravidelnom užívaní modulátorov CFTR sa signifikantne znížili v priemere na 47,66 ± 17,92 mmol/l (Tab. 4). Z toho vyplýva, že priemerne sa chloridy v pote u respondentov znížili o 54,42 %.

Hmotnosť pacientov

Neposledným faktorom je aj hmotnosť pacienta, ktorá po inovatívnej terapii vo väčšine prípadov stúpila, čo taktiež poukazuje na účinnosť a výnimočnosť tejto terapie. U 19 % (5) pacientov sa hmotnosť nezmenila, avšak 81 % (21) respondentov uviedlo zvýšenie hmotnosti. Konkrétny údaj hmotnosti uviedlo iba osem respondentov. Priemerný nárast hmotnosti bol 5,5 kg. Koeficient zvýšenia ich hmotnosti sa pohyboval od + 3 kg až do + 7 kg.

Rodičovstvo

Aj vďaka inovatívnej terapii rapídne stúpol počet tehotných CF pacientok, ktoré pred niekoľkými rokmi nad tehotenstvom ani len nepremýšľali z dôvodu rizík, ktoré toto ob-

Tab. 2. Analýza štandardnej symptomatickej terapie, N = 26

Liečivo	Počet pacientov v (%)
Alfadornáza	100 %
NaCl roztok	100 %
Expektoranciá (acetylcysteín, erdosteín)	100 %
Pankreatické enzýmy	100 %
Hepatoprotektíva (silymarín, kyselina ursodeoxycholová)	100 %
Inzulín	19 %
Pravidelné užívanie ATB tobramycín, azitromycín, kolistimetát sodný (p. o. aj inhalačne)	42 %
ATB inhalačné	31 %
■ tobramycín	31 %
■ kolistimetát sodný	28 %
ATB p. o.	
■ azitromycín	
Vitamíny (D, E, K, A), minerály (vápnik, horčík, železo, selén) a výživové doplnky (nutridrinky)	31 %

Tab. 3. Analýza inovatívnej terapie modulátormi CFTR, N = 26

Dĺžka terapie modulátormi CFTR	Výskyt nežiaducich účinkov
IVA/TEZ/ELX a IVA 36 mesiacov (30 %) 24 mesiacov (54 %) menej ako 12 mesiacov (12 %)	výskyt nežiaducich účinkov (35 %) hnačka, bolesť brucha (19 %) vyrážka (12 %) bolesť hlavy (12 %)
IVA/LUM 24 mesiacov (4 %) 36 mesiacov (4 %)	meteorizmus (8 %) upchatie prínosových dutín (4 %)

Tab. 4. Účinnosť inovatívnej terapie modulátormi CFTR

Parameter	Efektívnosť terapie	Pred inovatívnou terapiou (priemer ± SD)	Po inovatívnej terapii (priemer ± SD)
FEV ₁ (%)	zvýšenie (100 % pacientov)	61,25 ± 30,93 (N = 8)	73,25 ± 28,17** (N = 8)
Chloridy (mmol/l)	zníženie (96 % pacientov)	104,58 ± 20,54 (N = 6)	47,66 ± 17,92*** (N = 6)
Hmotnosť (kg)	zvýšenie (81 % pacientov)	55,13 ± 11,52 (N = 8)	60,75 ± 12,10**** (N = 8)

p – úroveň významnosti stanovená párovým t-testom, ****p < 0,0001, ***p = 0,001, **p < 0,01

dobie prináša ako pre matku, tak pre rodičov a samotných novorodencov. Z 26 pacientov s CF 58% respondentov uviedlo, že ešte nie sú rodičmi, kým 42% respondentov na otázku odpovedalo kladne. Z toho 1 pacientka uviedla, že síce je matkou, ale nie biologickou.

Diskusia

CF je nevyliciteľné ochorenie, ktoré patrí medzi zriedkavé choroby a vyžaduje multidisciplinárnu starostlivosť v špecializovaných centrách, ktoré sú prístrojovo, personálne a priestorovo adekvátne zabezpečené. V roku 2022 bolo na Slovensku evidovaných 308 pacientov s CF (7). Objav a implementácia modulátorov CFTR predstavuje revolúciu v terapii CF, pretože je zameraná na základnú príčinu ochorenia (25).

Štúdia bola zameraná na zistenie efektívnosti inovatívnej terapie modulátormi CFTR u pacientov s F508del mutáciou CFTR proteínu. Výsledky štúdie boli získané od 26 respondentov s CF. Dotazník vyplnilo 77% žien a 23% mužov. Štatistiky dokazujú, že pohlavie pri CF nezohráva z pohľadu incidencie významnú úlohu (7). Priemerný vek respondentov bol 27,5 roka. Ešte v roku 2018 bol priemerný vek pacientov s CF 22,1 roka (1). Vek je dôležitým parametrom pri sledovaní progresie liečby tohto ochorenia. Donedávna bola CF považovaná za pediatrickú diagnózu, dĺžka života pacientov s CF sa však za posledné desaťročia výrazne zvýšila (26). Tento významný fakt potvrdzujú aj výsledky z európskeho registra pre CF, ktoré uvádzajú, že na Slovensku bolo v roku 2022 zaregistrovaných 48% detských a 52% dospelých pacientov s CF (7). Prognóza pacientov sa za posledných 40 rokov výrazne zmenila. Vďaka intenzívnej farmakoterapii (nové mukolytiká, pankreatická substitúcia, ATB, respiračná fyzioterapia, objavenie génu a jeho produktu, korelácia genotyp-fenotyp, novorodenecký skrining, modulátory CFTR) sa medián prežívania zvýšil na 40–50 rokov (1).

Riziko nosičstva mutácie pre CFTR výrazne stúpa v prípade, že sa v rodine už CF vyskytla (6). Z 26 respondentov až 31% potvrdilo predchádzajúci výskyt CF v rodine, najčastejšie boli uvádzaní rodinní príslušníci ako brat, sestra, starí rodičia.

Až 35% respondentov uvádza, že CF bola u nich diagnostikovaná do 1 mesiaca života, čo môže súvisieť aj so skutočnosťou, že na Slovensku sa od roku 2009 uskutočňuje novorodenecký skrining CF (1). V súčasnosti podľa výročnej správy Európskej spoločnosti pre cystickú fibrózu (ECSF) je priemerný vek diagnostiky CF v Slovenskej republike do 5 mesiacov života. Medián veku diagnostiky v celej Európe je 3,6 mesiaca života (7). Z komorbidít sa najčastejšie u respondentov s CF vyskytoval CFRDM (19%), ktorý môže vzniknúť z pokročilého postihnutia pankreasu s následnou deštrukciou Langerhansových ostrovčekov (19). Diabetes mellitus u pacientov s CF sa prejavuje v 2. až 3. dekáde života a postihuje až 40–50% dospelých pacientov s CF (27). Klinicky sa prejavuje zhoršovaním stavu pľúcnych funkcií alebo stavu výživy bez inej detegovanej príčiny. Polyúria a polydipsia patria medzi oneskorené príznaky (19). Pri potvrdení diagnózy CFRDM sa ihneď podáva inzulínoterapia (1).

Terapia CF vychádza z klinických prejavov a patomechanizmu ochorenia. Mukolytická liečba a liečba pankreatickými enzýmami je denná a doživotná (1). Antibiotická terapia je jedným zo základných kameňov liečby CF. Antibiotiká sa používajú na liečbu pľúcnych exacerbácií na podklade akútnych infekcií, na eradikáciu patogénov u inak asymptomatických pacientov s CF a na zníženie bakteriálnej záťaže u chronicky infikovaných pacientov. Antibiotiká možno podávať rôznymi spôsobmi. Spôsoby podania sú intravenózne, intramuskulárne, perorálne alebo inhaláciou (18). Údaje z 39 európskych krajín zaznamenané v európskom registri pre CF za rok 2022 uvádzajú, že infekcia pľúc spôsobená *Pseudomonas aeruginosa* sa vyskytla u 21% detí s CF a 41% dospelých. Infekcia pľúc spôsobená meticilín senzitívnym *Staphylococcus aureus* bola zaznamenaná u 55% detí a 47% dospelých pacientov s CF (28). U pacientov s CF je pre zvýšený celkový telesný klirens, väčší distribučný objem, zvýšenú renálnu elimináciu či kratší biologický polčas eliminácie zmenená farmakokinetika liekov. Tento fakt je potrebné premietnuť do vyšších dávok ATB (1). 31% respondentov užívalo inhalačné ATB tobramycín a 31% respondentov malo indikovaný kolistimetát sodný. 28% respondentov

uviedlo, že užíva aj makrolidové ATB azitromycín, ktorý okrem antimikrobiálneho účinku má aj protizápalový efekt (29).

V terapii CF je dôležitá aj fyzioterapia, dychová rehabilitácia, cvičenia, športové a iné pohybové aktivity. Až 73% respondentov uviedlo, že rehabilitáciám sa venuje. Pravidelne vykonávaná respiračná fyzioterapia zlepšuje kvalitu života pacientov udržiavaním priechodnosti dýchacích ciest. Inhaláciou je kvalitatívne zmenené spútum mobilizované a uvoľnené od steny dýchacích ciest, napr. PEP-maskou, flutterom autogénnou drenážou a aktívnymi dychovými cvikmi (1).

V súčasnosti je pacientom s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu F508del na géne pre CFTR, indikovaná kauzálna terapia modulátormi CFTR. Až 92% respondentov užívalo kombinovanú terapiu modulátormi CFTR IVA/TEZ/ELX a IVA. Väčšina respondentov (50%) užívala terapiu modulátormi 24 mesiacov. Aj keď je táto terapia finančne náročná, v súčasnosti na Slovensku je kombinovaná terapia IVA/TEZ/ELX a IVA plne hrazená podľa platných indikačných obmedzení pre 116 pacientov vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou mutáciou F508del pre CFTR alebo s jednou mutáciou F508del a s druhou mutáciou s minimálnou funkciou a pre 114 pacientov vo veku 6 rokov a starších s aspoň jednou mutáciou F508del pre CFTR (20). Na základe výsledkov účinnosti a bezpečnosti zo štúdie VX18-445-104 sa preukázalo, že IVA/TEZ/ELX a IVA účinkuje najmä prostredníctvom F508del-CFTR a tak bola rozšírená aj indikácia (30). V roku 2021 EMA doplnila indikáciu o liečbu CF u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí majú aspoň jednu mutáciu F508del na géne pre CFTR. Ďalšie dôkazy klinických štúdií podporili použitie IVA/TEZ/ELX a IVA u pacientov vo veku 6 rokov a starších aspoň s jednou mutáciou F508del na zabezpečenie účinnej liečby CF v skorom štádiu ochorenia (31). Podobne kombinovaná liečba IVA a LUM preukázala účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku 12 rokov alebo starších s CF homozygotnou pre mutáciu CFTR F508del v placebom kontrolovaných štúdiách a u pacientov vo veku 6–11 rokov s CF homozygotnou pre F508del-CFTR (32).

Účinnosť inovatívnej terapie bola sledovaná prostredníctvom chloridov v pote, zmeny hmotnosti a FEV_1 , ktorý poukazuje na obštrukciu v dýchacích cestách, ktorá je u pacientov s CF prítomná. Pľúcne funkčné testy sa u pacientov vykonávajú pravidelne, ideálne aspoň 4× za rok (1). Všetci opýtaní respondenti uviedli zvýšenie parametra FEV_1 . Iba 8 respondenti boli ochotní uviesť aj konkrétne percentuálne hodnoty FEV_1 , na ktorých sa hodnota FEV_1 pred nasadením terapie pohybovala, a to v priemere na $61,25\% \pm 30,93$. Bez ohľadu na dĺžku terapie modulátormi CFTR sa hodnota FEV_1 v priemere signifikantne zvýšila na úroveň $73,25\% \pm 28,17$. To svedčí o tom, že pacienti trpia stredne závažným ochorením pľúc. Tento pozitívny efekt terapie dokazujú aj výsledky klinických štúdií VX17-445-102, pri ktorých kombinovaná terapia IVA/TEZ/ELX a IVA viedla u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších s heterozygotnou F508del mutáciou k významnému zlepšeniu hodnoty FEV_1 o 13,8 percentuálnych bodov v porovnaní s placebom v 4. týždni liečby a o 14,3 percentuálnych bodov v porovnaní s placebom v 24. týždni liečby (23). Podobne výsledky klinickej štúdie VX17-445-103 uvádzajú zlepšenie FEV_1 po 4 týždňoch terapie IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA v porovnaní s terapiou TEZ/IVA s priemerným rozdielom 10,0 percentuálnych bodov u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou F508del mutáciou (33).

Ďalším sledovaným parametrom boli chloridy. Normálne hodnoty chloridov v pote sú 10–30 mmol/l, hraničné 30–59 mmol/l. Za patologický nález sa považuje obsah chloridov v pote prevyšujúci 60 mmol/l (19). Na zistenie množstva chloridov v pote a následnú diagnostiku CF sa využíva pilokarpínový test. K poklesu chloridov došlo u 96 % pacientov. Priemerná hodnota chloridov stanovená z hodnôt od šiestich pacientov pred inovatívnou terapiou bola $104,58 \pm 20,54$ mmol/l a počas terapie modulátormi CFTR sa signifikantne znížila na úroveň $47,66 \pm 17,92$ mmol/l. To znamená, že počas terapie došlo k signifikantnému až 54,42 % poklesu chloridov. Túto účinnosť v znížení chloridov v pote potvrdzujú aj výsledky

klinických štúdií VX17-445-102 a VX17-445-103. Výsledky klinickej štúdie VX17-445-102 potvrdzujú zníženie chloridov o 41,8 mmol/l v porovnaní s placebom v 24. týždni liečby (23). Podobne výsledky klinickej štúdie VX17-445-103 uvádzajú pokles chloridov o 45,1 mmol/l v porovnaní so skupinou liečenou TEZ/IVA po 4 týždňoch liečby (33).

Približne u 85 % pacientov s CF sa vvinie klinicky významná pankreatická insuficiencia, ktorá prispieva k slabému prírastku hmotnosti v dôsledku malabsorpcie tuku a bielkovín (34). Zvýšenie hmotnosti uvádza 81 % respondentov, u 19 % pacientov sa hmotnosť nezmenila. Priemerná hmotnosť 8 pacientov, ktorí uviedli konkrétne hodnoty pred inovatívnou terapiou, bola na úrovni $55,13 \pm 11,52$ kg. Indikovaná terapia modulátormi CFTR signifikantne zvýšila hodnotu hmotnosti na úroveň $60,75 \pm 12,10$ kg. Priemerný nárast hmotnosti bol o 5,5 kg. Zlepšenie BMI u pacientov liečených modulátormi CFTR potvrdila aj klinická štúdia VX17-445-102, kde sa BMI v priemere zlepšilo o 1,04 v porovnaní s placebom (23). Klinická štúdia VX17-445-103 uvádza priemerné zvýšenie BMI o $0,6 \text{ kg/m}^2$ v 4. týždni a priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti o 1,6 kg v porovnaní s TEZ/IVA (33).

Nežiaduce účinky inovatívnej terapie potvrdilo 35 % respondentov, ktorí najčastejšie uvádzali hnačku a bolesti brucha, výrazku či bolesť hlavy. Tieto nežiaduce účinky patria medzi veľmi časté nežiaduce účinky lieku Kaftrio (22).

Rozhodnutie stať sa rodičom je veľkým krokom aj pre zdravých jedincov. 42 % našich respondentov tvorili pacienti, ktorí sú rodičmi. Nefunkčnosť chloridového kanála z dôvodu mutácie CFTR spôsobuje nepriechodnosť semenovodov a tým azoospermiu a mužskú neplodnosť (1). Viac ako 95 % mužov je neplodných pre defekty pri transporte spermíí, hoci spermatogenéza nie je ovplyvnená. Takmer polovica všetkých mužov s vrodenu bilaterálnou absenciou *vas deferens* a normálnou funkciou pľúc má dve mutácie génu pre CFTR (35). U žien je častou príčinou infertility hustý cervikálny hlien z dôvodu abnormálnej funkcie CFTR génu (1). Nepravidelný menštruačný cyklus,

ktorého príčinou je slabá nutričná výživa, spôsobuje nepravidelnú ovuláciu. Z tohto dôvodu medzi najčastejšie spôsoby, ako sa pacient s CF môže stať rodičom, patrí oplodnenie *in vitro* (19). Pre budúcich rodičov s CF je nevyhnutné komplexné genetické poradenstvo.

Napriek tomu, že výsledky štúdie sú získané z malého súboru pacientov, môžu byť prínosom pre klinickú prax aj z dôvodu monitorovania lieku Kaftrio (IVA/TEZ/ELX) v súvislosti s jeho bezpečnosťou. Vo všeobecnosti sa zatiaľ môže konštatovať, že liečba IVA/TEZ/ELX v kombinácii s IVA je dobre tolerovaná, s prijateľným profitom nežiaducich účinkov.

Priebežné výsledky bezpečnosti po 2 rokoch liečby IVA/TEZ/ELX preukázali trvalé zlepšenie funkcie pľúc, zníženú frekvenciu pľúcnych exacerbácií a hospitalizáciu z akejkoľvek príčiny, zvýšenie BMI a nižšiu prevalenciu pozitívnych bakteriálnych kultúr. Okrem toho bola miera úmrtí o 72 % nižšia a miera transplantácie pľúc nižšia o 85 % v porovnaní s rokom pred dostupnosťou IVA/TEZ/ELX. Tieto výsledky z doteraz najväčšej kohorty ľudí liečených IVA/TEZ/ELX rozširujú naše chápanie širokých klinických prínosov IVA/TEZ/ELX (36).

Záver

Výsledky štúdie potvrdili účinnosť terapie modulátormi CFTR proteínu u pacientov s CF s mutáciou F508del, zásluhou ktorej sa ochorenie cystická fibróza stáva liečiteľným genetickým a „len“ život ohrozujúcim ochorením. Život pacientov je tak výrazne kvalitnejší. K úspešnosti terapie CF prispieva tiež symptomatická či rehabilitačná terapia. Život pacienta je z najväčšej časti ovplyvnený aj psychickým rozpoložením a podporou od rodiny, ktorá sa o pacienta stará a spríjemňuje mu tak život napriek všetkým okolnostiam.

Podakovanie:

Podakovanie patrí MUDr. Eve Béřešovej, PhD., z centra pre CF pacientov v Banskej Bystrici pri zostavovaní dotazníka a kontaktovaní respondentov s inovatívnou terapiou.

LITERATÚRA

- Kayserová H, et al. Štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s cystickou fibrózou. Ministerstvo zdravotníctva SR. 2021.
- Národné centrum zdravotníckych informácií. Tlačová správa zo dňa 21. novembra 2024: Európsky deň cystickej fibrózy. NCZI 2024. [on-line]. cit. 26-11-2024. Available from: https://www.nczisk.sk/Documents/aktuality/tlacove_spravy/2024/Ts_Europsky_den_cystickej_fibrozy_22112024.pdf.
- Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med.* 2021;4(3):220-232.
- Kayserová H. Cystická fibróza (1. časť). *Via pract.* 2007;4(3):128-132.
- Giertlová M, Šprincová A. Diagnostika cystickej fibrózy so zameraním na molekulárno-genetickú analýzu CFTR génu. *News lab.* 2018;9(2):98-101.
- Vávrová V, et al. Centra CF Motol. Cystická fibróza – príručka pro nemocné, jejich rodiče a přátelé. Personal publishing, 2000.
- Zolin A, Adamoli A, Bakkeheim E, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2022, 2024. [Internet]. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr.
- Elbourn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-2531.
- Dave S, Honney S, Raymond J, et al. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):e41-e44.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-367.
- Janková I. Cystická fibróza. Bakalárska práca. Brno: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta; 2008. 59 s.
- Juřica J. Moderní terapie kašle. *Prakt. Lékařn.* 2013;9(6):219-224.
- Kayserová H. Cystická fibróza (2. časť). *Via pract.* 2007;4(4):189-191.
- Available from: <https://pari-inhalatory.sk/pari-o-pep>.
- Available from: <https://mr-diagnostic.cz/simeox>.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178.
- Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001505.pub2>.
- Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142(6):624-630.
- Fila L. Cystická fibróza dospelých. *Vnitř Lék.* 2017;63(11):834-842.
- Popescu SC. Farmakoekonomický rozbor lieku. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. 2023.
- Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-1672.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Kaftrio. ŠUKL. 2024.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-1819.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Symkevi. ŠUKL. 2023.
- Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. *P T.* 2014;39(7):500-511.
- Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeyer F, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2021;17(1):53-68.
- Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013;12(4):318-331.
- Highlights report ECFSPR. 2022. [on-line]. Available from: www.ecfs.eu/ecfspr.
- Švihovec J, et al. *Farmakologie.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s.; 2018. 1008 s.
- Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and – Residual Function Genotypes. *N Engl J Med.* 2021;385(9):815-825.
- Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522-1532.
- Heroutová M. Fyzioterapia pre dospelých pacientov s diagnózou CF. *CF Plus Motýlik. Košice: Slovenská asociácia cystickej fibrózy.* 2010;3(6):22.
- Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-567.
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1940-1948.
- Ledder O, Haller W, Couper RT, et al. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(12):1954-1962.
- Chillón M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1475-1480.
- Bower JK, Volkova N, Ahluwalia N, et al. Real-world safety and effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: Interim results of a long-term registry-based study. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2023;22(4):730-737.

Farmakologický profil fosfomycinu

Jitka Rychlíčková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

Fosfomycin, antibiotikum objevené v roce 1969, zažívá svou renesanci především v léčbě infekcí způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny. Díky kombinaci svého jedinečného mechanismu účinku, širokého spektra účinnosti, příznivé úrovně rezistence, dobrého tkáňového průniku a nízké incidence nežádoucích účinků představuje unikátní terapeutickou alternativu. Cílem tohoto článku je shrnout základní farmakologické charakteristiky fosfomycinu s důrazem na jeho intravenózní formu.

Klíčová slova: fosfomycin, farmakokinetika, farmakodynamika, PK/PD charakteristiky, bezpečnost, dávkování.

Pharmacological profile of fosfomycin

Fosfomycin, an antibiotic discovered in 1969, is experiencing a renaissance, particularly in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. The combination of its unique mechanism of action, broad spectrum of activity, favourable level of resistance, good tissue penetration and low incidence of adverse events makes it a valuable therapeutic alternative. The aim of this article is to summarize the main pharmacological characteristics of fosfomycin with emphasis on its intravenous form.

Key words: fosfomycin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, PK/PD characteristics, safety, dosage.

Úvod

Fosfomycin je jedním z antibiotik, která s rostoucí prevalencí multirezistentních bakterií zažívají svou renesanci. Fosfomycin je jediným zástupcem skupiny derivátů fosfonové kyseliny a je nositelem unikátních vlastností – od ostatních skupin antibiotik se liší svým mechanismem účinku, který mu propůjčuje účinnost vůči širokému spektru patogenů a také kombinovatelnost/synergický efekt s řadou dalších antibiotik, to vše při přijatelné míře rezistence, výborném bezpečnostním profilu a nízkém interakčním potenciálu.

Základní charakteristika

Fosfomycin je jedním z antibiotik s malou molekulovou hmotností (zde pouze 138 daltonů) (1). Je strukturálním analogem fosfoenolpyruvátu. Kovalentně se váže na thiolovou skupinu cysteinu uridin-difosfát-

-N-acetylglukosamin-enolpyruvát-transferázy (zkracované jako MurA). Tento enzym je zodpovědný za přenos enolpyruvátu na UDP-N-acetylglukosamin za vzniku peptidoglykanu, který tvoří základ pro syntézu bakteriální buněčné stěny (2–5). Fosfomycin tak blokuje syntézu buněčné stěny v dřívější fázi v porovnání s dalšími stěnovými antibiotiky (beta-laktamy, glykopeptidy). Tento unikátní mechanismus účinku je podstatou širokého spektra účinnosti fosfomycinu.

Fosfomycin v terapeutických koncentracích působí baktericidně jak proti gram-pozitivním bakteriím (*Enterococcus spp.* včetně kmenů rezistentních k vankomycinu; *S. aureus*, včetně MRSA, *S. epidermidis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), tak proti řadě gram-negativních patogenů (*Enterobacteriaceae*, včetně *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*,

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 ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(4):145-149

<https://doi.org/10.36290/far.2024.022>

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 12. 2024

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

Shigella spp. a *Proteus mirabilis*). A to včetně ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) a karbapenem-rezistentních kmenů (4, 5). Rozporuplná data se týkají *P. aeruginosa*. Díky absenci MurA je považována za primárně rezistentní k fosfomycinu, nicméně reálně vykazuje střední citlivost. Účinnost fosfomycinu se zde navíc zvyšuje při kombinaci s dalšími antibiotiky (2, 5, 6). *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter spp.* a *Mycobacterium tuberculosis* jsou k fosfomycinu primárně rezistentní (2, 4, 5).

Fosfomycin vykazuje postantibiotický efekt, jehož délka se liší podle konkrétního patogenu a použité dávky (4). Fosfomycin je rovněž schopný penetrovat biofilmy, eradikovat bakterie biofilmu, ale v experimentálních studiích také měnil mikroarchitekturu biofilmu (5). To potenciální přínos fosfomycinu v kontextu infekcí multirezistentními patogeny dále zvyšuje.

V ČR je aktuálně dostupný v perorální formě jako sůl fosfomycin-trometamol a ve formě pro intravenózní podání jako disodná sůl fosfomycinu. Po perorálním podání není fosfomycin stabilní v kyselém prostředí. Právě kombinace s trometamolem, který zvyšuje pH v žaludku, zvyšuje biologickou dostupnost fosfomycinu (3). Navzdory této modifikaci se biologická dostupnost po perorálním podání pohybuje pouze do 50%. Omezená biologická dostupnost současně limituje použití perorálního fosfomycinu u těžkých systémových infekcí (4). Nabízí se ale myšlenka obejít omezené absorpce zvýšením dávky (fosfomycin při absorpci využívá jak saturabilní aktivní přenašeče, tak nesaturabilní transport) (3). Bohužel pro tento koncept prozatím chybí klinická data. Fosfomycin je hydrofilní antibiotikum, prakticky se neváže na plazmatické bílkoviny (< 3%) a není metabolizován (3, 4). Vylučován je téměř výhradně glomerulární filtrací bez zapojení tubulárních procesů. Fosfomycin si v celém dávkovém spektru zachovává farmakokinetiku 1. řádu. Eliminační poločas se u zdravých dobrovolníků i pacientů pohyboval kolem 3 hodin (po parenterálním podání). Nicméně s ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu lze očekávat jeho významné změny v závislosti na glomerulární filtraci (3). Po perorálním podání bude rovněž biologický poločas prodloužen v důsledku

prodloužené absorpce (3). Distribuční objem u zdravých dobrovolníků odpovídal přibližně objemu extracelulární tekutiny (0,3 l/kg, resp. 0,2–0,4 l/kg) (3–5). Fosfomycin charakterizuje excelentní tkáňový průnik, je schopen přestoupit hematoencefalickou bariéru (dosahuje přibližně čtvrtinové resp. poloviční koncentrace v porovnání s plazmou, vyšší hodnoty bylo dosaženo při použití kontinuální infuze), dostupnost v cerebrospinálním moku pak roste u meningitid při rozvolnění tight junctions (5, 7, 8). Klinická data potvrzují účinnost fosfomycinu navzdory předpokladu, že dosažené koncentrace v mozkomíšním moku nemusí být dostatečně vysoké (4, 9, 10). Fosfomycin se také dostává do abscesů, nicméně dostupnost je závislá na permeabilitě stěny a vaskularizaci okolí (5). V anaerobních podmínkách *in vitro* také roste jeho efekt (5, 11).

Klasifikace intravenózního fosfomycinu z hlediska farmakokineticko-farmakodynamických (PK/PD) parametrů není jednoznačná, určitým vodítkem může být fakt, že pro jednotlivé patogeny budou PK/PD cíle rozdílné, dále je možné jejich přizpůsobení dle konkrétního pacienta a charakteru infekce (2–4, 11–15). PK/PD simulace publikované v posledních letech používaly jako cíl čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$), konkrétně > 40–50% resp. > 70% $T > MIC$, ovšem šlo o extrapolaci z PK/PD cílů jiných antibiotik (14–17). Druhým využívaným parametrem pak byl poměr plochy pod křivkou plazmatických koncentrací antibiotika k MIC (AUC/MIC) s cílovou hodnotou odlišnou pro jednotlivé patogeny (14, 15). Situaci stran PK/PD cíle dále jistě komplikuje i neshoda v hranicích citlivosti mezi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (3, 6, 12), kdy je ale zároveň třeba zdůraznit, že vydané hodnoty citlivosti se vztahují pouze k infekcím močového traktu (18, 19). Právě s ohledem na nedostatek dat o vztahu *in vitro* citlivosti a klinické účinnosti intravenózního fosfomycinu použitého v kombinační terapii nevydává EUCAST pokyny k testování citlivosti ani hraniční hodnoty jako přidané hodnoty ke kombinační léčbě zahrnující intravenózní fosfomycin (19). V otázce optimálního, a hlavně klinicky validovaného, PK/PD parametru, potažmo optimálního dávkovacího režimu

intravenózního fosfomycinu je tak nutné dojít ke konsenzu. Už dnes ale v rámci dávkování fosfomycinu může být preferováno častější podání před delšími dávkovacími intervaly, kdy tento postup bude reflektovat časovou závislost antimikrobiálního efektu při zachování podobné expozice (6, 15).

Indikace

Intravenózní fosfomycin jako rezervní antibiotikum by měl být používán pouze u dobře zvolené populace při selhání ostatních alternativ (20). Schválenými indikacemi jsou nozokomiální pneumonie, komplikované infekce močových cest a kůže a měkkých tkání, komplikované intraabdominální infekce, infekce kostí a kloubů, infekční endokarditida, bakteriální meningitida a bakteremie spojená s některou z výše uvedených infekcí (21). Fosfomycin by měl být podáván v kombinaci (15, 22). Důvodů pro kombinační terapii je několik:

- mechanismus účinku fosfomycinu a synergický efekt s karbapenemy (beta-laktamy obecně), vankomycinem či daptomycinem, s lipopeptidy, aminoglykosidy, či fluorochinolony,
- snížení potenciálu rychlého rozvoje rezistence,
- limitovaná účinnost vůči některým populacím bakterií. V kontextu stavů, kdy je fosfomycin zvažován (těžké až život ohrožující infekce), nemusí být jeho spektrum dostatečně široké. V monoterapii vykazuje fosfomycin účinnost pouze vůči infekcím *E. coli* vycházejícím z močového traktu; o účinnosti intravenózního fosfomycinu v monoterapii vůči jiným patogenům nemáme dostatek údajů (19).

Přehled klinických dat o účinnosti fosfomycinu v terapii různých infekcí způsobených multirezistentní *P. aeruginosa* podává Pipitone et al. (23), v terapii infekcí kostí a kloubů a infekcí centrálního nervového systému pak Tsegka et al. (10, 24). Klinická data tříděná po jednotlivých lokalizacích infekcí shrnuje Falagas et al. (5), po jednotlivých patogenech Trinh et al. (4).

Perorální fosfomycin-trometamol je indikovaný v monoterapii pro léčbu nekomplikovaných infekcí močových cest, ev. jako

peroperační profylaxe při transrektální biopsii prostaty (25). Přehled klinických dat k perorálnímu fosfomycinu nabízí např. Michalopoulos et al. (26).

Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil fosfomycinu je velmi dobrý. Problematický je zejména vysoký obsah sodíku v intravenózní formě (320 mg sodíku na 1 g fosfomycinu, tj. při dávce 16–24 g/den jde o přívod 5,1–7,6 g sodíku). Rizikovou populací tak budou především pacienti se srdečním a renálním selháním, plicním edémem nebo jaterní cirhózou, případně pacienti s hypertenzí a preexistující hypernatremií a kriticky nemocní (6, 12). Vysoký obsah sodíku v samotné soli fosfomycinu je také důvodem doporučení pro používání 5% či 10% glukózy jako nosného roztoku infuze, i když ve fyziologickém roztoku má fosfomycin stejnou stabilitu (27). Osmigramová dávka fosfomycinu má být ředěna do 200 ml nosného roztoku, při třech denních dávkách by fyziologický roztok navýšil příjem sodíku přibližně o 2 g. Prodloužené a kontinuální infuze mohou lépe rozložit nálož sodíku v čase, nebo dokonce dosáhnout obdobné expozice fosfomycinu při použití nižší dávky. Redukce denní dávky fosfomycinu povede ke snížení příjmu sodíku. Negativní dopady hypernatremie v podobě prodloužené hospitalizace a pobytu na jednotce intenzivní péče publikovali Kollu et al. (28).

Nejčastějším nežádoucím účinkem intravenózně podávaného fosfomycinu je ale hypokalemie. Předpokládá se, že vlivem fosfomycinu stoupá exkrece draslíku v distálním tubulu (5). Na místě je tedy monitoring kalemie, případná substituce draslíku. I zde se nabízí otázka prodloužení infuze ve smyslu minimalizace negativního účinku na plazmatickou koncentraci draslíku. Účinnost tohoto postupu publikovali Florent et al. V uvedeném souboru pacientů byla hypokalemie zaznamenána u 33% pacientů při použití 30–60minutové infuze, zatímco u žádného pacienta při použití 4hodinové infuze (29).

Z dalších nežádoucích účinků je to pak bolest v místě aplikace, ev. tromboflebitida (29, 30). Tromboflebitida byla asociovaná s použitím kontinuální infuze, v reakci na to byla kontinuální infuze doplněna o souběžnou infuzi Ringer-laktátu (30). Zajímavé je, že

u fosfomycinu nebyl pozorován nefrotoxický potenciál (26).

Incidence nežádoucích účinků spojených s perorálním fosfomycin-trometamolem je rovněž nízká. Typicky jde o nezávažné gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, nauzea, bolesti břicha, dyspepsie) (26).

Dávkování, způsob podání

Doporučené dávkování intravenózního fosfomycinu pro děti starší 12 let (s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) a dospělé je 12–24 g/den rozdělených do 2–3 dílčích dávek. Při poklesu clearance kreatininu ≤ 40 ml/min je doporučena procentuální redukce dávky – při clearance kreatininu v rozmezí 31–40 ml/min je doporučena 30% redukce dávky, která by byla podána v případě normální renální funkce, při clearance kreatininu 21–30 ml/min je to 40% redukce, pro 11–20 ml/min je redukce 60% a při ≤ 10 ml/min má být podáno pouze 20% dávky (tj. 80% redukce). Vždy je ale doporučeno podat první dávku neredukovanou (21, 31).

Doporučená délka infuze je v rozmezí 15–60 minut dle dávky (tj. nejméně 15/30/60 minut pro 2g/4g/8g dávku) (21). Existují ale tendence délku infuze prodloužit, a to za účelem zvýšení účinnosti (především u infekcí způsobených gram-negativními multirezistentními patogeny, hlavně *P. aeruginosa*, jejímž PK/PD cílem se jeví $T > MIC$), ale i zvýšení bezpečnosti (viz výše) (8, 13, 16, 29). Antonello a kol. například navrhuje použití nasycovací dávky 8 g a poté 16–24 g/den v kontinuální infuzi pro terapii systémových infekcí, ihned ale dodávají, že je třeba režim přizpůsobit původci infekce, místě infekce a eliminačním funkcím pacienta (13). Podobné dávkování (nasycovací dávka 2–4 g a dále kontinuální infuze 16–24 g/den navrhuje španělské doporučené postupy pro terapii těžkých infekcí způsobených *P. aeruginosa* (32). Prodloužené a kontinuální podání navrhuje i Gatti et al. pro pacienty na kontinuální dialýze (continuous renal replacement therapy, CRRT) s reziduální funkcí ledvin či vysokou rychlostí průtoku dialyzačního roztoku (33). V případě abscesových ložisek se jeví jako vhodnější dosáhnout vyšší koncentrace než délky efektu; prodloužené a kontinuální infuze tak zde nemusí být optimální (13).

Stabilita fosfomycinu v roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C za ochrany před světlem (21). Z fyzikálně-chemického hlediska je použití prodloužené, resp. kontinuální infuze možné. Otázkou ale zůstává reálný klinický benefit, aktuálně jsou totiž dostupná pouze farmakokinetická data od zdravých dobrovolníků a simulovaná data (8, 16, 30).

V případě perorálního fosfomycinu je u akutní nekomplikované cystitidy jednorázově podána 3g dávka, v případě perioperační profylaxe je podána 3g dávka před a po výkonu. Optimálně je fosfomycin-trometamol podáván nalačno, neboť souběžný příjem stravy snižuje biodostupnost (25).

Použití u specifických populací

Kriticky nemocní

Pro populaci kriticky nemocných jsou typické změny distribučního objemu pro hydrofilní léčiva a variabilní glomerulární filtrace (v celém spektru, včetně akutního renálního selhání a augmentované renální clearance). Farmakokinetika fosfomycinu se v této populaci bude pochopitelně lišit. Popsán byl přibližně dvojnásobný distribuční objem (4, 7, 34). Nabízí se tak použití vyšších až maximálních dávek minimálně v počátku terapie (prvních 24–48 hodin), resp. nasycovací dávky, jak je tomu u jiných hydrofilních a relativně bezpečných antibiotik, s následnou redukcí dle clearance (15, 34).

Oběžní pacienti

Dřívejší studie ukazují, že u oběžních pacientů je dosaženo jak nižší maximální koncentrace, tak nižší plochy pod křivkou reflektující vyšší distribuční objem i clearance. Ač je tedy fosfomycin hydrofilní léčivo, nabízí se použití vyššího dávkování minimálně v úvodu terapie k vysycení distribučního objemu podobně jako u kriticky nemocných (4). Dle populačního farmakokinetického modelu porovnávajícího oběžní a neoběžní pacienty neposkytovalo ani dávkování 8 g po 8 hodinách i. v. dostatečné koncentrace v čase (PK/PD cíl $T > MIC$), ani AUC (PK/PD cíl AUC/MIC) pro patogeny s hraniční citlivostí, pro dobře citlivé bakterie s $MIC \leq 16$ mg/l uvedené intermitentní dávkování dostáčovalo pro dosažení stanovených

PK/PD cílů u pacientů s clearance kreatininu ≤ 130 ml/min (14).

Novorozenci

Výhodou fosfomycinu je, že i v populaci novorozenců je jeho podání *on-label*, na rozdíl od řady novějších antibiotik (35). I tak je ale k dispozici omezené množství prací popisujících podání fosfomycinu novorozencům (9). Jeden z největších souborů (43 pacientů) nabízí Taylor et al. V kontextu novorozenců je nepochybně rizikový obsah sodíku v intravenózní formě, nicméně v uvedeném souboru nebyla významná toxicita zaznamenána (36). U novorozenců byl pozorován delší poločas fosfomycinu v porovnání s dospělými přičítaný především nevyzrálosti renálních funkcí a také většímu distribučnímu objemu (35). Držitel registrace doporučuje u novorozenců mladších 40 týdnů (součet gestačního a postnatálního věku) dávku 100 mg/kg/den rozdělenou do dvou dávek, pro novorozence ve věku 40–44 týdnů pak 200 mg/kg/den rozdělených do třech dílčích dávek (21). Při úpravě takto malých dávek je třeba započítávat významný vytěšňovací koeficient fosfomycinu.

Děti

Podobně jako u novorozenců je zde použít fosfomycinu *on-label* postupem. Souhrn údajů o přípravku uvádí dávku 200–300 mg/kg/den rozdělenou do třech dílčích dávek pro kojence (do 12 měsíců věku, 10 kg), resp. 200–400 mg/kg/den ve 3–4 dílčích dávkách pro děti do 12 let věku (40 kg) (21). Současně ale neuvádí žádné doporučení k úpravě dávky při snížení renálních funkcí (6, 21). Farmakokinetika fosfomycinu se u dětí významně neliší od dospělých, proto lze očekávat podobný přístup k redukci dávek při renální insuficienci (6). Traunmüller et al. doporučují na základě analýzy dosavadních farmakokinetických dat a odhadu dosažení PK/PD cíle (v tomto případě $T > MIC$) přehodnocení dávkovacích režimů pro děti prakticky všech věkových kategorií. Současné režimy nemusí zajistit dostatečné koncentrace pro

patogeny s $MIC \geq 32$ mg/l (17). Nicméně je třeba brát v úvahu, že jde o simulaci, která navíc stojí na nejednoznačně akceptovaném a extrapolovaném PK/PD cíli. Souhrn klinických zkušeností s použitím p. o. i. v. fosfomycinu u dětí nabízí např. Tran (6).

Těhotné

Fosfomycin přestupuje placentární bariéru. Klinická data k použití fosfomycinu v těhotenství ale chybí (21). Fosfomycin-trometamol byl u těhotných dobře tolerován (37).

Kojící

Fosfomycin v malém množství přestupuje do mateřského mléka, ale díky vazbě s vápenatými ionty se nepředpokládá, že by se dobře vstřebával v gastrointestinálním traktu dítěte. Strava a kyselé prostředí rovněž absorpci limitují (38). Nicméně opatrnost je na místě, především u intravenózní formy produkující vyšší plazmatické koncentrace.

Metody náhradní funkce ledvin

Fosfomycin má velmi malou molekulu, minimální vazbu na plazmatické bílkoviny a poměrně malý distribuční objem, což dává naději na dobrou dialyzovatelnost. Předpoklad potvrzují již data publikovaná před 40 lety. Clearance tehdejších intermitentních eliminačních metod se pohybovala kolem 60 ml/min (39–41). Novějších dat reflektujících modernější dialyzační techniky je omezené množství, nicméně ukazují vyšší účinnost v odstraňování fosfomycinu (75 ml/min, 116 ml/min, 159,9 ml/min, 213,7 ml/min, resp. 169,1 ml/min) (41). Doporučení výrobce je tedy doplnit dávku 2 g fosfomycinu i. v. po každé dialýze, nabízí se ale myšlenka vyšší dosyčovací dávky (21, 31, 41, 42). V případě CRRT se dávka fosfomycinu neliší od dávkování pro pacienty s normální funkcí ledvin (21, 31, 33). Pozorován byl prodloužený biologický poločas a s tím související vyšší expozice v porovnání s kriticky nemocnými bez CRRT (43). U pacientů s reziduální renální funkcí či při použití vyšší rychlosti průtoku dialyzačního

roztoku se nabízí použití prodloužené či kontinuální infuze (33).

V případech perorální lékové formy se podání u dialyzovaných pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min nedoporučuje (25, 31).

Augmentovaná renální clearance

S ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu lze augmentovanou renální clearance (kreatininová clearance ≥ 130 ml/min) považovat za rizikovou z hlediska selhání terapie. Simulace potvrzující tento předpoklad především u hraničně citlivých patogenů publikovali Busse a kol. Ani při dávce 8 g po 8 hodinách formou 30minutové infuze nelze očekávat dosažení stanovených PK/PD cílů (14).

Lékové interakce

S ohledem na farmakokinetiku fosfomycinu jsou klinicky významné lékové interakce nepravděpodobné. Nabízí se pouze farmakodynamická interakce s dalšími léčivými složkami, ev. s digoxinem (5). Popisována je nezávažná léková interakce metoklopramidu a perorálního fosfomycinu vedoucí k redukci plazmatických a močových koncentrací fosfomycinu pravděpodobně v důsledku snížené absorpce při rychlejší motilitě gastrointestinálního traktu (26).

Závěr

Fosfomycin je baktericidní antibiotikum s širokým spektrem účinnosti, včetně ESBL produkujících kmenů, nízkou mírou zkřížené rezistence, dobrou tkáňovou distribucí a synergickým efektem s řadou antibiotik. Intravenózní fosfomycin je charakterizován nízkou incidencí nežádoucích účinků, z nichž nejčastější je hypokálmie. Pro ověření účinnosti, bezpečnosti a nastavení správné strategie dávkování jsou ale třeba kvalitní data z klinických studií, protože současná data vycházejí především z malých kohort a na nich vystavených simulací. Optimalizaci jeho použití v kontextu prevence rozvoje rezistence napomůže také shoda na hraničních citlivosti a definice PK/PD parametrů.

LITERATURA

1. PubChem. Fosfomycin [Internet]. [citován 29. srpen 2024]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446987>.
2. Cao Y, Peng Q, Li S, et al. The intriguing biology and che-

- mistry of fosfomycin: the only marketed phosphonate antibiotic. *RSC Adv.* 2019;9(72):42204–42218.
3. Dijkmans AC, Ortiz Zacarías NV, Burggraaf J, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Anti-*

- biotics (Basel). 2017;6(4):24.
4. Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral Fosfomycin for the Treatment of Multidrug Resistant Bacterial Infections: The Rise of the Epoxide. *Pharmacotherapy: The Journal*

- of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2019;39(11):1077-1094.
5. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321-347.
 6. Tran MT. New ways of using old antibiotics in pediatrics: Focus on fosfomicin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;43(7):705-712.
 7. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, et al. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;53(5):848-852.
 8. König C, Martens-Lobenhoffer J, Czorlich P, et al. Cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin in patients with ventriculitis: an observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22:29.
 9. Lenzi A, Sacconi B, Di Gregorio M, et al. Fosfomicin-Containing Regimens for the Treatment of Central Nervous System Infections in a Neonatal Intensive Care Unit: A Case Series Study. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(7):667.
 10. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomicin for the treatment of patients with central nervous system infections: evaluation of the published evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(7):657-668.
 11. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009;34(6):506-515.
 12. Candel FJ, David MM, López JB. New perspectives for reassessing fosfomicin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 1):1-7.
 13. Antonello RM, Di Bella S, Maraolo AE, et al. Fosfomicin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1117-1126.
 14. Busse D, Simon P, Petroff D, et al. High-Dosage Fosfomicin Results in Adequate Plasma and Target-Site Exposure in Morbidly Obese and Nonobese Nonhyperfiltration Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(6):e02302-21.
 15. Rodríguez-Gascón A, Canut-Blasco A. Deciphering pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomicin. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(Suppl 1):19-24.
 16. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, et al. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016;50:23-29.
 17. Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, et al. A Reappraisal of Current Dosing Strategies for Intravenous Fosfomicin in Children and Neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(8):493-503.
 18. CLSI. MIC Breakpoint Table [Internet]. cit. 15-12-2024. Available from: https://clsi.org/media/wxwfvzvpd/part_b_clsi_vs_fda-breakpoints.xlsx.
 19. EUCAST. EUCAST guidance on use of fosfomicin i.v. breakpoints [on-line]. cit. 15-12-2024. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Use_of_fosfomicin_iv_breakpoints_General_advice_20240528.pdf.
 20. WHO. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book [Internet]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
 21. SÚKL. Fomicyt [on-line]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11675>.
 22. van de Beek D, Cabellos C, Dzpova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 3:S37-62.
 23. Pipitone G, Di Bella S, Maraolo AE, et al. Intravenous Fosfomicin for Systemic Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(12):1653.
 24. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, et al. Intravenous fosfomicin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(1):33-43.
 25. SÚKL. Urifos [Internet]. cit. 29-08-2024. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/13159>.
 26. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis.* 2011;15(11):e732-739.
 27. Merative Micromedex® [Internet]. cit. 20-07-2023. Micromedex® Drug Interactions Results. Available from: <http://micromedex.fnusa.cz/micromedex2/librarian/PFDDefault/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
 28. Kollu K, Bas A, Gok F, et al. Effect of fosfomicin-induced hypernatremia on patients' hospital stay length and survival. *Ir J Med Sci.* 2024;193(5):2453-2459. doi: 10.1007/s11845-024-03718.
 29. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, et al. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2011;37(1):82-83.
 30. Al Jalali V, Matzneller P, Wulkersdorfer B, et al. Clinical Pharmacokinetics of Fosfomicin after Continuous Infusion Compared with Intermittent Infusion: a Randomized Crossover Study in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;65(1):e01375-20.
 31. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 5th ed. CRC Press; 2019 [citován 3. leden 2023]. Available from: https://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/The_Renal_Drug_Handbook_The_Ultimate.pdf.
 32. Mensa J, Barberán J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(1):78-100.
 33. Gatti M, Pea F. Antimicrobial Dose Reduction in Continuous Renal Replacement Therapy: Myth or Real Need? A Practical Approach for Guiding Dose Optimization of Novel Antibiotics. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(10):1271-1289.
 34. Parker S, Lipman J, Koulenti D, et al. What is the relevance of fosfomicin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2013;42(4):289-293.
 35. Baltogianni M, Dermitzaki N, Kosmeri C, et al. Reintroduction of Legacy Antibiotics in Neonatal Sepsis: The Special Role of Fosfomicin and Colistin. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(4):333.
 36. Taylor CG, Mascarós E, Román J, et al. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomicin. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:310-314.
 37. Keating GM. Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951-1966.
 38. Lebedevs T. Fosfomicin and breastfeeding. *Aust Prescr.* 2020;43(4):113.
 39. Bouchet JL, Quentin C, Albin H, et al. Pharmacokinetics of fosfomicin in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol.* 1985;23(5):218-221.
 40. Dalet F, Bade G, Roda M. Pharmacokinetics of fosfomicin during hemodialysis. *Chemotherapy.* 1977;23 Suppl 1:2106.
 41. Schmidt JJ, Bode-Böger SM, Wilhelm M, et al. Pharmacokinetics and total removal of fosfomicin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(9):2673-2674.
 42. Gerecke LKV, Schmidt JJ, Hafer C, et al. Fosfomicin single- and multiple-dose pharmacokinetics in patients undergoing prolonged intermittent renal replacement therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(1):169-173.
 43. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):367-371.

Komplexná terapia bolesti u detských pacientov s popáleninami: kombinácia farmakologických a nefarmakologických prístupov

Júlia Bartková^{1,2}, Ema Knezovičová², Katarína Kentošová³, Anička Příbojová², Barbora Karolová²

¹Klinika popálenín a plastickej chirurgie, Fakultní nemocnice, Brno

²Lekárska fakulta Masarykovej univerzity, Brno

³Univerzita v Aberdeen, Fakulta medicíny a stomatológie, Foresterhill, Aberdeen, Škótsko

Terapia bolesti u detských pacientov s popáleninami si vyžaduje komplexný prístup, ktorý zahŕňa farmakologické aj nefarmakologické metódy. Tento článok poskytuje prehľad špecifických farmakologických liekov používaných pri liečbe bolesti sporej s popáleninami, s dôrazom na ich dávkovanie a bezpečnostné profily. Kľúčovú úlohu pri efektívnom zvládaní bolesti zohrávajú opioidné analgetiká, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a paracetamol. Zároveň je zdôraznená dôležitosť nefarmakologických metód, ako sú virtuálna realita, hudobná terapia, aromaterapia a distračné techniky, ktoré prispievajú k zlepšeniu celkového výsledku liečby. Článok vyzdvihuje význam kombinácie farmakologických a nefarmakologických prístupov na dosiahnutie lepšieho zvládania bolesti, zníženie potreby vysokých dávok liekov a minimalizáciu rizika vedľajších účinkov.

Kľúčové slová: manažment bolesti, detské popáleniny, opioidné analgetiká, nefarmakologické metódy, terapia virtuálnou realitou.

Comprehensive pain management in pediatric burn patients: combining pharmacological and non-pharmacological approaches

Pain management in pediatric burn patients requires a comprehensive approach that incorporates both pharmacological and non-pharmacological methods. This article provides an overview of specific pharmacological medications used in the treatment of burn-related pain, with a focus on their dosages and safety profiles. Opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and paracetamol play a key role in effective pain control. Additionally, the importance of non-pharmacological methods, such as virtual reality, music therapy, aromatherapy, and distraction techniques, is emphasized for improving overall treatment outcomes. The article highlights the significance of combining pharmacological and non-pharmacological approaches to achieve better pain management, reduce the need for high drug doses, and minimize the risk of side effects.

Key words: pain management, pediatric burns, opioids, analgesics, non-pharmacological methods.

Úvod

Popáleninový úraz postihuje deti častejšie ako dospelú populáciu (1). Ide o jedno z najviac bolestivých poranení a následná starostlivosť a pravidelné prevazy stav ešte viac komplikujú. Medzi špecifiká popálenín v pediatrii patrí najmä vek pacienta, stupeň psychomotorické-

ho vývoja a posúdenie vnímania bolesti (2).

V prípade rozsiahlych termálnych poškodení u detí vidíme dôsledky nielen lokálne, ale najmä systémové. Do 24 hodín sa plne rozvinie stav hypovolémie, hypermetabolizmu a elektrolytovej dysbalancie s narušenou funkciou obličiek a pečene. Dochádza k poškodeniu

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(4):150-155

<https://doi.org/10.36290/far.2024.023>

Článok prijat redakci: 30. 10. 2024

Článok prijat k tisku: 28. 12. 2024

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH

jul.bartkova@gmail.com

mikrocirkulácie, zvýšeniu koncentrácie stresových hormónov a dysregulácii imunitnej odpovede (3, 4). Zmieňované faktory zásadne menia farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv vrátane opioidov. Vplyvom popálenia dochádza k zmenám v receptoroch a molekulách, ktoré figurujú v ich signálnych kaskádach, preto klinická odpoveď na liečbu môže byť odlišná v porovnaní s iným druhom poranenia (5). Správna liečba bolesti u pediatrických pacientov je náročná z viacerých dôvodov. Do veľkej miery k tomu prispieva psychologická zložka, ktorá je spôsobená samotným traumatizujúcim zážitkom a výsledným vzhľadom poškodenia (6, 7, 8, 9). Nedostatočný manažment bolesti u detí okrem pomalého postupu liečenia a reepitelizácie rany zvyšuje riziko vzniku chronických bolestí a posttraumatickej stresovej poruchy, čo negatívne ovplyvní následný psychomotorický vývoj mladého človeka (10). Z výsledkov viacerých štúdií ale vyplýva, že základom správnej liečby bolesti je multimodálny prístup, ktorý u pediatrických pacientov nezahŕňa len farmakologické a nefarmakologické metódy, ale aj vhodné psychologické intervencie (2).

Prehľad farmakologických metód

Morfín

Morfín sa používa na tlmenie bolesti u detí rôzneho veku, pričom dávkovanie sa prispôsobuje podľa veku a stavu pacienta. Novorodencom a deťom do 6 mesiacov veku sa podáva intravenózne (IV) buď ako bolus, alebo ako kontinuálna infúzia s dávkami rôznymi pre ventilovaných a neventilovaných pacientov. Deti od 6 do 12 mesiacov dostávajú subkutánne alebo intramuskulárne dávky 0,2 mg/kg, zatiaľ čo u detí od 1 do 15 rokov sa dávky pohybujú od 2 do 10 mg podľa vekovej skupiny. Podávanie morfiínu je kontraindikované pri prítomnosti určitých zdravotných stavov, ako je precitlivosť na liečivú látku, poškodenie pľúc a zvýšený intrakraniálny tlak (11). Morfín má nízku lipidovú rozpustnosť, čo vedie k pomalému prenikaniu do mozgu a oneskorenému nástupu účinku. Maximálny analgetický efekt sa dosahuje 10 – 20 minút po IV podaní. Pri kontinuálnej infúzii by mali byť mladšie deti monitorované v prostredí s vyššou intenzitou starostlivosti. U detí od

5 rokov môže byť použitá pacientom kontrolovaná analgésia (PCA – patient controlled analgesia), ktorá umožňuje detskému pacientovi samostatne regulovať dávky morfiínu. Ak dieťa nevie stlačiť tlačidlo, využíva sa sestrou kontrolovaná analgésia (NCA – nurse controlled analgesia) (12). V štúdiu sa ukázalo, že intravenózne (IV) morfín výrazne znižuje bolesť u pacientov s popáleninami a taktiež zmierňuje ich úzkosť po jednej hodine od podania (13, 14, 15, 16).

Fentanyl

Fentanyl je syntetické silné opioidné analgetikum s účinnosťou až 100-krát vyššou ako morfín. Má rýchly nástup účinku (1 – 2 minúty) a trvanie analgésie približne 60 minút. Medzi možné vedľajšie účinky patria hypotenzia, bradykardia, apnoe, spazmus hrudnej steny, svalová rigidita a respiračná depresia (17). Pri manažmente bolesti spojennej s popálením sa pri urgentných ošetrovaniach podáva intranazálne (INF), v liečbe akútnej bolesti intravenózne a pri chronických bolestiach či paliatívnej starostlivosti sa s výhodou pristupuje k transbukálnemu alebo transdermálnemu podaniu (18). INF sa môže použiť aj ako súčasť analgosedácie pri debridemente, keď sa snažíme predísť celkovej anestézii. V štúdiu ale fentanyl dosiahol nižšiu účinnosť v porovnaní s ketamínom (19). Fentanyl sa používa aj pri PCA, kde sa kontinuálne podávajú infúzie vrátane bolusových dávok, časť liečby si môže pacient, ak ide o staršie dieťa, podávať sám. V takejto aplikácii sa používa 0,2 µg/kg do 100 ml fyziologického roztoku. Lock-out periódy, teda minimálny čas medzi jednotlivými dávkami v PCA, sú pri fentanyli 5 – 15 minút. Nemal by sa používať u pacientov s rizikom respiračnej depresie a zablokovaním dýchacích ciest, ktoré môžu byť následkom inhalačného poranenia (20).

Alfentanil

Alfentanil je syntetické krátkodobo pôsobiace opioidné analgetikum, klasifikované ako derivát fentanylu. Vrcholový účinok dosahuje v priebehu jednej minúty. Pre krátkotrvajúci účinok je alfentanil obvykle preferovaný pri kratších intervenciách alebo v situáciách vyžadujúcich rýchle zmeny úrovne vedomia (21). V prípade výmeny popáleninových obväzov môže byť potrebná silná analgésia na krátky

čas, pričom štúdie ukázali, že alfentanil môže byť použitý na tento účel ako cieľovo kontrolovaná infúzia alebo ako PCA (22).

Remifentanil

Remifentanil je ultrakrátko pôsobiaci syntetický opioid, ktorý pôsobí ako čistý agonista na m₁ receptory. Remifentanil sa v štúdiách u popálených detí používa ako súčasť analgosedácie s propofolom pri opakovanom ošetrovaní postihnutého miesta. V porovnaní s kombináciou propofol a ketamín zabezpečil remifentanil v uvedenej kombinácii rýchlejšie zotavenie z analgosedácie (23).

Sufentanil

Sufentanil je najúčinnnejším derivátom fentanylu. Je 5 – 10-krát účinnejší ako fentanyl a v pediatrii sa používa na jednotkách intenzívnej starostlivosti, pri bolestivých záškrokoch alebo pri veľkých operáciách, pretože vytvára stabilné hemodynamické prostredie. Je vysoko rozpustný v lipidoch, takže pri intravenóznom podaní má rýchly nástup účinku. Sufentanil má vysokú afinitu k plazmatickým bielkovinám – približne 90 % sa viaže na plazmatické bielkoviny a má polčas rozpadu asi 2,5 hodiny (24). Observačná štúdia Nielsona et al. potvrdila, že intranazálny sufentanil sa bežne používa v ambulantnej starostlivosti u detí s popáleninami, ktoré si vyžadovali časté výmeny obväzov. Uvedli, že intranazálny sufentanil poskytuje dostatočný analgetický účinok počas 93 % bolestivých procedúr (25).

Oxykodón

Oxykodón je opioid často používaný na manažment akútnej bolesti u detí. Má dvojnásobnú perorálnu biologickú dostupnosť oproti morfiínu a je dobre tolerovaný deťmi rôznych vekových skupín, pričom jeho rýchly nástup účinku (5 minút) a relatívny nedostatok aktívnych metabolitov ponúkajú výhody pri akútnom použití (26). Vo viacerých štúdiách sa v manažmente popálenín u detí používa ako premedikácia pred zákrokmi (27, 28).

Tramadol

Tramadol by sa nemal používať u detí mladších ako 1 rok. U detí vo veku od 1 do 12 rokov je odporúčaná dávka 1 – 2 mg na kilogram telesnej hmotnosti pri jednorazovom

podaní. Liečba tramadolom by mala byť čo najkratšia. Ak je potrebné dlhodobé používanie, vyžaduje sa pravidelné prehodnocovanie nevyhnutnosti ďalšej liečby. Tramadol sa neodporúča pre deti s narušenou respiračnou funkciou, ako sú deti s neuromuskulárnymi ochoreniami, závažnými kardiovaskulárnymi alebo respiračnými problémami, alebo pre deti s infekciami horných dýchacích ciest, pľúcnyimi infekciami, mnohonásobnými úrazmi alebo po rozsiahlych chirurgických výkonoch. Tieto faktory môžu zvyšovať riziko toxicity opioidov. Farmakokinetika tramadolu u detí vo veku od 1 do 16 rokov je podobná ako u dospelých, avšak s väčšou variabilitou u detí mladších ako 8 rokov (29).

Piritramid

Piritramid je opioidný liek s analgetickým účinkom. Pôsobí na receptory v mieche a mozgu, čím zvyšuje prah vnímania bolesti a umožňuje úľavu. Jeho účinok sa dostavuje rýchlo – pri intravenóznom podaní už o 1 – 2 minúty, pri intramuskulárnom alebo subkutánnom podaní o 15 – 20 minút a trvá približne 4 – 6 hodín. Novorodenci majú väčší objem distribúcie a nižší klírens než staršie deti. Preto môže byť potrebné upraviť dávkovanie piritramidu podľa veku dieťaťa (30).

Nalbufín

Pre deti s bolesťami sa odporúča podávať **nalbufín-hydrochlorid** v dávkach od 0,1 do 0,2 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Jeho intramuskulárne a subkutánne aplikácie môžu byť bolestivé, preto sa u detí neodporúčajú. Dávkovanie sa môže podľa potreby opakovať každé 3 až 6 hodín, pričom maximálna jednorazová dávka nesmie presiahnuť 0,2 mg na kilogram telesnej hmotnosti. U detí starších ako jeden a pol roka sa účinok lieku dostaví do 2 až 3 minút po intravenóznom podaní a do 20 až 30 minút pri intramuskulárnej alebo subkutánnej injekcii. Účinok trvá približne 3 až 4 hodiny (31).

Paracetamol (acetaminofén)

Acetaminofén (N-acetyl-p-aminofenol), známy ako **paracetamol**, sa používa v oblasti medicíny už viac ako 120 rokov (32). De Jong et al. uvádzajú, že u detí, ktorým bol paracetamol podaný krátko po popálení a pokračovali v tej-

to liečbe, sa zaznamenal rýchlejší ústup bolesti ako u detí, ktoré nedostali paracetamol na začiatku liečby (33). U detí s celkovou plochou popálenín menej ako 3 % povrchu tela, ktoré sú liečené ambulantne, môže paracetamol poskytnúť dostatočnú úľavu od bolesti a znížiť používanie opioidných liekov (34). Pri podávaní s opioidmi má silný analgetický účinok, pretože pracujú synergicky. Potenciálna toxicita paracetamolu môže viesť k fulminantnej pečenej nekróze a zlyhaniu. Malé deti sú menej náchylné na paracetamolom vyvolanú hepatotoxicitu, pretože ich metabolizmus produkuje menej hepatotoxický metabolit N-acetyl-p-benzochinón imin (NAPQI). A to preto, že u malých detí prevažuje sulfácia nad glukuronidáciou (35). Možným vedľajším účinkom paracetamolu pri rektálnom použití je anorektálny erytém (34).

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID pôsobia na signálnu dráhu prostaglandínu ako inhibitory COX v periférii, čím znižujú produkciu prostaglandínov (36). Perorálne formulácie predstavujú užitočne analgetikum pre pacientov, ktorí sú liečení v ambulantnom prostredí (37). NSAID sa môžu používať v kombinácii s opioidmi a ich účinok je synergický (38). Shahi et al. vo svojej štúdií uvádzajú, že NSAID boli najbežnejšou farmakologickou terapiou používanou na liečbu bolesti u detí s popáleninami. Až 68 % detských pacientov s popáleninami s celkovou plochou menšou ako 3 % povrchu tela dostávalo túto liečbu (37). Treba poznamenať, že využitie kyseliny acetylsalicylovej nie je vhodné u detí (najmä u dojčiat s prebiehajúcou vírusovou infekciou) a adolescentov pre asociáciu s vysokým Reyovho syndrómu (39, 40).

Ketamín

Ketamín je antagonistu N-metyl-D-aspartátu (NMDA), ktorý sa používa v procedurálnej sedácii viac ako 50 rokov a pri liečbe popálenín viac ako 40 rokov (41). Ketamín je lipofilný a ľahko prechádza hematoencefalickou bariérou, takže má rýchly nástup účinku (IV formulácia do jednej minúty). Jeho účinok vrcholí v priebehu 5 – 10 minút a pacienti sa vo všeobecnosti úplne zotavia do 60 – 120 minút (42). IV podanie poskytuje takmer

100 % biologickú dostupnosť, IM použitie má za následok 93 % biologickú dostupnosť, zatiaľ čo perorálny ketamín má výrazne nižšiu biologickú dostupnosť 16 – 29% (43). Hansen et al. vykonali prieskum o sedácii a analgézii počas prevázov u detí s popáleninami v 121 popáleninových centrách v USA. Ketamín bol druhým najčastejšie používaným liekom na sedáciu; bol podaný u 87 % pacientov, ktorí podstupovali výmenu obväzu (44).

Midazolam

Midazolam je potentný benzodiazepín s rýchlym nástupom pôsobenia a je to najbežnejšie používaný liek na procedurálnu a kontinuálnu sedáciu. U detí s popáleninami sa zvyčajne používa v spojení s analgetickými liekmi alebo narkotikami, pretože nemá analgetické vlastnosti. Midazolam môže rýchlo prekročiť hematoencefalickú bariéru pri fyziologickom pH, kde spôsobuje nervovú inhibíciu, a to zvýšením účinkov endogénneho neurotransmitera GABA na receptory GABA_A (45). Randomizovaná kontrolovaná štúdia skúmala 60 detí vo veku 1 – 5 rokov a ukázalo sa, že kombinácia perorálneho midazolamu (0,5 mg/kg) a ketamínu (5 mg/kg) poskytla lepšiu analgéziu ako perorálny midazolam (0,5 mg/kg), kodeín (1 mg/kg) a acetaminofén (10 mg/kg). Ďalšia štúdia zistila, že midazolam a ketamín dosiahli optimálnu analgéziu a anestéziu u detí, ktoré podstupovali bolestivé úkony, napr. preväzy (Tab. 1) (46).

Prehľad nefarmakologických metód

Virtuálna realita

Virtuálna realita (VR) funguje na základe distrakčnej teórie a je dokázané, že pohlcujúce zážitky VR dokážu odvrátiť pozornosť pacienta od bolestivých procedúr a tak zabezpečiť nižšiu intenzitu vnímanej bolesti. Z toho dôvodu našla svoje využitie pri prevázovaní rán či rehabilitácii popálených detských pacientov. Pri prevázoch rán bola preukázaná účinnosť v podobe celkového nižšieho levelu bolesti, nižšej maximálnej intenzity bolesti a zároveň bola táto metóda zdravotníckym personálom označená ako jednoducho aplikovateľná v praxi (50). Zistenia podporili aj recentné systematické prehľady a metaanalýzy,

Tab. 1. Dávkovanie vybraných liekov

	Indikácia	Vek/hmotnosť dieťaťa	Spôsob podania	Odporúčané dávkovanie
Morfín (11)	analgézia	novorodenci a deti do 6 mesiacov	intravenózne	bolus u neventilovaných 25 µg/kg
				bolus u ventilovaných 50 µg/kg
				kontinuálna aplikácia u neventilovaných 5 – 7 µg/kg/h
				kontinuálna aplikácia u ventilovaných 10 – 15 µg/kg/h
		6 – 12 mesiacov	subkutánne/intramuskulárne	0,2 mg/kg
1 – 6 rokov	subkutánne/intramuskulárne	2 – 4 mg		
6 – 15 rokov	subkutánne/intramuskulárne	4 – 10 mg		
Fentanyl (18)	analgézia	2 – 11 rokov	intravenózne/intramuskulárne injekcie	u neventilovaných na začiatok 1 – 3 µg/kg, doplnková dávka 1 – 1,25 µg/kg
		12 – 17 rokov	intravenózne/intramuskulárne injekcie	u ventilovaných počiatočná dávka 1 – 3 µg/kg a doplnková dávka 1 – 1,25 µg/kg
Tramadol (29)	analgézia	1 – 12 rokov	intravenózne	jednotlivá dávka 1 – 2 mg/kg, celková denná dávka nesmie prekročiť 8 mg/kg alebo 400 mg liečivej látky
		12 – 17 rokov	intravenózne	každých 4 – 6 hodín v závislosti od intenzity bolesti 50 – 100 mg, celková denná dávka nesmie prekročiť 400 mg
Piritramid (30)	analgézia		intramuskulárne	0,05 – 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti
			intravenózne (pri požiadavke obzvlášť na rýchly nástup)	jednotlivá dávka 0,05 až 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti
Nalbufín (31)	analgézia	> 1,5 roku	intravenózne/intramuskulárne/ subkutánne	0,1 – 0,2 mg/kg
Paracetamol (acetaminofén) (47, 48)	analgézia	> 33 kg až ≤ 50 kg	intravenózne	15 mg/kg, max. denná dávka 60 mg/kg nepresahujúca 3 g
		> 50 kg s ďalšími rizikovými faktormi hepatotoxicity	intravenózne	1 g, max. denná dávka 3 g
		> 50 kg bez ďalších rizikových faktorov hepatotoxicity	intravenózne	1 g, max. denná dávka 4 g
		6 – 8 rokov, 20 – 24 kg	perorálne	jednotlivá denná dávka 250 mg, max. denná dávka 1,25 g
		9 – 10 rokov, 25 – 32 kg		jednotlivá denná dávka 250 mg, max. denná dávka 1,5 g
		10 – 12 rokov, 33 – 39 kg		jednotlivá denná dávka 500 mg, max. denná dávka 2 g
		12 – 15 rokov, 40 – 49 kg		jednotlivá denná dávka 500 mg, max. denná dávka 2,5 g
		> 15 rokov, 50 – 60 kg		jednotlivá denná dávka 500 mg, max. denná dávka 3 g
> 60 kg	jednotlivá denná dávka 500 – 1 000 mg, max. denná dávka 3 g			
Midazolam (49)	sedácia pri zachovanom vedomí	6 mesiacov – 5 rokov	intravenózne	počiatočná dávka 0,05 – 0,1 mg/kg, celková dávka < 6 mg
		6 – 12 rokov	intravenózne	počiatočná dávka 0,025 – 0,05 mg/kg, celková dávka < 10 mg
		> 6 mesiacov	rektálne	0,3 – 0,5 mg/kg
		1 – 15 rokov	intramuskulárne	0,05 – 0,15 mg/kg
	premedikácia pred anestéziou	> 6 mesiacov	rektálne	0,3 – 0,5 mg/kg
		1 – 15 rokov	intramuskulárne	0,08 – 0,2 mg/kg
	sedácia na jednotkách intenzívnej starostlivosti	< 32 týždňov	intravenózne	0,03 mg/kg/h
32 týždňov – 6 mesiacov		intravenózne	0,06 mg/kg/h	
> 6 mesiacov		intravenózne	počiatočná dávka 0,05 – 0,2 mg/kg, udržiavacia dávka 0,06 – 0,12 mg/kg/h	

ktoré takisto dokázali signifikantné zníženie závažnosti bolesti u pacientov pri využití VR (51, 52, 53).

Aromaterapia

Aplikácia aromaterapie je nenáročná a možné ju praktizovať viacerými spôsobmi, napr. vmasírovaním do kože alebo inhaláciou. Často sa využíva levanduľový či harmančekový olej alebo olej z damažskej ruže. Tejto téme sa zároveň venuje aj systematická analýza a metaanalýza, ktorá zahŕňa dokopy šesť štúdií (586 popálených pacientov). Skúmal

sa vplyv na intenzitu bolesti a na úroveň úzkosti pri využití oleja z damažskej ruže a oleja z levandule. Štúdia potvrdila význam použitej aromaterapie v signifikantnom znížení úrovne bolesti a úzkosti počas preväzu rán (54).

Hudobná terapia

Hudba môže predstavovať účinný nemedikamentózný spôsob zmiernenia bolesti, úzkosti a stresu pravdepodobne prostredníctvom modulácie bolestivých reakcií v prednej cingularnej kôre (55, 56). Štúdia Hsu et al. zdôraznila účinnosť hudobnej intervencie

pri znižovaní úzkosti u popálených pacientov počas výmeny obväzov (57). Aj keď niektoré štúdie, ako napr. práca van der Heijden, nenačádzajú významný účinok hudobnej terapie na zmiernenie úzkosti a bolesti u mladších detí, naznačujú, že staršie deti by mohli na túto intervenciu reagovať lepšie (58).

Odvedenie pozornosti

Okrem nefarmakologických metód na ovplyvnenie bolesti sa používajú aj vizuálne a zvukové metódy na odpútanie pozornosti pacienta. Štúdia porovnávala vizuálne pod-

nety, ako sú kreslené seriály, s melodickými básňami, výsledky potvrdili, že audiovizuálne podnety sú účinné pri redukcii fyziologických indikátorov bolesti, pričom vizuálna distrakcia dosiahla 74% efektívnosť (59). Ďalšia štúdia preukázala účinnosť medical screen pri deťoch vo veku 1–3 roky, čo zlepšilo management bolesti pri prevážoch popálených pacientov (60).

Záver

Užívanie opioidov pri liečbe bolesti u detských pacientov je často spojené s vedľaj-

šími účinkami, ako sú sedácia, nevoľnosť či riziko vzniku závislosti. Preto je nevyhnutné opioidy kombinovať s neopioidnými analgetikami, ako sú NSAID alebo paracetamol, a zároveň implementovať nefarmakologické prístupy, ako terapia virtuálnou realitou, hudobná terapia či distračné techniky. Táto kombinácia umožňuje znížiť dávky opioidov, minimalizovať riziko vedľajších účinkov a zlepšiť celkové zvládanie bolesti u detských pacientov s popáleninami. Uvedený multimodálny prístup je kľúčom k bezpečnejšej

a efektívnejšej terapii. Kombinácia farmakologických metód a nefarmakologických metód môže znižovať nielen intenzitu bolesti, ale tiež môže zlepšovať psychický stav pacienta. Pre efektívne zvládanie bolesti je nevyhnutné prispôbiť terapiu potrebám každého pacienta a pravidelne monitorovať jej účinnosť. Multimodálny prístup by sa mal stať štandardom v liečbe detských pacientov s popáleninami, aby sa dosiahli optimálne výsledky a minimalizovali komplikácie spojené s bolesťou.

LITERATÚRA

- Bubb L, Masters J. Trauma and burns in children. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2023;24(11):674–683.
- Ciornei B, David VL, Popescu D, et al. Pain Management in Pediatric Burns: A Review of the Science behind It. *Global Health*. 2023;2023:1–10.
- Radzikowska-Büchner E, Łopuszyńska I, Flieger W, et al. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16357.
- Sommerhalder C, Blears E, Murton AJ, et al. Current problems in burn hypermetabolism. *Curr Probl Surg*. 2020;57(1):100709.
- Emery MA, Eitan S. Drug-specific differences in the ability of opioids to manage burn pain. *Burns*. 2020;46(3):503–513.
- Wala SJ, Ragan MV, Mallampalli GM, et al. Update in Pediatric Burn Care. *Curr Trauma Rep*. 2023;9(3):101–113.
- Holbert MD, Kimble RM, Jones LV, et al. Risk factors associated with higher pain levels among pediatric burn patients: a retrospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(3):222–227.
- Daguet I, Raverot V, Bouhassira D, et al. Circadian rhythmicity of pain sensitivity in humans. *Brain*. 2022;145(9):3225–3235.
- Nahman-Averbuch H, King CD. Disentangling the roles of circadian rhythms and sleep drive in experimental pain sensitivity. *Trends Neurosci*. 2022;45(11):796–797.
- Woolard A, Wickens N, McGivern L, et al. "I just get scared it's going to happen again": a qualitative study of the psychosocial impact of pediatric burns from the child's perspective. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):280.
- Souhrn údajů o přípravku MORPHIN BIOTIKA 1% – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/64447>.
- Gandhi M, Thomson C, Lord D, et al. Management of pain in children with burns. *Int J Pediatr*. 2010;2010:825657. doi:10.1155/2010/825657.
- Coletta F, Pirolli R, Annunziata R, et al. Efficacy and Adverse Effects of IV Morphine for Burn Pain Management in the Emergency Department: An Observational Study. *Pain Ther*. 2024;13(4):857–864. doi:10.1007/s40122-024-00595-5.
- Burns D, Lal R, Mc Donnell C. Paediatric harmful adverse drug events (PHADE). *Paediatr Child Health*. 2023;28(5):299–304. Published 2023 Mar 31. doi:10.1093/pch/pxac132.
- Harbaugh CM, Lee JS, Hu HM, et al. Persistent Opioid Use Among Pediatric Patients After Surgery. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20172439. doi:10.1542/peds.2017-2439.
- Richards HW, Shi J, Thakkar RK, et al. Assessing opioid administration in pediatric burn patients with nonsurgical management. *Burns*. 2021;47(2):322–326. doi:10.1016/j.burns.2020.11.014.
- Gandhi M, Thomson C, Lord D, et al. Management of pain in children with burns. *Int J Pediatr*. 2010;2010:825657. doi:10.1155/2010/825657.
- Souhrn údajů o přípravku Fentanyl Kalceks 0,05 mg/ml injekční roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

- [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/68475>.
- Serra S, Spampinato MD, Riccardi A, et al. Intranasal Fentanyl for Acute Pain Management in Children, Adults and Elderly Patients in the Prehospital Emergency Service and in the Emergency Department: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(7):2609. Published 2023 Mar 30. doi:10.3390/jcm12072609.
- Storey K, Kimble RM, Holbert MD. The Management of Burn Pain in a Pediatric Burns-Specialist Hospital. *Pediatric Drugs*. 2021;23(1):1–10.
- Moman RN, Mowery ML, Kelley B. Alfentanil. [Updated 2024 Jan 11]. In: *StatPearls* [on-line]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470456/>.
- Gandhi M, Thomson C, Lord D, et al. Management of pain in children with burns. *Int J Pediatr*. 2010;2010:825657. doi:10.1155/2010/825657.
- Shiferaw A, Mola S, Gashaw A, et al. Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures. *Annals of Medicine & Surgery*. 2022 Nov;83.
- Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. *Pediatric anesthesia* 2011;21(3):274–279.
- Nielsen BN, Henneberg SW, Olsson EM, et al. The use of intranasal sufentanil and/or s-ketamine for treatment of procedural pain in children in an ambulatory setting: A retrospective observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2024 Aug 18.
- Rosen DM, Alcock MM, Palmer GM. Opioids for acute pain management in children. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2022;50(1-2):81–94. doi:10.1177/0310057X211065769.
- Frestadius A, Grehn F, Kildal M, et al. Intranasal dexmedetomidine and rectal ketamine for young children undergoing burn wound procedures. *Burns*. 2022;48(6):1445–1451.
- Jeffs DA, Spray BJ, Baxley L, et al. Comparing novel virtual reality and nursing standard care on burn wound care pain in adolescents: A randomized controlled trial. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2024;29(1).
- Souhrn údajů o přípravku Tramadol Kalceks 50 mg/ml injekční/infuzní roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [on-line]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/72240>.
- Souhrn údajů o přípravku DIPIDOLOR 7,5 mg/ml injekční roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/15149>.
- Souhrn údajů o přípravku Nalbuphin Orpha 10 mg/ml injekční roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-a). [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/60258>.
- Stevens BJ, Hathway G, Zempsky WT, et al. Pain manage-

- ment in major pediatric trauma and burns. *Oxford Textbook of Pediatric Pain*: Oxford University Press; 2021.
- de Jong AEE, Bremer M, van Komen R, et al. Pain in young children with burns: Extent, course and influencing factors. *Burns* 2014;40(1):38–47.
- Storey K, Kimble RM, Holbert MD. The Management of Burn Pain in a Pediatric Burns-Specialist Hospital. *Pediatr Drugs*. 2021;23(1):1–10.
- Zeltzer LK, Krane EJ, Levy RL. Chapter 76 – Pediatric Pain Management. *Nelson Textbook of Pediatrics, 2 – Volume Set*. 21st Edition ed.; Elsevier Inc; 2020. p. 469–490.e2.
- Yaster M, Reid AL, Cohen MN, et al. Opioids in the Management of Acute Pediatric Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2019;06;35(6).
- Shahi N, Meier M, Phillips R, et al. Pain Management for Pediatric Burns in the Outpatient Setting: A Changing Paradigm? *Journal of burn care & research* 2020;41(4):814–819.
- Khan A, Parikh M, Minhajuddin A, et al. Opioid prescribing practices in a pediatric burn tertiary care facility: Is it time to change? *Burns* 2020;46(1):219–224.
- Drugs and Lactation Database (LactMed®) [on-line]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Aspirin. 2024 Sep 15. PMID: 30000255.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [on-line]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Aspirin. 2017 Jul 27. PMID: 31644207.
- Frestadius A, Grehn F, Kildal M, et al. Intranasal dexmedetomidine and rectal ketamine for young children undergoing burn wound procedures. *Burns* 2022;48(6):1445–1451.
- Delgado-Miguel C, Miguel-Ferrero M, Ezquerro A, et al. Sedoanalgesia in the Debridement of Pediatric Burns in the Emergency Department: Is It Effective and Safe? *Children (Basel)* 2023;10(7):1137.
- Rosenbaum SB, Gupta V, Patel P, et al. Ketamine. [Updated 2024 Jan 30; cited 2024 Aug 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>.
- Hansen JK, Voss J, Ganatra H, et al. Sedation and Analgesia During Pediatric Burn Dressing Change: A Survey of American Burn Association Centers. *Journal of burn care & research* 2019;40(3):287–293.
- Fagin A, Palmieri TL. Considerations for pediatric burn sedation and analgesia. *Burns and trauma* 2017;5(4):28.
- Shiferaw A, Mola S, Gashaw A, et al. Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;83:104756.
- Souhrn údajů o přípravku Paracetamol Accord 10 mg/ml infuzní roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-c). [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/7323048>.

48. Souhrn údajů o přípravku Paracetamol AGmed 500 mg tablet – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-c). [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/61034>.
49. Souhrn údajů o přípravku Midazolam Accord 5 mg/ml injekční nebo infuzní roztok – Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv. (n.d.-b). [Internet]. Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/74863>.
50. Xiang H, Shen J, Wheeler KK, et al. Efficacy of Smartphone Active and Passive Virtual Reality Distraction vs Standard Care on Burn Pain Among Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2112082. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12082.
51. Norouzkhani N, Chaghian Arani R, et al. Effect of Virtual Reality-Based Interventions on Pain During Wound Care in Burn Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Acad Emerg Med*. 2022;10(1):e84. doi:10.22037/aaem.v10i1.1756.
52. Savaş EH, Demir AS, Semerci R, et al. Effect of virtual reality on pain during burn dressing in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Nurs*. 2023;73:e364-e371. doi:10.1016/j.pedn.2023.10.002.
53. Farzan R, Parvizi A, Haddadi S, et al. Effects of non-pharmacological interventions on pain intensity of children with burns: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2023;20(7):2898-2913. doi:10.1111/iwj-14134.
54. Farzan R, Firooz M, Ghorbani Vajargah, et al. Effects of aromatherapy with Rosa damascene and lavender on pain and anxiety of burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2023;20(6):2459-2472. doi:10.1111/iwj.14093.
55. Antioch I, Furuta T, Uchikawa R, et al. Favorite Music Mediates Pain-related Responses in the Anterior Cingulate Cortex and Skin Pain Thresholds. *J Pain Res*. 2020;13:2729-2737. doi: 10.2147/JPR.S276274.
56. Treurnicht Naylor K, Kingsnorth S, Lamont A, et al. The effectiveness of music in pediatric healthcare: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:464759. doi:10.1155/2011/464759.
57. Hsu KC, Chen LF, Hsieh PH. Effect of music intervention on burn patients' pain and anxiety during dressing changes. *Burns*. 2016;42(8):1789-1796. doi:10.1016/j.burns.2016.05.006.
58. van der Heijden MJE, Jeekel J, Rode H, et al. Can live music therapy reduce distress and pain in children with burns after wound care procedures? A randomized controlled trial. *Burns*. 2018;44(4):823-833. doi:10.1016/j.burns.2017.12.013.
59. Cheraghi F, Kalili A, Soltanian A, et al. A Comparison of the Effect of Visual and Auditory Distractions on Physiological Indicators and Pain of Burn Dressing Change Among 6-12-Year-Oldchildren: A Clinical Trial Study. *J Pediatr Nurs*. 2021;58:e81-e86. doi:10.1016/j.pedn.2021.01.011.
60. Zhang XH, Cui CL, Ren JJ, et al. A randomized trial of a distraction-type intervention to assist in managing dressing changes for children experienced burns. *J Adv Nurs*. 2020;76(3):878-887. doi:10.1111/jan.14278.

Molekulární mechanismy a farmakologie kanabinoidů: od teorie k praxi

Marek Lapka

Ústav farmakologie, 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Kanabinoidy, aktivní složky rostliny *Cannabis*, ovlivňují širokou škálu fyziologických procesů prostřednictvím endokanabinoidního systému, který zahrnuje receptory CB₁ a CB₂, endogenní ligandy a regulační enzymy. Tento přehledový článek shrnuje mechanismy působení fyto-kanabinoidů, syntetických kanabinoidů a endokanabinoidů, včetně jejich farmakologických vlastností, terapeutického potenciálu a rizik spojených s jejich použitím. Diskutována je také toxicita syntetických kanabinoidů, jejichž rekreační užívání představuje významnou hrozbu pro veřejné zdraví. Závěrem jsou uvedeny současné aplikace kanabinoidů v klinické praxi, zejména při léčbě bolesti, nevolnosti a neurologických onemocnění.

Klíčová slova: kanabinoidy, endokanabinoidní systém, CB₁ a CB₂ receptory, syntetické kanabinoidy, terapeutické aplikace.

Molecular mechanisms and pharmacology of cannabinoids: from theory to practice

Cannabinoids, active compounds of the *Cannabis* plant, influence a wide range of physiological processes through the endocannabinoid system, comprising CB₁ and CB₂ receptors, endogenous ligands, and regulatory enzymes. This review summarizes the mechanisms of action of phytocannabinoids, synthetic cannabinoids, and endocannabinoids, including their pharmacological properties, therapeutic potential, and associated risks. The article also discusses the toxicity of synthetic cannabinoids, highlighting the public health threat posed by their recreational use. Finally, it explores current clinical applications of cannabinoids, particularly in the treatment of pain, nausea, and neurological disorders.

Key words: cannabinoids, endocannabinoid system, CB₁ and CB₂ receptors, synthetic cannabinoids, therapeutic applications.

Úvod a cíl článku

Kanabinoidy, hlavní účinné látky rostliny *Cannabis*, byly zkoumány již od starověku pro své léčebné i psychoaktivní vlastnosti. V posledních desetiletích byly identifikovány klíčové obsahové látky, jako je Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD), díky nimž se podařilo popsat i endokanabinoidní systém. Tento systém zahrnuje kanabinoidní receptory (CB₁ a CB₂), endogenní ligandy (endokanabinoidy) a enzymy, které regulují jejich syntézu a degradaci. Výzkum těchto mechanismů přinesl

poznatky o jejich roli v regulaci mnoha fyziologických procesech a naznačil potenciál pro jejich léčebné využití.

Botanické studie naznačují, že *Cannabis* byla „známa“ již před 11 400 lety během holocénu ve střední Asii (1), přičemž další důkazy o užívání konopí se datují 10 000 let zpět do konce doby ledové v Japonsku (2) nebo do doby 4 000 let před našim letopočtem do Číny. Konopí, původně pěstované jako flexibilní materiál, potravina a léčivá rostlina, se rozšířilo do celého světa díky lidské činnosti a své dobré adapta-

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(4):156-160

<https://doi.org/10.36290/far.2024.024>

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 12. 2024

PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.

marek.lapka@lf3.cuni.cz

bilitě na širokou škálu podnebí (3). Konopí nyní představuje po alkoholu a tabáku nejběžněji užívanou psychoaktivní látku na světě (4).

Cílem tohoto přehledového článku bylo shrnout mechanismy působení kanabinoidů, jejich farmakologické vlastnosti a terapeutické aplikace, včetně možných nežádoucích účinků (NÚ) syntetických kanabinoidů.

Autor vycházel z literárních zdrojů, historických údajů o užívání konopí a molekulárních studií, které se zaměřily na identifikaci CB_1 a CB_2 , analýzu účinků THC, CBD a syntetických kanabinoidů na tyto receptory a výzkum enzymů, které regulují endokanabinoidy, jako jsou anandamid a 2-arachidonoylglycerol (2-AG).

Kanabinoidy

Studium tzv. posilujících a odměňujících účinků kanabinoidů v preklinických podmínkách zůstává nadále výzvou. Nejpoužívanější metodika u myši se opírá o intravenózní nebo perorální autoaplikace Δ^9 -tetrahydrokanabinolu (THC) a CBD, a překvapivě nepřináší jednoznačný závěr (5).

Byly hlášeny intracerebroventrikulární (icv) autoaplikace THC u potkanů (6), stejně jako nitrožilní autoaplikace syntetického kanabinoidu WIN 55 212-2 (7) nicméně posilující účinky THC byly pozorovány pouze u poloviny rozličných druhů opic (8). K hodnocení odměňujících účinků THC byla také použita jiná metodika, jako je například podmíněná preference místa nebo intrakraniální autostimulace, obojí s nekonzistentními výsledky (9, 10). Kanabinoidy lze organizovat celkem do 3 širokých kategorií: fytoKANABINOIDY (na rostlinném základě), SYNTETICKÉ KANABINOIDY (uměle vyrobené kanabinoidy) a ENDOKANABINOIDY (kanabinoidy produkováné tělem a uvnitř těla).

FytoKANABINOIDY

Cannabis obsahuje stovky obsahových látek, které zahrnují fytoKANABINOIDY, terpeny a fenolické sloučeniny. K dnešnímu dni bylo v konopí identifikováno více než 560 látek, přičemž přibližně 120 z nich bylo popsáno jako terpenofenolické kanabinoidy nebo fytoKANABINOIDY (11). Ačkoli THC a CBD představují nejznámější fytoKANABINOIDY, mezi další zajímavé látky patří kanabigerol (CBG), kanabichromen (CBC) a Δ^9 -tetrahydrokanabivarin

(THCV). Farmakokinetické studie kanabinoidů se nejčastěji zaměřovaly na THC. Tento fytoKANABINOID je hydroxylován na psychoaktivní metabolit 11-hydroxy- A^9 -THC a poté oxidován na nepsychoaktivní kyselinu Δ^9 T-HC-11-ovou. THC a jeho metabolity zůstávají sekvestrované v buněčných membránách a tukových tkáních a jsou pomalu uvolňovány, proto lze užití konopí detekovat v moči dlouho po užití (12).

Syntetické kanabinoidy

Po objasnění mechanismu fytoKANABINOIDŮ chemici upravili strukturu THC. Strukturně různorodé sloučeniny, které zahrnují bicyklické kanabinoidy a aminoalkylindoly, sloužily jako důležité nástroje, které přispěly k objevu kanabinoidního receptoru a endokanabinoidů. Mezi syntetické kanabinoidy řadíme i nabilon, který byl schválen pro léčbu nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií (13). Problémem se u syntézy syntetických kanabinoidů stalo jejich odklonění k rekreačnímu užívání a zneužívání. Důležitá je i skutečnost, že tyto sloučeniny vyvolávají ještě větší intoxikační účinky než THC. První generace syntetických kanabinoidů, jako je JWH018, byla prodávána přes internet a v obchodech pod různými názvy jako „Spice“ a „K-2“, nicméně jejich užívání bylo spojeno s fyziologickou toxicitou a psychickými komplikacemi (14). Nezákoně syntetické kanabinoidy tak představují větší hrozbu pro veřejnost než konopí/THC (15). Toxicita rekreačně používaných syntetických kanabinoidů je pravděpodobně důsledkem jejich vyšší potence na CBR a na jiných nekanabinoidních receptorových místech (16).

Endokanabinoidy

Endokanabinoidní systém souhrnně označuje kanabinoidní receptory CB_1 a CB_2 , na které působí endogenně produkováné kanabinoidní ligandy: endokanabinoidy (a také THC, další fytoKANABINOIDY a syntetické kanabinoidy) a jejich biosyntetické a degradační enzymy (17). Dva nejrozsáhleji studované endogenní ligandy kanabinoidních receptorů jsou arachidonoyl ethanolamin (anandamid nebo AEA) a 2-AG (13). Syntéza a degradace těchto endokanabinoidů jsou enzymaticky regulovány (18) (viz níže). Byly popsány i jiné endogenní kana-

binoidní ligandy, které zahrnují 2-arachidonoyl-glycerylether (noladinether), *N*-arachidonoyl dopamin (NADA) a virodhamin (19).

Kanabinoidní receptory (CBR)

Hlavním impulsem pro výzkum molekulárních cílů kanabinoidů se *de facto* stala identifikace THC jakožto hlavní psychoaktivní složky konopí. Vývoj selektivních antagonistů pro každý z kanabinoidních receptorů (CBR) značně napomohl výzkumu farmakologie CBR a také poskytl vhled do funkce endogenního CB systému. Vytvoření preklinických modelů vedlo k vytvoření nástroje rozlišujícího receptorové cíle CB agonistů a odhalení potenciální funkce endogenního CB systému (20).

CB_1 receptor (CB_1R)

CBR byly původně identifikovány a farmakologicky charakterizovány na základě účinku THC a antinociceptivních analogů zmírnit akumulaci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v neuronových buňkách (21). Další pozorování stanovilo, že CB_1R je spřažený s G proteinem (22) a imunoprecipitace odhalila, že CB_1R jsou předem navázány na inhibiční protein G_i/G_o v membráně (23). Zmíněné studie prokázaly, že agonisté podporují disociaci G proteinu z CB_1R , zatímco antagonisté/inverzní agonisté udržují interakci CB_1R - G_i protein ve stabilnější formě. Imunoprecipitační studie ukázaly, že úplní agonisté mohou aktivovat všechny podtypy G_i/G_o zatímco „parciální agonisté“ aktivují pouze určité podtypy G_i a působí jako inverzní agonisté u jiných podtypů (23). Tyto studie na úrovni aktivace G-proteinu naznačují, že agonisté mohou vybírat různé signální dráhy v závislosti na dostupnosti G-proteinu v prostředí receptoru CB_1 .

Celá řada přehledů identifikovala úlohu přenosu signálu neuronálního CB_1R založeného na uvolňování proteinu $G_{\beta\gamma}$ a snížení cAMP zprostředkované G_i v regulaci neurotransmise (24), neurovývoje (25) a synaptické plasticity (26). Po aktivaci a disociaci G_i/G_o mohou být CB_1R fosforylovány G-proteinovými kinázami, což vede k interakcím s β -arrestiny (27). β -arrestiny jsou skeletové proteiny, které internalizují CB_1R z plazmatické membrány a/nebo regulují přenos signálu zprostředkovaný CB_1R , který není spřažen s G proteiny (28). Fosforylace a aktivace signální dráhy ERK 1 a 2 (z anglického

extracellular signal-regulated kinase) může být například regulována uvolňováním Gβγ zprostředkovaným CB₁ se sníženou signalizací cAMP a fosfokinázu A (PKA), následovanou prodlouženou fází zprostředkovanou β-arrestiny (29).

CB₁R v CNS jsou přítomny na presynaptických zakončeních neuronů, aby omezily uvolňování neurotransmiterů, zejména gamma-amino máselné kyseliny (GABA) a glutamátu (30). Jsou však také přítomny napříč všemi složkami plazmatické membrány, ale také intracelulárně v endozomech a mitochondriích (31). Mimo neuronů jsou CB₁R exprimovány astrocyty (32), oligodendrocyty a jejich prekursorů a možná i dalšími gliovými podtypy (33). Je nutno poznamenat, že CB₁R může být exprimován ve tkáních mimo CNS včetně srdce, plic, prostaty, jater, dělohy, vaječníků, varlat, chámovodu a kostí. Periferní CB₁R zprostředkovávají fyziologické procesy, jako jsou gastrointestinální motilita, energetická rovnováha, reprodukce a plodnost, bolest a energetický metabolismus kosterního svalstva (34).

CB₁R byl postulován jako terapeutický cíl pro řadu poruch včetně nevolnosti (asociované s chemoterapií), syndromu chřadnutí spojeného s rakovinou a AIDS, bolesti, obezity, neurodegenerativních poruch a poruch souvisejících s užíváním látek (35). Tradičně se terapeutického účinku ovlivněním CB₁R dosahuje hlavně aplikací exogenních sloučenin, které se vážou na ortosterické místo CB₁R, kde se vážou endogenní kanabinoidy, jako je anandamid a 2-AG. Bylo však zjištěno, že agonisté nebo antagonisté zaměřující se na ortosterická místa CB₁R vykazují buď psychotropní, nebo psychiatrické nežádoucí účinky (NÚ) (36). Tyto NÚ způsobily, že ortosterické ligandy CB₁R jsou ve vývoji překonány a nyní jsou sledovány nové ligandy interagující s CB₁R prostřednictvím nového mechanismu účinku, nejčastěji tak allosterických modulátorů vzájemných se v jiném místě (37).

Vytvořením odlišných aktivních konformací s CB₁R lze tedy dosáhnout nových mechanismů působení od vazby ligandu po transdukcii cytosolového signálu. Předběžné studie těchto allosterických modulátorů dokonce odhalily nové mechanismy účinku. Translační výzkum na preklinických modelech několika poruch ukázal, že allosteričtí CB₁R agonisté a jejich analoga vykazují zajímavý

příslib zesílení aktivity CB₁R bez vyvolání NÚ, které se typicky vyskytují u ortosterických agonistů CB₁ (38).

CB₂ receptor (CB₂R)

Dalším impulsem vývoje nových syntetických kanabinoidů bylo vytvoření molekul, které si zachovávají terapeutické účinky bez výskytu NÚ. V tomto ohledu nabízí CB₂R velký potenciál (39), jelikož sdílí přibližně 44 % shodné masy jako CB₁R (je zde tzv. homologie aminokyselin). CB₂R je převážně spojen s G_i/G_o proteiny a se signálními kaskádami, které zahrnují adenylylcyklázu a cAMP, mitogenem aktivovanou proteinkinázu (MAPK) a regulaci zahrnující intracelulární vápník. Kromě toho další práce odhalily přesvědčivé důkazy CB₂ agonismu s ohledem na guanosin 5'-O-[gamma-thio]trifosfát (GTPγS), cAMP, β-arrestin, pMAPK a G proteinem řízený draslíkový kanál (GIRK) (40). Celá řada agonistů prokázalo vysokou selektivitu pro CB₂R, který je řídicí exprimován v CNS, ale vysoce exprimován v buňkách imunitního systému. Zajímavé je, že i přes tento fakt je řada CB₂ agonistů testována a klinicky hodnocena se zajímavými výsledky v léčbě různých stavů chronické bolesti (41).

Endokanabinoidy a jejich enzymatická regulace

CBR diskutované výše zprostředkovávají většinu psychomimetických účinků konopí. Přesto je evoluční význam CBR větší v tom, že na ně primárně působí endogenní ligandy, tzv. endokanabinoidy, které dohromady tvoří neuromodulační síť.

Několik unikátních vlastností endokanabinoidního systému jej odlišuje od profilu klasického neurotransmiterového systému. Tyto rozdíly převážně zahrnují směr komunikace endokanabinoidů mezi buňkami, biosyntézu endokanabinoidů v místě a selektivitu endokanabinoidní signalizace. Například retrogradní neurotransmise odlišuje endokanabinoidy od klasických neurotransmiterů jejich uvolňováním a místem působení. Endokanabinoidy jsou totiž uvolňovány z postsynaptického neuronu a cestují retrogradně přes synaptickou šterbinu, kde působí na presynaptické CB₁R. Aktivace presynaptických CBR vede k utlumení uvolňování presynaptických neurotrans-

miterů, což v důsledku označuje tento systém jako neuromodulační (42).

Biosyntéza endokanabinoidů se také výrazně liší od klasických neurotransmiterů, kdy probíhá tzv. „na vyžádání“ v reakci na zvýšený intracelulární influx Ca²⁺ nebo aktivaci dráhy fosfolipázy C na úrovni plazmatické membrány (43). Třetí vlastnost, tzv. signalizační specifita je definována jako funkční selektivita endogenních kanabinoidů na CBR. Zároveň anatomická a buněčná distribuce jejich biosyntetických a degradačních enzymů zprostředkují regulaci působení těchto endogenních kanabinoidů.

Konopí a kanabinoidy v klinickém prostředí

Dosavadní zkušenosti ukazují, že systém regulovaného konopí je bezpečnější a předvídatelnější. V mnoha studiích bylo zjištěno, že neregulované konopí je kontaminováno škodlivými pesticidy, těžkými kovy, plísněmi, mikroby nebo mykotoxiny, a přináší další problémy (44–47). Dostupné léčebné konopí může mít různé koncentrace a poměry kanabinoidů a formulace se obvykle vyznačují poměrem THC a kanabidiolu CBD. Například americký *Národní institut zdraví* určil, že „standardní jednotkou“ THC je 5 mg, zejména pro účely hlášení dat spojených s výzkumem (48).

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) dosud schválil několik léků na bázi kanabinoidů, přičemž schválil:

- (i) CBD v indikaci několika dětských záchvatovitých onemocnění,
- (ii) dronabinol u anorexie spojené se syndromem získané imunodeficiency a nauzeou a zvracením vyvolaným chemoterapií a
- (iii) nabilon v léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií.

Existují i různé formy léčebného konopí, které je už i k dispozici v České republice, byť s určitým omezením.

Chronická bolest je zřejmě nejlépe prozkoumanou indikací pro užívání léčebného konopí (49, 50) a nejčastějším stavem, pro který jsou pacienti indikováni k léčebnému konopí (51, 52). Zatímco existuje mnoho studií zkoumajících užitečnost léčebného konopí pro zvládnání chronické bolesti, většina z nich má nízkou nebo střední kvalitu kvůli malé velikosti vzorku, krátkým obdobím sledování

a nezaslepenému nebo nerandomizovanému designu studie (49, 50). Problém je, že žádné studie nepoužívají standardizovanou dávku nebo způsob podávání a studované populace se liší podle etiologie bolesti.

Publikované studie hodnotící konopí nebo kanabinoidy pro léčbu posttraumatické stresové poruchy (PTSD) se zaměřily na různé specifické populace (veterány, nápravné populace, ambulantní pacienti s PTSD) s použitím THC v dávce 3 až 5 mg. Studie zjistily zlepšení nočních můr a některé prokázaly zlepšení globálních výsledků PTSD, a symptomů onemocnění (53–55).

Syntetická THC (dronabinol, nabilon) jsou schválena americkým FDA v léčbě nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií a používá se k tomuto účelu již desítky let. CBD byl schválen k léčbě vzácných forem dětské epilepsie, jako je syndrom Dravetové a Lennox-Gastautův syndrom (56, 57).

Konopí mohou užívat jednotlivci, kteří hledají paliativní léčbu. Mezi jejich příznaky často patří bolest, nevolnost, nespavost, neklid nebo noční pocení. Dostupné studie jsou však omezené, používají řadu produktů a uvádějí různé výsledky (56). V jednom

doporučení se léčebné konopí v prostředí paliativní péče doporučuje pouze v případech, že jiné možnosti léčby založené na důkazech jsou neúčinné nebo nedostupné (57).

Existují jen malé nebo žádné důkazy na podporu užívání konopí pro zvládnání kachexie. Klinicky se konopí používá především u syndromu chřadnutí u AIDS nebo kachexie spojené s rakovinou, ale důkazy k tomuto použití neexistují. V metaanalýze účinnosti konopí u kachexie nebyla při léčbě konopím pozorována žádná změna chuti k jídlu, kvality života ani nárůstu hmotnosti (58).

LITERATURA

- Clarke RC, Merlin MD. Cannabis: Evolution and Ethnobotany [Internet]. 1st ed. University of California Press; 2013 cit. 25-11-2024. Available from: <https://www.jstor.org/stable/10.1525/j.ctt3fh2f8>.
- Okazaki H, Kobayashi M, Momohara A, et al. Early Holocene coastal environment change inferred from deposits at Okinoshima archeological site, Boso Peninsula, central Japan. *Quaternary International*. 2011;230(1):87-94.
- Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8342-8351.
- WHO review of cannabis and cannabis-related substances [Internet]. cit. 25-11-2024. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/controlled-substances/who-review-of-cannabis-and-cannabis-related-substances>.
- Wakeford AGP, Wetzell BB, Pomfrey RL, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) self-administration in male and female Long-Evans rats. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2017;25(4):242-248.
- Zangen A, Solinas M, Ikemoto S, Goldberg SR, Wise RA. Two Brain Sites for Cannabinoid Reward. *J Neurosci*. 2006;26(18):4901-4907.
- Mendizábal V, Zimmer A, Maldonado R. Involvement of kappa/dynorphin system in WIN 55,212-2 self-administration in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1957-1966.
- John WS, Martin TJ, Nader MA. Behavioral Determinants of Cannabinoid Self-Administration in Old World Monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1522-1530.
- Hempel BJ, Wakeford AGP, Clasen MM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) history fails to affect THC's ability to induce place preferences in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2016;144:1-6.
- Tanda G. Preclinical studies on the reinforcing effects of cannabinoids. A tribute to the scientific research of Dr. Steve Goldberg. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(10):1845-1866.
- ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, et al. Phytochemistry of Cannabis sativa L. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. cit. 25-11-2024. p. 1-36. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1.
- Flores-Sanchez LJ, Verpoorte R. Secondary metabolism in cannabis. *Phytochem Rev*. 2008;7(3):615-639.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A Possible Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand in Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1995;215(1):89-97.
- Wiley JL, Marusich JA, Thomas BF. Combination Chemistry: Structure-Activity Relationships of Novel Psychoactive Cannabinoids. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;32:231-248.
- Gerostamoulos D, Drummer OH, Woodford NW. Deaths linked to synthetic cannabinoids. *Forensic Sci Med Pathol*. 2015;11(3):478-478.
- Grim TW, Morales AJ, Gonek MM, et al. Stratification of Cannabinoid 1 Receptor (CB1R) Agonist Efficacy: Manipulation of CB1R Density through Use of Transgenic Mice Reveals Congruence between In Vivo and In Vitro Assays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(2):329-339.
- Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol*. 2007;14(12):1347-1356.
- Schurman LD, Lu D, Kendall DA, et al. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;258:323-353.
- Pertwee RG. Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:1-37.
- Buckley NE, McCoy KL, Mezey E, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;396(2-3):141-149.
- Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, et al. Nonclassical cannabinoid analgesics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol*. 1988;33(3):297-302.
- Houston DB, Howlett AC. Solubilization of the cannabinoid receptor from rat brain and its functional interaction with guanine nucleotide-binding proteins. *Mol Pharmacol*. 1993;43(1):17-22.
- Mukhopadhyay S, Howlett AC. Chemically distinct ligands promote differential CB1 cannabinoid receptor-Gi protein interactions. *Mol Pharmacol*. 2005;67(6):2016-2024.
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-525.
- Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, et al. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(12):786-801.
- Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, et al. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology*. 2017;124:13-24.
- Chen X, Zheng C, Qian J, et al. Involvement of β -arrestin-2 and clathrin in agonist-mediated internalization of the human cannabinoid CB2 receptor. *Curr Mol Pharmacol*. 2014;7(1):67-80.
- Nogueras-Ortiz C, Yudowski GA. The Multiple Waves of Cannabinoid 1 Receptor Signaling. *Mol Pharmacol*. 2016;90(5):620-626.
- Mahavadi S, Sriwai W, Huang J, et al. Inhibitory signaling by CB1 receptors in smooth muscle mediated by GRK5/ β -arrestin activation of ERK1/2 and Src kinase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(6):G535-545.
- Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-García A, et al. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci*. 2009;12(9):1152-1158.
- Bénard G, Massa F, Puente N, et al. Mitochondrial CB₁ receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci*. 2012;15(4):558-564.
- Oliveira da Cruz JF, Robin LM, Drago F, et al. Astroglial type-1 cannabinoid receptor (CB1): A new player in the tripartite synapse. *Neuroscience*. 2016;323:35-42.
- Ilyasov AA, Milligan CE, Pharr EP, et al. The Endocannabinoid System and Oligodendrocytes in Health and Disease. *Front Neurosci*. 2018;12:733.
- Galiègue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;232(1):54-61.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462.
- Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management. *Cancer Manag Res*. 2013;5:301-313.
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-4805.
- Slivicki RA, Xu Z, Kulkarni PM, et al. Positive Allosteric Modulation of Cannabinoid Receptor Type 1 Suppresses Pathological Pain Without Producing Tolerance or Dependence. *Biol Psychiatry*. 2018;84(10):722-733.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65.
- Soethoudt M, Grether U, Fingerle J, et al. Cannabinoid CB2 receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity. *Nat Commun*. 2017;8:13958.
- Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Borea PA, et al. Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Potential Therapeutic Benefits of Cannabinoid CB2 Receptor Agonists. *Chem Rev*. 2016;116(2):519-560.
- Mackie K. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 1:S19-23.
- Kondo S, Kondo H, Nakane S, et al. 2-Arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor agonist: identification as one of the major species of monoacylglycerols in various rat tissues, and evidence for its generation through CA2+-dependent and -independent mechanisms. *FEBS Lett*. 1998;429(2):152-156.
- Vujanovic V, Korber DR, Vujanovic S, et al. Scientific Prospects for Cannabis-Microbiome Research to Ensure Quality and Safety of Products. *Microorganisms*. 2020;8(2):290.
- Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and phar-

macologic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2468-2476.

46. Amendola G, Bocca B, Picardo V, et al. Toxicological aspects of cannabinoid, pesticide and metal levels detected in light Cannabis inflorescences grown in Italy. *Food Chem Toxicol.* 2021;156:112447.

47. Taylor A, Birkett JW. Pesticides in cannabis: A review of analytical and toxicological considerations. *Drug Test Anal.* 2020;12(2):180-190.

48. Volkow ND, Weiss SRB. Importance of a standard unit dose for cannabis research. *Addiction.* 2020;115(7): 1219-1221.

49. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1143-1153.

50. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.

51. Boehnke KF, Gangopadhyay S, Clauw DJ, et al. Qualifying Conditions Of Medical Cannabis License Holders In The United States. *Health Aff (Millwood).* 2019;38(2):295-302.

52. Slawek DE, Curtis SA, Arnsten JH, et al. Clinical Approaches to Cannabis: A Narrative Review. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):131-152.

53. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther.* 2009;15(1):84-88.

54. Jetly R, Heber A, Fraser G, et al. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:585-588.

55. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress

disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):559-564.

56. Doppen M, Kung S, Majiers I, et al. Cannabis in Palliative Care: A Systematic Review of Current Evidence. *J Pain Symptom Manage.* 2022;64(5):e260-284.

57. MacDonald E, Farrah K. Medical Cannabis Use in Palliative Care: Review of Clinical Effectiveness and Guidelines – An Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. cit. 29-11-2024. (CADTH Rapid Response Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551867/>.

58. Hammond S, Erridge S, Mangal N, et al. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2021;6(6):474-487.

European Drug Utilization Conference 2025

Bridging
Data, Policy
& Patients
in Drug
Utilization
Research

July 01-04
2025

Uppsala, Sweden

EuroDURG  ispe




European Drug Utilization Conference 2025

Join us at Uppsala University, the oldest university in the north, for a scientific meeting with educational courses for researchers, healthcare professionals, students and PhD candidates, experts in public authorities and all others interested in quality use of medicines.

Plenary and keynote sessions:

- Informing drug policy decisions on access to medicines
- AI as aid and challenge
- One Health and Drug Utilization
- Evidence generation for the introduction of new drugs using RWD
- Health literacy and patient engagement

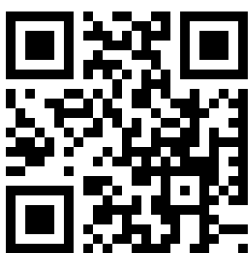
Basic and advanced level educational sessions for several topics, such as introduction to DUR, qualitative/ quantitative mixed methods, longitudinal drug utilization studies, measuring medication adherence, critical appraisal of statistics in DUR and environmental DUR. Oral presentation of submitted abstracts and digital posters.

 Venue: University Main Building, Uppsala

For more information, registration and abstract submission see:

www.eurodurg.eu

Register now



**Abstract submission closes
14th February 2025**

EuroDURG2025 Uppsala: “Bridging Data, Policy & Patients in Drug Utilization Research” - Program at a glance (v7, 17/01/2025)

TUESDAY 1 JULY		WEDNESDAY 2 JULY		THURSDAY 3 JULY		FRIDAY 4 JULY			
		SCIENTIFIC PROGRAM PART I		SCIENTIFIC PROGRAM PART III		SCIENTIFIC PROGRAM PART V			
09.00-10.30	SATELLITE PROGRAM Real-world data to support regulatory decision-making with methodological examples from the More-EUROPA project <i>(separate registration is required)</i>	WELCOME PLENARY 1: Informing drug policy decisions in accessibility and equity in medicine use		T-KL5/OC3 Accessibility of medicines	T-KL6/OC4 Drugs & Environment	T-KL7/OC5 Methods in DUR	F-KL10/OC8 DUR in specific therapeutic areas	F-KL11/OC9 Digitalization, Big Data and AI in DUR	F-KL12/OC10 DUR in vulnerable populations
10.30-11.00		Coffee break		Coffee break		Coffee break		Coffee break	
11.00-12.30		W-KL1/OC1 Adherence	W-KL2/OC2 Crisis preparedness	T-KL8/OC6 Polypharmacy		T-KL9/OC7 DUR and safety	PLENARY 3: One Health and DUR 12.30 Closing session		
12.30-13.30		Lunch (“Newcomer” session)		Lunch					
		SCIENTIFIC PROGRAM PART II		SCIENTIFIC PROGRAM PART IV					
13.30-14.15	Welcome to the educational sessions 14:00	W-KL3 EG for the introduction of new drugs using RWD	W-KL4 Health literacy and patient engagement	PLENARY 2: AI as aid and challenge					
14.15-15.45		Posters and short oral communications all Conference DUR topics		Posters and short oral communications all Conference DUR topics					
15.45-16.15		Coffee break		Coffee break					
16.15-17.45	T-ES4 Critical appraisal of statistics in DUR	T-ES5 Longitudinal DU studies	T-ES6 Environmental DUR	W-WS1 Cross-national comparisons	W-WS2 DUR book: use as research and educational assistant	T-WS3 Global environment in DUR: challenges and progress in research in different regions	T-WS4 Communication between professionals and the public		
19:00	Welcome reception		EuroDURG general assembly		EuroDURG party with dinner				

Legend
 ES educational session
 KL key lecture
 OC oral communication
 PSOC poster and short oral communications
 WS workshop
 EG evidence generation
 DU(R) drug utilization (research)
 AI artificial intelligence
 RWD real-world data

