

Klinická farmakologie a farmacie

2025

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 39 | 2025

PŮVODNÍ PRÁCE

Retrospektivna analýza účinnosti remdesiviru v léčbě ochorenia COVID-19 počas druhej pandemickej vlny

HLAVNÍ TÉMA – TDM – klíčový nástroj personalizované medicíny v praxi klinických farmaceutů

Význam terapeutického monitorování teofylinu

TDM jako nástroj pro farmakogenetické profilování pacientů: kazuistika fenokonverze

Navození indukce CYP3A4 metamizolem potvrzené metodou TDM: případová studie s kvetiapinem

Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Farmakoterapie neuropatické bolesti

Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část druhá

Vazoaktivní léky v léčbě erektilní dysfunkce: současné koncepty

KAZUISTIKY

Dapagliflozin v léčbě IgA nefropatie u pediatrického pacienta

Výběr vhodného močového spasmolytika u geriatrické pacientky

ÚVODNÍ SLOVO

- 192** Ivana Tašková
Úvodní slovo k tématu čísla

PŮVODNÍ PRÁCE

- 194** Lucia Žigová, Orsolya Hrubá, Andrea Gažová
Retrospektivna analýza účinnosti remdesiviru v léčbe ochorenia COVID-19 počas druhej pandemickej vlny

HLAVNÍ TÉMA – TDM – klíčový nástroj personalizované medicíny v praxi klinických farmaceutů

- 199** Kristina Pechandová
Význam terapeutického monitorování teofylinu
- 206** Ivana Tašková, Nicole Šafářová
TDM jako nástroj pro farmakogenetické profilování pacientů: kazuistika fenokonverze
- 213** Ivana Tašková
Navození indukce CYP3A4 metamizolem potvrzené metodou TDM: případová studie s kvetiapiinem
- 218** Irena Murínová
Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?

» KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 39, 2025, ČÍSLO 4 TIRÁŽ

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

Zástupkyně šéfredaktora: PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejssek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava, 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, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

Mgr. Hana Ševčíková, sevcikova@solen.cz
tel.: +420 778 976 986

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.: +420 734 567 854

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 dvojitou recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



Doptelet[®]

(avatrombopag) tablety



SNADNÁ CESTA

JAK ZVÝŠIT HLADINU KREVNÍCH DESTIČEK

VE 2. LINII LÉČBY ITP¹



Rychle nastupující
a dlouhotrvající
účinek²⁻⁴



Perorální podávání
a jednoduchá
titrace dávky^{2,3}



Bez
dietních
omezení^{2,3}



Bez
hepatotoxicity^{2,3}

Reference: 1. Kozák T., Čermák J., Černá O., Červinek L., Gumulec J., Hluší A., Konířová E., Košťál M., Maaloufová J., Pospíšilová D., Smíšek P.: Doporučení České hematologické společnosti pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie dospělých; *Transfuzie Hematol Dnes* 2023; 29(1): 1–12 2. Souhrn údajů o přípravku Doptelet[®], datum poslední revize textu: 22.5.2025. 3. Jurczak W. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, anovel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183:479-490. 4. Al-Samkari H. and Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: Analyses of a Phase III study and long-term extension. *Platelets.* 2022;33:257-264.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 223** Dana Vondráčková
Farmakoterapie neuropatické bolesti
- 229** Miroslav Žiaran
Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část druhá
- 236** Markéta Rafajová
Vazoaktivní léky v léčbě erektilní dysfunkce: současné koncepty

KAZUISTIKY

- 241** Markéta Ručková, Petra Matalová
Dapagliflozin v léčbě IgA nefropatie u pediatrického pacienta
- 245** Lada Feřtová, Barbora Brezinová, Jaroslava Červeňová
Výběr vhodného močového spasmolytika u geriatrické pacientky

pf 2020

Klidné svátky, pevné zdraví a radost z práce, která má smysl. I v novém roce chceme společně růst, pomáhat a učit se – v lékařství i v životě.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Motiv přání vznikl ve spolupráci se Šancí Olomouc, která pomáhá dětem s onkologickým onemocněním.



Zkrácená informace o léčivém přípravku DOPTelet[®]

Název přípravku: Doptelet 20 mg potahované tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg avatrombopagu ve formě avatrombopag-maleátu. Přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **Terapeutické indikace:** Indikováno k léčbě primární chronické imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) a k léčbě těžké trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří mají podstoupit invazivní zákrok. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se má provádět pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění. **Chronická imunitní trombocytopenie:** Ke snížení rizika krvácení je třeba použít nejnižší dávku přípravku Doptelet nutnou k dosažení a udržení počtu trombocytů v hodnotě $\geq 50 \times 10^9/l$ podle potřeby. Avatrombopag se nemá používat k normalizaci počtu trombocytů. Doporučená zahajovací dávka přípravku Doptelet je 20 mg (1 tableta) jednou denně s jídlem. Po zahájení léčby je třeba nejméně jednou týdně provádět vyhodnocení počtu trombocytů, dokud nebude dosaženo stabilního počtu trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ a $\leq 150 \times 10^9/l$. Počet trombocytů je potřeba nadále sledovat. Úpravy dávky vycházejí z následného počtu trombocytů. Nemá se překračovat denní dávka 40 mg (2 tablety). Věnujte prosím pozornost doporučenému dávkování v případě souběžně podávaných středně silných nebo silných duálních induktorů nebo inhibitorů CYP2C9 a CYP3A4/5 nebo se samotnými CYP2C9 u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií a v případě zvláštních populací – viz SPC. **Chronické onemocnění jater:** Před zahájením léčby přípravkem Doptelet a v den zákroku je třeba provést vyšetření počtu trombocytů. Doporučená denní dávka avatrombopagu závisí na počtu trombocytů pacienta (viz tabulka 1 v SPC). Podávání přípravku by mělo být zahájeno 10 až 13 dní před plánovaným zákrokem. Pacient by měl zákrok podstoupit 5 až 8 dní po poslední dávce avatrombopagu. Avatrombopag by se neměl užívat déle než 5 dní. **Způsob podání:** Přípravek Doptelet je určen k perorálnímu podání a tablety by se měly užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění a opatření:** Je známo, že u pacientů s chronickým onemocněním jater hrozí zvýšené riziko tromboembolických příhod. U pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií se vyskytly tromboembolické příhody (arteriální nebo venózní) u pacientů užívajících avatrombopag. Po ukončení léčby avatrombopagem se u většiny pacientů počet trombocytů vrátí na výchozí hodnoty během 2 týdnů, což zvyšuje riziko krvácení a v některých případech to může vést ke krvácení. Při současném podávání přípravku Doptelet se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 nebo se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C9 je však nutná opatrnost, protože tyto léky mohou zvyšovat expozici avatrombopagu. Předpokládá se, že zmnožený retikulín v kostní dřeni je výsledkem stimulace trombopoetického (TPO) receptoru. Proto se před léčbou a během léčby avatrombopagem doporučuje vyšetření buněčných morfologických abnormalit pomocí nátěru periferní krve a kompletního krevního obrazu. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s chronickým onemocněním jater. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Současné užívání avatrombopagu se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. flukonazol) zvyšuje expozici avatrombopagu. Současné užívání středně silných nebo silných duálních induktorů CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. rifampicin, enzalutamid) snižuje expozici avatrombopagu a může vést ke snížení účinku na počet trombocytů. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání avatrombopagu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání přípravku Doptelet se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti avatrombopagu v mateřském mléce, o jeho účincích na kojené dítě ani účincích na tvorbu mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Doptelet. Vliv avatrombopagu na plodnost u člověka nebyl prokázán a riziko nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, pocit únavy. Časté: trombocytopenie, anémie, splenomegalie, hyperlipidemie, snížená chuť k jídlu, závrať, diskomfort v hlavě, migréna, parestezie, hypertenze, epistaxe, dyspnoe, nauzea, průjem, zvracení, bolest horní části břicha, flatulence, vyrážka, akné, petechie, pruritus, artralgie, bolest zad, bolest končetin, myalgie, muskuloskeletální bolest, astenie, glykemie zvýšená, počet trombocytů zvýšený, glykemie snížená, krevní triglyceridy zvýšené, laktátdehydrogenáza v krvi zvýšená, počet trombocytů snížený, alaninaminotransferáza zvýšená, gastrin v krvi zvýšený. Vybrané nežádoucí účinky s frekvencí méně časté: tromboembolické příhody, trombocytopenie po přerušení léčby u pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií. Hypersenzitivní reakce zahrnující pruritus, vyrážku nebo otok obličeje a jazyka. Seznamte se, prosím, s úplným seznamem nežádoucích účinků viz SPC kapitola 4.8. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/19/1373/001-003. **Datum revize textu:** 22.5.2025. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o aktuální výši úhrady na www.sukl.cz.

Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Na Strži 65/1702, 140 00 Praha 4. Tel.: +420 296 183 236. Podrobné informace o léčivém přípravku jsou rovněž uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com.

Doptelet[®] je ochrannou známkou AkaRx, Inc. Sobi je ochrannou známkou Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2025 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Všechna práva vyhrazena.

URČENO PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST.

Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky nebo firmě Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. prostřednictvím e-mailu: mail.cz@sobi.com.

Úvodní slovo k tématu čísla

Ivana Tašková

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

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

Medicína 21. století klade důraz na individualizaci péče a důsledné uplatňování principů medicíny založené na důkazech. Cílem je volit léčebné postupy, které jsou nejen vědecky podložené, ale zároveň reflektují specifické biologické i psychosociální charakteristiky jednotlivých pacientů. Významným akcelerátorem tohoto posunu je digitalizace a technologický rozvoj, které zvyšují efektivitu, bezpečnost i kvalitu zdravotní péče.

Jedním z hlavních nástrojů personalizované medicíny je metoda terapeutického monitorování léčiv (*therapeutic drug monitoring*, TDM), která spolu s farmakogenetikou tvoří základ individualizovaného přístupu k farmakoterapii našich pacientů. V posledním desetiletí zaznamenala metoda TDM výrazný rozvoj, zejména díky lepší dostupnosti tohoto vyšetření, ať už z důvodu vyššího počtu laboratoří a odběrových míst, nebo díky rozšíření škály analytů, které lze v biologickém materiálu – nejčastěji v plazmě – spolehlivě stanovit. Typicky se jedná o antibiotika, antimykotika, antiepileptika, psychofarmaka, imunosupresiva a jednotlivá léčiva z jiných skupin s úzkým terapeutickým indexem nebo komplexní farmakokinetikou (např. digoxin, theofylin aj.). TDM se tak stává nepostradatelným nástrojem, který dnes využíváme v každodenní praxi napříč mnoha medicínskými obory.

Pro efektivní využití TDM nestačí vyšetření pouze vhodně indikovat a správně načasovat odběr; velmi důležitým prvkem je i správná interpretace jeho výsledků, která zásadně ovlivňuje další klinický postup. Také v této oblasti došlo v posledních letech k výraznému posunu. V minulosti byla interpretace výsledků TDM zajišťována především pracovišti klinické farmakologie, která v této oblasti sehrála klíčovou roli. S postupným rozvojem klinické

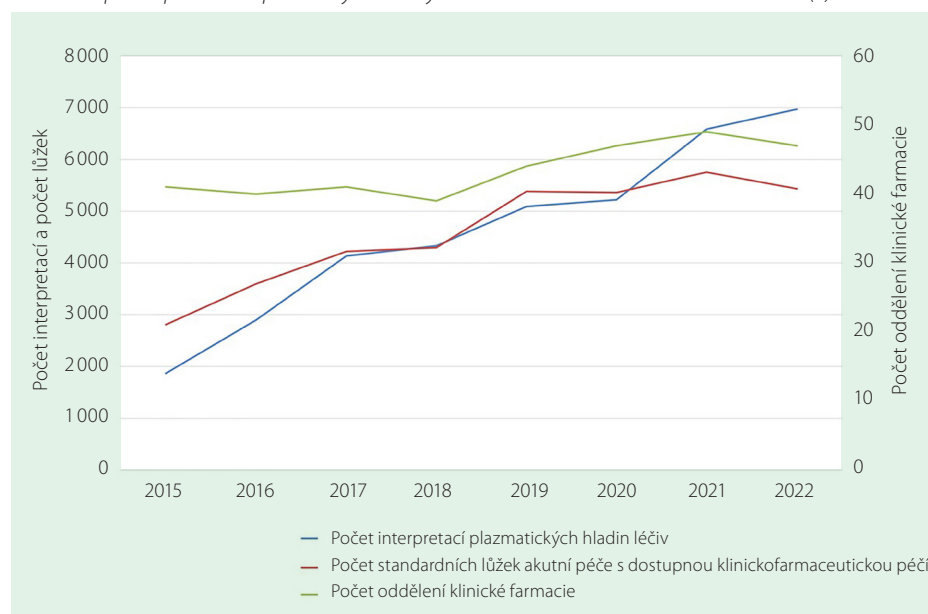
farmacie a rozšiřováním její působnosti tuto interpretační roli dnes stále častěji přebírají kliničtí farmaceuti. S dynamickým rozvojem tohoto oboru, zejména v posledním desetiletí, se indikace TDM vyšetření a interpretace jeho výsledků staly součástí každodenní praxe těchto odborníků. V současnosti jsou kliničtí farmaceuti dostupní přibližně pro 2/3 lůžek akutní péče (1), současně se buduje i síť ambulantních pracovišť (viz graf 1). Interpretace výsledků TDM je rovněž nedílnou součástí teoretické i praktické specializační přípravy v oboru klinická farmacie. Na řadě pracovišť je navíc k dispozici specializovaný software umožňující modelování plazmatických hladin vybraných léčiv, což dále zvyšuje kvalitu a predikční hodnotu interpretace výsledku. Ačkoliv je interpretace výsledků TDM klinickými farmaceuty v současnosti rutinně prováděna,

není v systému úhrad uznána jako samostatný výkon této odbornosti.

Cílem tohoto monotematického bloku je nabídnout čtenářům praktický pohled na současné možnosti metody TDM prostřednictvím čtyř příspěvků autorek z řad klinických farmaceutů. Jednotlivé články a kazuistiky kladou zejména důraz na praktický přínos samotné metody TDM, ale také na aktivní roli klinického farmaceuta při její indikaci a interpretaci. Tematický blok obsahuje příspěvky zaměřené na interní, infekční a psychiatrické obory. Nejedná se tedy o teoretické shrnutí principů metody, ale o ukázkou přístupu k TDM specifických léčiv nebo toho, jak může být tato metoda reálně implementována do rozhodovacích procesů při optimalizaci farmakoterapie.

Příspěvek doktorky Murínové ilustruje význam TDM v případě rezervního antibiotika

Graf 1. Vývoj počtu oddělení klinické farmacie, počtu lůžek akutní péče s dostupnou klinicko-farmaceutickou péčí a počet interpretací výsledků vyšetření TDM v letech 2015–2022 dle NZIP (2)



Graf vychází z dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) České republiky, která byla získána na základě výkazů vykazovaných v rámci Programu statistických zjišťování Ministerstva zdravotnictví ČR. Údaje mohou být podhodnocené, protože ne všechna oddělení klinické farmacie mají v současnosti dostatečné technické možnosti a podmínky k přesné a systematické evidenci své činnosti.

linezolidu a zamýšlí se nad otázkou, zda již byla naplněna kritéria pro rutinní stanovování jeho plazmatických hladin.

Doktorka Pechandová se ve svém článku věnuje TDM teofylinu – léčiva, které je již na trhu několik desetiletí, avšak problematika bezpečnosti jeho podávání zůstává nadále aktuální. Theofylin se často objevuje v medikaci geriatrických pacientů s četnými komorbiditami nebo

poruchami eliminačních orgánů. Intoxikace tímto léčivem jsou i v dnešní době důvodem k hospitalizaci a mohou vést i k fatálním následkům.

Tematický blok doplňují dva články klinických farmaceutek z Psychiatrické nemocnice Bohnice – doktorky Taškové a magistry Šafářové. První se zaměřuje na propojení dvou přístupů personalizované medicíny, TDM a farmakogenetiky, v oboru psychiatrie a upozor-

ňuje na fenomén fenokonverze. Druhý článek demonstruje na krátké kazuistice využití TDM ke zhodnocení klinického významu interakčního potenciálu metamizolu, jehož rizikovitost bývá v klinické praxi vnímána rozdílně.

Cílem našeho bloku je prohloubit porozumění možnostem využití metody TDM v každodenní klinické praxi a zároveň představit roli klinických farmaceutů v této oblasti.

LITERATURA

1. Gregorová J, Langmaierová K. Klinická farmacie. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví; 2022.

ISBN 978-80-87023-61-7.

2. Národní zdravotnický informační portál. Výkaz A007 – Klinická

farmacie [Internet]. Praha: NZIP; [citováno 27. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/data/1793-vykaz-a007-klinicka-farmacie>.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

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

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



Retrospektívna analýza účinnosti remdesiviru v liečbe ochorenia COVID-19 počas druhej pandemickej vlny

Lucia Žigová, Orsolya Hrubá, Andrea Gažová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovensko

Pandémia ochorenia COVID-19 priniesla nečakané výzvy pre zdravotníctvo a podnietila intenzívny výskum nových terapeutických prístupov. Remdesivir, nukleozidový analóg so schválenou indikáciou na liečbu COVID-19, bol súčasťou viacerých klinických štúdií s cieľom zhodnotiť jeho účinnosť. Zatiaľ čo niektoré z nich naznačili potenciálny klinický prínos, iné nepreukázali jednoznačný efekt na zníženie mortality alebo skrátenie hospitalizácie. Cieľom tejto retrospektívnej štúdie bolo analyzovať, či podanie remdesiviru počas druhej pandemickej vlny ovplyvnilo klinické výsledky hospitalizovaných pacientov s COVID-19. Do analýzy bolo zaradených 202 pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19, ktorí boli hospitalizovaní na V. internom oddelení Univerzitnej nemocnice Bratislava v Ružinove. Podanie remdesiviru sa nepreukázalo ako štatisticky významný nezávislý faktor ovplyvňujúci mortalitu a jeho podanie nebolo nezávisle asociované so skrátením dĺžky hospitalizácie. Klinický prínos remdesiviru však môže byť ovplyvnený viacerými faktormi vrátane správneho načasovania liečby, klinického stavu pacienta a kombinácie remdesiviru s inými terapeutickými postupmi.

Kľúčové slová: COVID-19, farmakoterapia, antivirotiká, remdesivir.

Retrospective evaluation of remdesivir effectiveness in the treatment of COVID-19 disease during the second wave of the pandemic

The COVID-19 pandemic has posed unforeseen challenges to healthcare systems and prompted intensive research into novel therapeutic strategies. Remdesivir, a nucleoside analogue with an approved indication for the treatment of COVID-19, has been included in numerous clinical trials aimed at evaluating its efficacy. While some of these studies suggested a potential clinical benefit, others failed to demonstrate a clear effect on mortality reduction or shortening of hospital stay. The aim of this retrospective study was to evaluate whether the administration of remdesivir during the second pandemic wave influenced clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. A total of 202 patients with laboratory-confirmed COVID-19 disease were included in the analysis. The administration of remdesivir was not identified as a statistically significant independent factor influencing mortality, nor was it independently associated with reduced length of hospitalization. However, the clinical benefit of remdesivir may be influenced by several factors, including appropriate timing of administration, the patient's clinical condition, and combination with other therapeutic approaches.

Key words: COVID-19, pharmacotherapy, antivirals, remdesivir.

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:

UK/3135/2024

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):194-198

<https://doi.org/10.36290/far.2025.049>

Článok prijat redakci: 20. 6. 2025

Článok prijat k tisku: 1. 10. 2025

doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

aandragazova@gmail.com

Úvod

Mechanizmus účinku antivirotických liečiv – nukleozidové analógy

Pandémia COVID-19 priniesla so sebou globálne výzvy pre zdravotníctvo a podmienila intenzívny výskum nových liečebných prístupov, najmä biologických a antivirotických liečiv.

Antivirotické liečivá cieľia na špecifické vírusové enzýmy a zasahujú do vírusového cyklu SARS-CoV-2 (1). Po vstupe vírusu do hostiteľskej bunky sa vírus začne replikovať a spúšťa sa translácia vírusových proteínov. RNA-dependentná RNA polymeráza (RdRp) zohráva kľúčovú úlohu v replikácii väčšiny RNA vírusov a predstavuje významný terapeutický cieľ antivirotických liečiv. Keďže u človeka nie je známy funkčný ekvivalent tohto enzýmu, RdRp predstavuje selektívny cieľ pre vývoj liečiv (2).

Mechanizmus účinku nukleozidových analógov spočíva v tom, že sa zabudujú do novovznikajúceho reťazca vírusovej RNA namiesto prirodzených nukleozidov. Týmto spôsobom predčasne ukončujú syntézu vírusovej RNA alebo spôsobujú chyby v sekvencii, čím bránia správnej replikácii vírusového genómu (3). Hlavnými predstaviteľmi skupiny nukleozidových analógov v pandemickom období boli liečivá remdesivir a molnupiravir.

Molnupiravir

Molnupiravir sa podával ako ribonukleozidový prekurzor N-hydroxycytidínu s preukázanou širokospektrálnou antivírusovou aktivitou. Pôsobil proti rôznym RNA vírusom a po perorálnom podaní sa rýchlo metabolizoval na aktívny metabolit N-hydroxycytidín. Aktívny metabolit sa distribuoval do rôznych tkanív a následne bol fosforylovaný kinázami na intracelulárnej úrovni na aktívnu formu N-hydroxycytidín-5'-trifosfát. Tento trifosfát funguje ako kompetitívny alternatívny substrát pre vírusový enzým RdRp a integruje sa do novovznikajúcej vírusovej RNA, čo vedie k akumulácii mutácií vo vírusovom genóme. Týmto procesom sa vírus stáva neinfekčným a nemôže sa ďalej replikovať (4).

Aj keď bol predtým molnupiravir v Európskej únii núdzovo schválený, jeho trvalá regis-

trácia bola zamietnutá z dôvodu nedostatočných dôkazov o klinickom prínose (5).

Remdesivir

Remdesivir pôsobí ako kompetitívny inhibitor vírusového enzýmu RdRp a bol pôvodne testovaný na liečbu eboly (6). V roku 2020 bol zaradený do medzinárodného klinického skúšania SOLIDARITY v rámci liečby ochorenia COVID-19, ktoré uskutočnila Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) (7). Spomínaná štúdia však naznačila, že liečba remdesivrom nevedla k významnému skráteniu času potrebného na dosiahnutie klinického zlepšenia.

Napriek zisteniam štúdie SOLIDARITY odporúčajú usmernenia od National Institutes of Health použitie remdesivru pri liečbe COVID-19 u pacientov, ktorí nevyžadujú mechanickú ventiláciu. Tieto odporúčania nadväzujú na štúdiu Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1 (ACTT-1), ktorá preukázala podstatné skrátenie času do zotavenia (8, 9) (Tab. 1).

Európska lieková agentúra (EMA) schválila remdesivir na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých pacientov a detí starších ako 4 týždne. Iniciálna terapia u dospelých pacientov a detí s hmotnosťou vyššou ako 40 kilogramov spočívala v infúznom podaní 200 mg liečiva v 1. deň a následne 100 mg raz denne (10). EMA udelila remdesivru podmienené rozhodnutie o registrácii v júli 2020, ktoré bolo zmenené na bežné rozhodnutie o registrácii v auguste 2022 (10).

Cieľ a metodika štúdie

Cieľom retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť vplyv remdesivru na klinické výsledky hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 počas druhej pandemickej vlny v období október 2020 až január 2021.

Do analýzy bolo zapojených 202 pacientov v období október 2020 až január 2021 hospitalizovaných na V. internej klinike

Univerzitetnej nemocnice Bratislava s ochorením COVID-19 potvrdeným PCR testom. Štúdia bola vykonaná v súlade s etickými princípmi Helsinskej deklarácie. Analýza bola založená na plne anonymizovaných retrospektívnych údajoch extrahovaných z nemocničných záznamov v súlade so Štatútom Etickej komisie Univerzitetnej nemocnice v Bratislave (Po-138/2015). Všetky záznamy pacientov boli pred analýzou anonymizované, aby sa zabezpečila ochrana súkromia a údajov. Medzi zaznamenané údaje patrili demografické, antropometrické dáta, klinické a laboratórne parametre a podaná farmakoterapia.

Spojité premenné boli porovnávané prostredníctvom Mann-Whitney U testu, kategorizované premenné prostredníctvom chí-kvadrát testu a vypočítané odds ratio (OR) s 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) a p-hodnotami v programe GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, USA).

Imputácia chýbajúcich údajov a multivariátné analýzy vrátane výberu kovariátov boli realizované v programe RStudio, verzia 4.5.1. V rámci multivariátnych analýz boli chýbajúce údaje spracované pomocou viacnásobnej imputácie (balík mice, verzia 3.18.0). Výber kovariátov prebiehal v dvoch krokoch:

1. kovariáty, ktoré boli najsilnejšie asociované s výsledkom, boli identifikované pomocou LASSO regresie (balík glmnet, verzia 4.1.9),
2. ďalšie potenciálne premenné boli selektované na základe ich univariátnych korelácie s intervenciou (Pearsonov korelačný koeficient > 0,2, balík pairwise.complete.obs).

Finálny súbor kovariátov zahŕňal všetky premenné identifikované ktoroukoľvek z daných metód. Následne sme použili Coxov model proporcionálnych rizík na vyhodnotenie vzťahu medzi vybranými kovariátmi

Tab. 1. Klinické štúdie uskutočnené s remdesivrom a ich závery

Štúdie	Závery
Adaptive COVID-19 Treatment Trial	Významné skrátenie mediánu času do zotavenia (10 dní oproti 15 dňom). Nepreukázal sa štatisticky významný efekt remdesivru na zníženie miery úmrtnosti (8).
Štúdia SOLIDARITY	Liečba remdesivrom nevedla k významnému skráteniu času potrebného na dosiahnutie klinického zlepšenia (7).
Porovnávacíe analýzy observačných kohort	Pacienti hospitalizovaní s COVID-19, ktorí dostávali remdesivir, mali výrazne znížené riziko úmrtia na 14. a 28. deň. Potvrdili pretrvávajúci prínos liečby remdesivrom u hospitalizovaných pacientov (11).

a úmrtnosťou počas hospitalizácie. Výsledky sú uvádzané ako hazard ratio (HR) s 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) a p-hodnotami (balík survival, verzia 3.8.3).

Na analýzu času do prepustenia z nemocnice pri zohľadnení konkurenčného rizika úmrtia počas hospitalizácie bol použitý Fineov-Grayov model subdistribučného rizika (balík cmprsk, verzia 2.2.12). Výsledky sú uvádzané ako subdistribučné hazard ratio (sHR) s 95 % intervalom spoľahlivosti (CI) a p-hodnotami. Grafické zobrazenie bolo spracované v programe GraphPad Prism 5. Za štatisticky významné boli považované hodnoty s $p < 0,05$.

Výsledky

Charakteristika súboru pacientov

Do štúdie bolo zahrnutých 202 pacientov, ktorí boli v období október 2020 až január 2021 hospitalizovaní s ochorením COVID-19 na V. internej klinike Univerzitetnej nemocnice Bratislava v Ružinove. Počet pacientov, ktorí ochorenie COVID-19 prekonali a následne boli z nemocnice prepustení, bol 120 (označovaní ako survivors), a počet pacientov, ktorí ochoreniu COVID-19 podľahli, bol 82 (označovaní ako non-survivors). Priemerný vek pacientov v skupine survivors bol signifikantne nižší a predstavoval $67,38 \pm 15,69$ roka v porovnaní s vekom pacientov zo skupiny non-survivors, ktorý predstavoval $75,84 \pm 10,38$ roka. Index telesnej hmotnosti (BMI) ani počet dní hospitalizácie sa medzi skupinami pacientov signifikantne nelíšil (Tab. 2).

Najčastejšie užívané liečivá počas hospitalizácie sú uvedené v tabuľke 3. Remdesivir bol indikovaný u 31 pacientov (15,3%), z toho u 20 pacientov v skupine survivors a u 11 pacientov v skupine non-survivors. Podávanie remdesiviru bolo u všetkých pacientov sprevádzané komedikáciou glukokortikoidmi.

Obrázok 1 poukazuje na to, že rozdiel v podaní remdesiviru sa medzi pacientmi v skupinách survivors a non-survivors štatisticky nelíšil (OR = 0,349, 95 % CI: 0,349 – 1,717; $p = 0,665$). Podanie ceftriaxónu bolo signifikantne častejšie u pacientov, ktorí počas hospitalizácie zomreli (OR = 2,099, 95 % CI: 1,150 – 3,829; $p = 0,022$), pravdepodobne v dôsledku častejšieho podania tohto liečiva v kritických stavoch. Podávanie vitamínu D v dávke menšej ako 4000 IU bolo častejšie zaznamenané u pa-

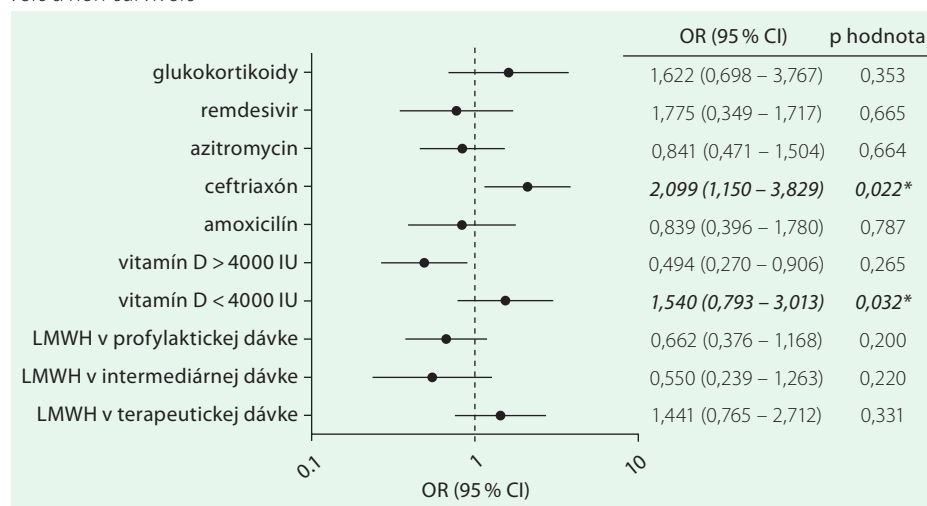
Tab. 2. Základná charakteristika súboru pacientov

Parameter	Všetci n = 202 pacientov	Survivors n = 120 pacientov	Non-survivors n = 82 pacientov	p-hodnota
Vek (Mean ± SD)	70,81 (14,37)	67,38 (15,69)	75,84 (10,38)	< 0,0001***
Pohlavie (M/Ž)	98/104	54/66	44/38	0,2266
BMI (Mean ± SD)	28,82 (6,87)	29,28 (7,793)	28,12 (5,209)	0,2386
Počet dní hospitalizácie (Medián ± IQR)	10 (7 – 18)	10,50 (8 – 18,75)	9 (6 – 17)	0,0784

Tab. 3. Najčastejšie užívané liečivá počas hospitalizácie

Liečba počas hospitalizácie	Všetci n = 202 pacientov	Survivors n = 120 pacientov	Non-survivors n = 82 pacientov
Kortikosteroidy	173 (85,6 %)	100 (83,3 %)	73 (89,0 %)
Remdesivir	31 (15,3 %)	20 (16,67 %)	11 (13,4 %)
Azitromycín	128 (63,3 %)	78 (65,0 %)	50 (61,0 %)
Ceftriaxón	125 (61,8 %)	66 (55,0 %)	59 (72,0 %)
Amoxicilín	35 (17,3 %)	22 (18,3 %)	13 (15,9 %)
Vitamín D menej ako 4000	76 (37,6 %)	23 (19,2 %)	53 (64,6 %)
Vitamín D viac ako 4000	115 (56,9 %)	90 (75,0 %)	25 (30,5 %)
LMWH v profylaktickej dávke	96 (47,5 %)	62 (51,7 %)	34 (41,5 %)
LMWH v intermediárnej dávke	31 (15,3 %)	22 (18,3 %)	9 (11,0 %)
LMWH v terapeutickej dávke	53 (26,2 %)	28 (23,3 %)	25 (30,5 %)

Obr. 1. Vizualizácia porovnania najčastejšie užívaných liečiv počas hospitalizácie v skupine survivors a non-survivors

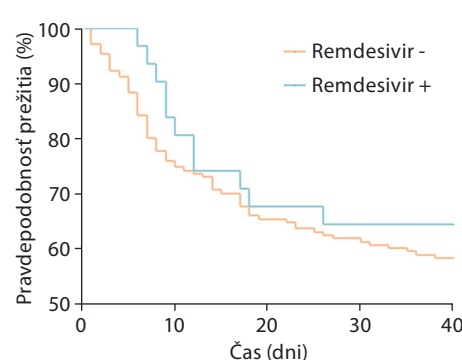


cientov, ktorí ochoreniu COVID-19 podľahli (OR = 1,540, 95 % CI: 0,793 – 3,013, $p = 0,032$), zatiaľ čo dávka vitamínu D vyššia ako 4000 IU bola častejšia u pacientov v skupine survivors, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný (OR = 0,494, 95 % CI: 0,270 – 0,906; $p = 0,265$).

Analýza prežívania pacientov liečených remdesivirom

Základným cieľom štúdie bolo zhodnotiť vplyv remdesiviru na prežívanie a dĺžku hospitalizácie pacientov s ochorením COVID-19. Na analýzu prežívania bola použitá Kaplanova-Meierova analýza, ktorá umožnila vizualizovať rozdiely v prežívaní medzi skupinami (Obr. 2). Porovnávali sme skupiny pacientov, ktorí počas hospitalizácie dostávali antiviro-

Obr. 2. Kaplanova-Meierova krivka pravdepodobnosti prežívania pacientov s remdesivirom a bez remdesiviru



tikum remdesiviru (n = 31 pacientov), a tých, ktorí liečbu remdesivirom nemali indikovanú (n = 171 pacientov). Rozdiel v prežívaní medzi skupinami pacientov s a bez remdesiviru

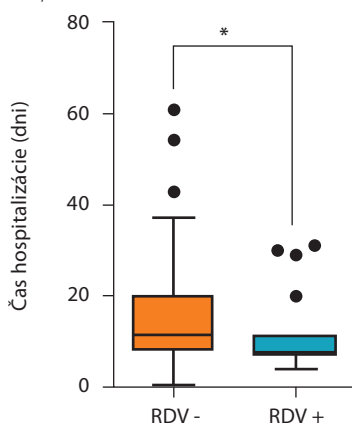
nebol štatisticky významný (Mantel-Cox test, $p = 0,458$; HR = 1,251; 95 % CI = 0,693 – 2,257).

Po adjustovaní na najvýznamnejšie demografické, klinické a laboratórne parametre identifikované prostredníctvom LASSO v multivariantnom Coxovom regresnom modeli (Obr. 3) remdesivir taktiež neprekúžal štatisticky významnú asociáciu s prežítaním (HR = 1,118, 95 % CI: 0,636 – 1,966; $p = 0,695$). Naopak, niektoré identifikované premenné vykazovali významné asociácie s prežítaním. Každý bod v Charlsonovom indexe komorbidít bol spojený s 12,3% zvýšením rizika úmrtia (HR = 1,123, 95 % CI: 1,029 – 1,228; $p = 0,009$). Prechod na závažnejšiu formu oxygenoterapie (low flow oxygenoterapia – high flow oxygenoterapia – umelá pľúcna ventilácia) zvyšoval riziko úmrtia o 65% (HR = 1,650, 95 % CI: 1,139 – 2,391; $p = 0,009$). Naopak, užívanie vitamínu D v dávke vyššej ako 4000 IU počas hospitalizácie bolo asociované s významne nižším rizikom úmrtia (HR = 0,549, 95 % CI = 0,353 – 0,853; $p = 0,008$). Každé zvýšenie počtu PCR cyklu, ktorý nepriamo poukazuje na vírusovú záťaž, bol spojený s 4,6% znížením rizika úmrtia so štatistickou významnosťou (HR = 0,954, 95 % CI: 0,921 – 0,989; $p = 0,011$).

Analýza dĺžky hospitalizácie pacientov liečených remdesivirom a času do prepustenia

Následne sme porovnali dĺžku hospitalizácie v skupine survivors ($n = 120$ pacientov) u pacientov s remdesivirom a bez remdesiviru. V skupine pacientov, ktorí boli liečení remdesivirom, bol medián dĺžky hospitalizácie signifikantne kratší (8 dní, IQR 7 – 11 dní) v porovnaní so skupinou bez remdesiviru (11,5 dní, IQR 8 – 19,75 dní), $p = 0,0498$ (Obr. 4).

Obr. 4. Porovnanie dĺžky hospitalizácie u pacientov v skupine survivors s a bez remdesiviru



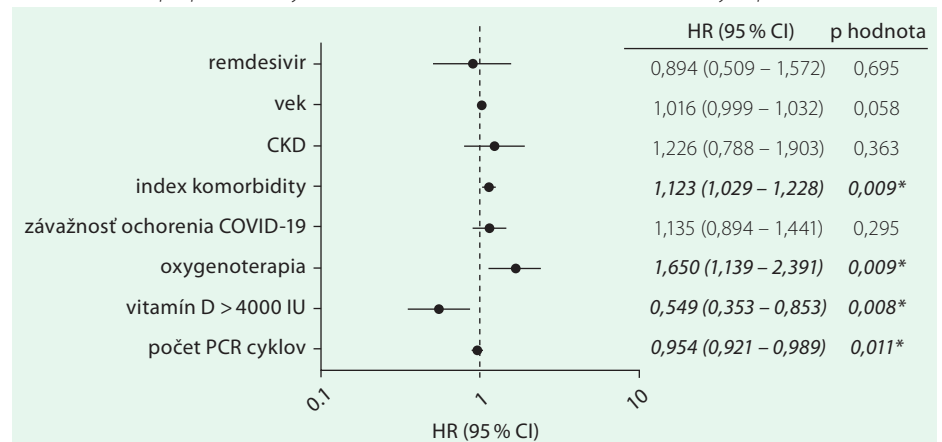
Na overenie pozorovania, či je podanie remdesiviru nezávisle asociované s rýchlejším prepustením z nemocnice, bola vykonaná multivariantná Fineova-Grayova analýza faktorov ovplyvňujúcich čas do prepustenia z nemocnice (Obr. 5). Do modelu boli zahrnuté premenné vybrané pomocou LASSO regresie, ktoré reprezentujú najvýznamnejšie demografické, klinické a laboratórne parametre. Podanie remdesiviru nebolo štatisticky asociované s vyššou pravdepodobnosťou skoršieho prepustenia v porovnaní s pacientmi bez remdesiviru (sHR = 1,134, 95 % CI: 0,660 – 1,951; $p = 0,650$). Naopak, suplementácia vitamínom D v dávke vyššej ako 4000 IU (sHR = 2,351, 95 % CI: 1,494 – 3,698; $p = 0,0002$) a vyšší počet PCR cyklov (sHR = 1,081, 95 % CI: 1,041 – 1,124; $p < 0,0001$) boli spojené s vyššou pravdepodobnosťou skoršieho prepustenia z nemocničnej starostlivosti. Vyšší vek (sHR = 0,979, 95 % CI: 1,014 – 1,066; $p = 0,002$), závažnejší priebeh ochorenia (sHR = 3,348, 95 % CI: 2,253 – 4,974; $p = < 0,00001$) a potreba oxygeno-

terapie (sHR = 1,887, 95 % CI: 1,324 – 2,689; $p = 0,0004$) sa spájali s nižšou pravdepodobnosťou skoršieho prepustenia z nemocnice.

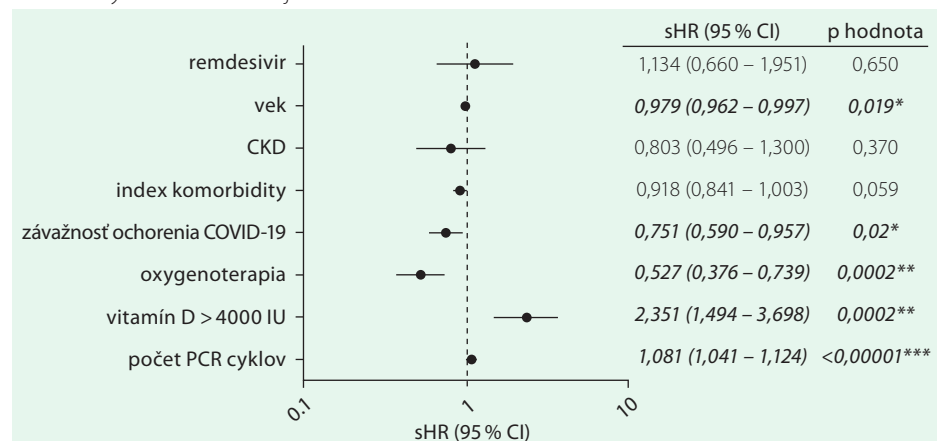
Diskusia

Remdesivir, nukleozidový analóg s inhibičným účinkom na RNA-dependentnú RNA polymerázu vírusu SARS-CoV-2, bol jedným z prvých antivirotických liečiv indikovaných v liečbe COVID-19. Napriek skorému schváleniu a širokému nasadeniu je jeho účinnosť naďalej predmetom diskusie, pričom výsledky robustných klinických štúdií zostávajú nejednoznačné. Randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia ACTT-1 (8) naznačila skrátenie mediánu času do zotavenia o približne 5 dní u hospitalizovaných pacientov s potrebou doplnkového kyslíka, avšak bez signifikantného vplyvu na mortalitu. Otvorená multicentrická štúdia WHO SOLIDARITY (7) nezistila žiadny štatisticky významný prínos remdesiviru na prežítanie, potrebu umelej ventilácie ani dĺžku hospitalizácie.

Obr. 3. Coxov proporcionálny model rizika úmrtia na základe identifikovaných prediktorov



Obr. 5. Vplyv identifikovaných premenných na pravdepodobnosť skoršieho prepustenia z nemocnice. Fineov-Grayov model konkurujúcich rizík



Táto retrospektívna analýza predstavuje prvú štúdiu na Slovensku, ktorá sa zamerala na hodnotenie účinnosti remdesiviru u hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19. V rámci analyzovaného súboru sa však nepotvrdil jednoznačný klinický prínos remdesiviru. Kaplanova-Meierova analýza prežívania neodhalila štatisticky významný rozdiel medzi skupinami pacientov s a bez liečby remdesivirom. V Coxovom proporcionálnom modeli taktiež nebola preukázaná významná asociácia medzi podaním remdesiviru a znížením rizika úmrtia. Ako významné prediktory mortality sa však ukázali Charlsonov index komorbidít a potreba oxygenoterapie, čo zodpovedá publikovaným štúdiám, ktoré takisto identifikujú tieto faktory ako prediktory horšej prognózy ochorenia COVID-19 (12, 13). Na rozdiel od uvedených rizikových faktorov bol vyšší počet cyklov PCR, ktorý nepriamo poukazuje na nižšiu vírusovú záťaž, a podávanie vitamínu D v dávke vyššej ako 4000 IU asociované so signifikantne nižšou pravdepodobnosťou úmrtia, čo je v súlade so štúdiami, ktoré naznačujú možný imunomodulačný účinok vitamínu D v patofyziológii COVID-19 (14, 15).

Pri analýze dĺžky hospitalizácie bol v skupine preživších pacientov pozorovaný trend ku kratšej hospitalizácii pri podaní remde-

siviru, ktorý dosiahol hraničnú významnosť. Tento efekt však nebol potvrdený vo Fineovom-Grayovom modeli konkurujúcich rizík. Remdesivir nebol asociovaný s vyššou pravdepodobnosťou skorého prepustenia z nemocnice. Štatisticky významné asociácie boli zaznamenané pri vyššom veku, a to horší priebeh ochorenia a vyšší stupeň oxygenoterapie ako významné prediktory dlhšej hospitalizácie. Vyšší počet PCR cyklov a suplementácia vitamínu D v dávke viac ako 4000 IU denne boli naopak asociované s vyššou pravdepodobnosťou skoršieho prepustenia z nemocnice.

Údaje z klinickej praxe naznačujú, že účinnosť remdesiviru môže byť významne ovplyvnená včasnou podaním a klinickým stavom pacienta (16). V našej analýze nebolo možné tieto faktory detailne zohľadniť, keďže údaje o presnom čase začatia liečby remdesivirom neboli dostupné. Okrem toho bol počet pacientov, ktorí boli liečení remdesivirom, relatívne nízky, čo mohlo znížiť štatistickú silu niektorých porovnaní. Napriek tomu poskytuje naša štúdia pohľad na účinnosť antivirovej liečby v reálnych klinických podmienkach a poukazuje na potrebu cieľnejšieho hodnotenia u vybraných skupín pacientov. Niekoľko štúdií totiž identifikovalo špecifické

subpopulácie, napríklad imunokompromitovaní pacienti s onkologickým ochorením, ktoré môžu z antivirovej liečby profitovať výraznejšie než všeobecná populácia (17).

Záver

V retrospektívnej analýze hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 sa nepodarilo preukázať štatisticky významný pozitívny vplyv podania remdesiviru na zníženie mortality alebo skrátenie dĺžky hospitalizácie pacientov. Klinický prínos remdesiviru môže byť podmienený viacerými faktormi, ako je včasné podanie liečiva, imunologický stav pacienta či vhodná kombinácia remdesiviru s inými terapeutickými prístupmi. Retrospektívna analýza nemusí plne zachytiť všetky premenné, ktoré ovplyvňujú výsledný efekt liečby. Limitáciou našej štúdie je relatívne nízky počet pacientov, ktorí počas hospitalizácie užívali liečivo remdesivir, čo mohlo ovplyvniť potenciálne efekty liečby.

V čase neustáleho vývoja nových variantov vírusu SARS-CoV-2 zostáva priebežné hodnotenie účinnosti liečby dôležitou súčasťou medicíny založenej na dôkazoch vyžadujúcou pravidelné prehodnocovanie klinických odporúčaní v súlade s aktuálnymi vedeckými poznatkami.

LITERATÚRA

1. Saber-Ayad M, Saleh MA, Abu-Gharbieh E. The Rationale for Potential Pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals* (Basel). 2020;13(5):96.
2. Imran M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021;26(19):5795.
3. Götte M. Remdesivir for the treatment of Covid-19: the value of biochemical studies. *Curr Opin Virol*. 2021;49:81-85.
4. Tian L, Pang Z, Li M, et al. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Immunol*. 2022;13:855496.
5. EMA, 2023. Lagevrio | European Medicines Agency (EMA). Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lagevrio>.
6. Frediansyah A, Nainu AF, Dhama K, et al. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;9:123-127.
7. Pan H, Peto R, Restrepo AMH, et al. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-1953.

8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813-1826.
9. National Institute Of Allergy And Infectious Diseases (NIAID). A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults. Clinical trial registration NCT04280705. B.m.: clinicaltrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>.
10. EMA, 2020. Veklury. European Medicines Agency. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>.
11. Bartoletti M, Mozaffari E, N Amin A, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness of Remdesivir to Treat Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospitalized Patients: Have the Guidelines Evolved With the Evidence? *Clin Infect Dis*. 2025.
12. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, et al. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabe-*

- tes Metab Syndr. 2020;14(6):2103-2109.
13. Zahornacky O, Rovnakova A, Surimova M, et al. Identifying Mortality Predictors in Hospitalized COVID-19 Patients: Insights from a Single-Center Retrospective Study at a University Hospital. *Microorganisms*. 2024;12(5):1032.
14. Nogues X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19 – Related Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e4017-e4027.
15. Sabit H, Abdel-Ghany S, Abdallah MS, et al. Vitamin D: A key player in COVID-19 immunity and lessons from the pandemic to combat immune-evasive variants. *Inflammopharmacology*. 2024;32(6):3631-3652.
16. Makkar Sr, Hansen K, Hotaling N, et al. Effect of Early and Delayed Treatment With Remdesivir on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2025; 12(2):ofae740.
17. Mozaffari E, Chandak A, Gottlieb RL, et al. Remdesivir Is Associated With Reduced Mortality in COVID-19 Patients Requiring Supplemental Oxygen Including Invasive Mechanical Ventilation Across SARS-CoV-2 Variants. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(10):ofad482.

Význam terapeutického monitorování teofylinu

Kristina Pechandová

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Strakonice, a. s.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Teofylin, celosvětově známý a dlouhodobě užívaný bronchodilatační lék v léčbě plicních onemocnění, má úzké terapeutické rozmezí. Značná interindividuální variabilita v jeho farmakokinetických parametrech, slabá korelace mezi dávkou a plazmatickou koncentrací, úzký vztah mezi plazmatickou koncentrací a klinickým efektem ho předurčují být vhodným kandidátem terapeutického monitorování léčiv. Teofylin se používá hlavně v léčbě plicních onemocnění, ale jeho očekávaný bronchodilatační efekt se uplatňuje až za dosažení vyšších plazmatických hladin. Během léčby je nutné jejich pravidelné stanovení k optimalizaci terapie. Vysoké hladiny jsou spojené se značným rizikem rozvoje závažných i fatálních nežádoucích účinků, které limitují klinické využití teofylinu. Při hodnocení plazmatických hladin je nutné zohlednit, zda se jedná o akutní intoxikaci, nebo dlouhodobé chronické předávkování, které je spojené s vyšším výskytem nepříznivých účinků již při nižších mnohdy ještě terapeutických hladinách. Pro správnou interpretaci musíme zvážit celou řadu proměnných daných charakteristikami pacienta, vlastnostmi molekuly teofylinu a další současně podávané medikace. Proto se doporučuje konzultovat s klinickým farmaceutem či farmakologem stanovení optimální dávky pro pacienta, vyhodnotit individuální farmakokinetické parametry, modelovat průběh koncentrací po zahájení léčby a sledovat následné plazmatické hladiny. V případě, že rizika převáží nad přínosy, by měl být lék včas vysazen.

Klíčová slova: teofylin, terapeutické monitorování léčiv, intoxikace, farmakokinetika.

The importance of therapeutic monitoring of theophylline

Theophylline, a worldwide known and long-used bronchodilators in the treatment of lung diseases, has a narrow therapeutic range. The considerable interindividual variability in its pharmacokinetic parameters, the weak correlation between dose and plasma concentration, and the close relationship between plasma concentration and clinical effect make it a suitable candidate for therapeutic drug monitoring. Theophylline is mainly used in the treatment of pulmonary diseases, but its expected bronchodilator effect is only exerted when higher plasma levels are reached. During treatment, their regular determination is necessary to optimize therapy. High levels are associated with a significant risk of the development of serious and fatal adverse effects, which limit the clinical use of theophylline. When assessing plasma levels, it is necessary to take into account whether acute intoxication or long-term chronic overdose is involved, which is associated with a higher incidence of adverse effects already at lower, often still therapeutic, levels. For a correct interpretation, we must consider a number of variables determined by patient characteristics, the properties of the theophylline molecule and other concomitant medications. It is therefore recommended to consult a clinical pharmacist or pharmacologist to determine the optimal dose for the patient, evaluate individual pharmacokinetic parameters, model the course of concentrations after initiation of treatment, and monitor subsequent plasma levels. If the risks outweigh the benefits, the drug should be discontinued in a timely manner.

Key words: theophylline, therapeutic drug monitoring, intoxication, pharmacokinetics.

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:

Výzkumné práce na článku byly podpořeny také projektem NETPHARM/New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences, reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, který je spolufinancován Evropskou Unií.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):199-205

<https://doi.org/10.36290/far.2025.069>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 12. 2025

PharmDr. Kristina Pechandová, Ph.D.

pechandova@seznam.cz

Úvod

Teofylin je léčivo s bronchodilatačním a protizánětlivým účinkem užívané především v terapii astma, CHOPN (chronické obstrukční plicní nemoci) a emfyzému. Mnohdy není zcela jasná indikace nebo opora pro jeho použití v doporučeních odborných společností (1, 2), i přesto zůstává v reálné praxi široce používaným bronchodilatanciem. Teofylin má relativně slabý bronchodilatační efekt v terapeutických hladinách. V popředí zájmu je dnes i jeho protizánětlivý účinek a schopnost zvrátit rezistenci ke kortikosteroidům již při nízkých dávkách. Je tedy na místě zvážit rozšíření terapeutického rozmezí až na dolní hranici 5 mg/l, kdy se prokazuje, že má teofylin významný protizánětlivý, imunomodulační účinek a indukuje účinnost kortikosteroidů (3). Česká pneumologická společnost ponechává teofylinu okrajovou roli jako fenotypicky specifickou léčbu pro pacienty s překryvem CHOPN s bronchiálním astmatem (tzv. ACO) při selhání první a druhé volby léčby (4). V léčbě astmatu odborná společnost uvádí jako další léčebnou možnost podání teofylinu s prodlouženým účinkem ve zcela výjimečných případech (5). Jeho terapeutické rozmezí je úzké a vysoké hladiny nad 20 mg/l jsou spojené se značným rizikem rozvoje závažných až fatálních nežádoucích účinků, které limitují klinické využití teofylinu. Především u starších pacientů, kdy nastávají fyziologické změny ve stáří, je častá polypragmazie a jsou přítomny další významné komorbidity, se zvyšuje riziko expozice vysokým hladinám teofylinu a s tím narůstá nebezpečí nežádoucích účinků (Tab. 1).

Farmakokinetické parametry

Strukturálně se jedná o dimethylxantin podobný kofeinu. Jeho malá molekula o velikosti 180,2 daltonu má výbornou absorpci po perorálním podání až 100 % ovšem malou distribucí do tělních tkání. Jeho distribuční objem (Vd) je pouze 0,45 l/kg (tedy je o něco menší než objem celkové tělesné vody). Teofylin se váže na albumin plazmy ze 40 až 60%. Významné změny v poměru albuminu v plazmě (onemocnění, při kterých dochází k závažnému poklesu albuminu, jako je cirhóza jater, nefrotický syndrom) mohou mít významný vliv na zvýšení podílu volného aktivního léčiva

a vést tak k rozvoji závažných nežádoucích účinků. Chronické onemocnění ledvin může zvyšovat podíl volného teofylinu až o 50% (7). Nevázaný teofylin se volně distribuuje do celotělové vody a jen omezeně do tuku.

Teofylin je extenzivně metabolizován v játrech rodinou enzymů cytochromu P450. 90% parentní látky je metabolizováno enzymy CYP1A2 (majoritně), minoritně enzymy CYP2E1 a CYP3A4. Enzymy CYP1A2 a CYP3A4 mají významný interakční potenciál, mohou být snadno indukovány nebo naopak inhibovány ostatními léčivy. Enzym CYP1A2 je známý tím, že jeho aktivita je ovlivněna i současně probíhajícím onemocněním při zvýšené produkci některých cytokinů – jaterní léze či infekce s horečkou, očkování mohou významně snížit jeho aktivitu (8). Tento enzym, který je zastoupený v játrech z 10% všech enzymů CYP450, hraje svou významnou roli v metabolismu xenobiotik a je pro něj známé, že je významně indukovaný tabákovým kouřem a polutanty. Činnost tohoto enzymu byla také prokázána u aktivace některých závažných karcinogenů (heterocyklické aminy) a je zvažována možná asociace s např. kolorektálním karcinomem (9). Ve variabilitě odpovědi na teofylin je zvažovaný i možný vliv genetického polymorfismu CYP1A2 (10).

Významné interakce mohou nastat při kombinaci s potravou (vysokoproteinová dieta, grilované maso – zvyšují clearance teofyli-

Tab. 1. Pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků po intoxikaci teofylinem u chronického užívání v závislosti na věku. Převzato podle (6)

Věk (roky)	Pravděpodobnost (95% CI)
25	0,11 (0,04–0,28)
40	0,23 (0,12–0,41)
50	0,36 (0,23–0,51)
60	0,50 (0,38–0,63)
70	0,65 (0,52–0,76)
80	0,77 (0,63–0,87)
90	0,87 (0,73–0,94)

nu) či některými rostlinnými doplňky. Třezalka tečkovaná dokáže indukovat množství enzymu CYP1A2, naopak některé miříkovité rostliny, které jsou součástí grilovacích koření směsí nebo andělka lékařská jako koření, ale i jako bylina se zklidňujícím účinkem, mohou metabolismus cestou CYP1A2 inhibovat (11). Významné interakce (zvýšení ustálené koncentrace nad 30%) shrnuje tabulka 2.

Teofylin je převážně metabolizován 8-hydroxylací na kyselinu 1,3-dimethylmochovou (přibližně 60–80% původního léčiva). Alternativními cestami N-demethylací vzniká 1-methylxanthin (8–24%) a účinný metabolit 3-methylxanthin (5–15%), který vzniká demethylací enzymem CYP1A2 a má asi 1/10 aktivity mateřské molekuly. U pacientů s terminálním nebo významným akutním selháním ledvin může dojít ke kumulaci tohoto metabolitu a přiblížit se tak účinku nemetabolizovaného teofylinu.

Tab. 2. Významné interakce s teofylinem. Upraveno podle (12, 13)

Léčivá látka	Typ interakce – vliv na teofylin	Vliv na plazmatické koncentrace teofylinu
Alkohol	1 jednotka tvrdého alkoholu – pokles clearance až na 24 h	Vzestup o 33 %
Ciprofloxacin	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 40 %
Disulfiram	Podles clearance, inhibicí hydroxylace a demethylace	Vzestup o 50 %
Fenytoin	Indukce metabolických enzymů	Pokles o 40 % – fenytoin i teofylin
Fenobarbital	Indukce jaterních enzymů, vzestup clearance	Pokles o 25 % alespoň 2týdenní terapií fenobarbitalem
Fluvoxamin	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 70 %
Interferon alfa	Pokles clearance	Vzestup o 100 %
Karbamazepin	Indukce CYP3A4	Pokles o 30 %
Pentoxifylin	Pokles clearance	Vzestup o 30 %
Propafenon	Pokles clearance + farmakologická interakce	Vzestup o 40 % + beta-2 blokáda snižuje účinek teofylinu
Propranolol	Inhibice CYP1A2	Vzestup o 100 % + beta-2 blokáda snižuje účinek teofylinu
Rifampicin	Indukce CYP1A2 a 3A4	Pokles o 20 a 40 %

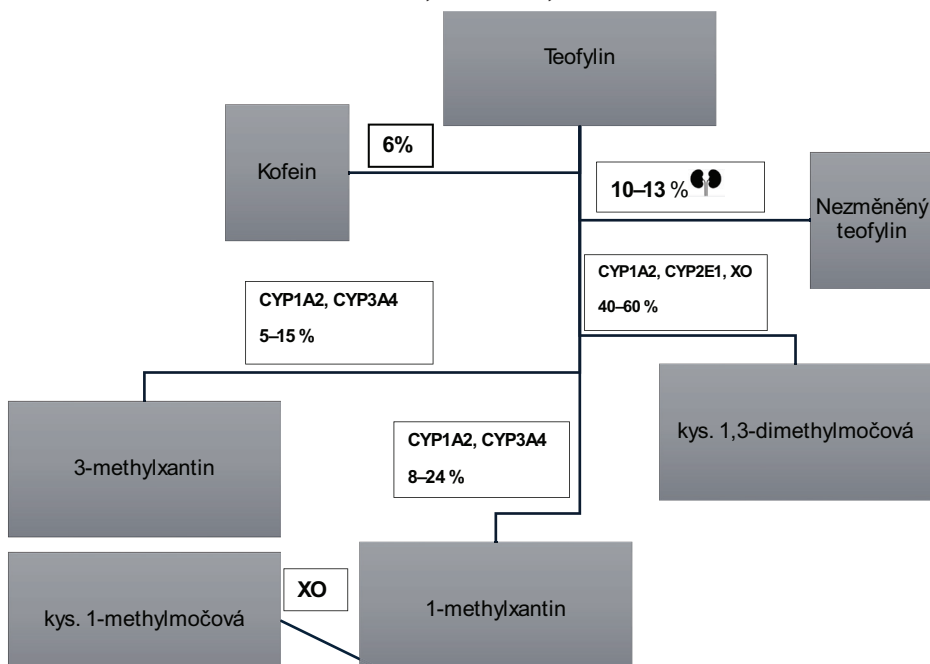
Teofylin se podílí na dramatickém vzestupu renální clearance lithia a je nutné navýšení dávky lithia až o 60%. Dále snižuje dostupnost a clearance zafirlukastu, pokles hladin až o 40%. Při současném užívání teofylinu mohou být nutné vyšší dávky benzodiazepinů (BDZ), neboť teofylin blokuje adenosinové receptory pro uvolnění adenosin působením BDZ

Malé množství, asi 6% molekuly, je N7-metylováno na farmakologicky účinný metabolit kofein. Hydroxylací enzymy CYP2E1 a 3A4 vznikají neaktivní metabolity (14) (Obr. 1). U novorozenců není cesta demethylace a hydroxylace plně rozvinuta. Teofylin u předčasně narozených dětí konvertuje na kofein z 10% až 30%. Obě aktivní molekuly (nemetabolizovaný teofylin a kofein) se u novorozenců pomaleji eliminují, neboť mají významně delší poločas než u dospělých. Poločas teofylinu u novorozenců je pět až desetkrát delší (14–57 hodin), poločas eliminace kofeinu je delší až dvacetkrát (40–231 hodin) v porovnání s dospělými jedinci (3–5 hodin), při chronickém podávání může dojít ke kumulaci obou aktivních látek (15).

Kinetika prvního řádu při hodnotách nepatrně vyšších nad terapeutickým rozmezím se u dospělých mění na kinetiku nultého řádu (N-demethylace i hydroxylace jsou saturační reakce). Poté i velmi malá změna vede k významným výkyvům v plazmatických koncentracích teofylinu.

Biologický poločas ($T_{1/2}$) teofylinu je ovlivnitelný celou řadou známých faktorů. Jako zásadní se prokázal věk pacienta – jsou významné rozdíly u dětí a seniorů. Clearance je velmi nízká u novorozenců, následně od 6. měsíce dramaticky vzrůstá, vrcholí ve 4 letech a následně od 16 let postupně klesá na hodnoty dospělých (12). Další významnou proměnou jsou komorbidity pacienta. $T_{1/2}$ je prodloužen u chronických alkoholiků, u pacientů s poruchou funkcí jater či ledvin, s městnavou srdeční chorobou nebo přítomnou infekcí. U pacientů s chronickou obstrukční chorobou pulmonální, s cor pulmonale nebo bez, může být rychlost clearance o mnoho pomalejší. U těchto pacientů může poločas teofylinu překročit 24 hodin. Příkladem je kazuistika muže, 75 let, normálního habitu, který byl přijatý pro exacerbaci CHOPN s dekompenzací levostranného srdečního selhání (NYHA III) a s tím související kardiorenální insuficiencí, pokles eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace) na 25 ml/min. Při dávkování 200 mg teofylinu/den byly změřené plazmatické koncentrace 25,2 mg/l. Z kliniky se u pacienta projevovala tachykardie s úzkostí, které ale mohou být spojovány i s exacerbací plicního onemocnění. Proto

Obr. 1. Schematické znázornění metabolických drah teofylinu



CYP – cytochrom P450, XO – xantin oxidáza

Tab. 3. Faktory ovlivňující celkovou clearance (CLt, ml/min/kg) teofylinu. Upraveno podle (12)

Vzestup clearance	Pokles clearance
Děti 1–4 roky vzestup o 243 % (CLt 1,7)	Věk nad 60 let – pokles o 30 %, novorozenci
Kouření (tabák, marihuana) – vzestup o 50 % u mladých, o 80 % ve stáří, pasivní kouření o 50 %	Srdeční selhání – pokles o 50 %
CHOPN – pokles o 35–46 %	
Vysoko proteinová, nízko karbohydrátová dieta	Vysoko karbohydrátová dieta
Grilované maso	Pneumonie/virové infekce/horečka – alespoň 24 h nad 39 °C
Cystická fibróza 14–28 let (CLt 1,25)	Jaterní (pokles až o 50 % a více, akutní hepatitida CLt 0,35, cirhóza CLt 0,31) / renální insuficience
Hypertyreoidismus (CLt 0,8)	Hypotyreóza (CLt 0,38)
	Vakcíny (vakcíny proti chřipce)
	Týden abstinence kouření, přechod na elektronické cigarety – pokles o 40 %

zde bylo velmi významné změřit plazmatické hladiny léčiva při dekompenzaci klinického stavu pacienta i při takto opatrném nízkém dávkování. Tento příklad značí významné prodloužení eliminace a kumulaci léčiva při kardiorenálním selhání u seniora.

Metabolismus a clearance teofylinu jsou vysoce variabilní, dále úzké terapeutické rozmezí, saturační kinetika a možný vzestup volné frakce teofylinu při poklesu albuminu mohou vést k intoxikaci. Pro správnou interpretaci plazmatických hladin a následnou úpravu dávkování je nutné dobře tyto proměnné znát. Významné rizikové faktory shrnuje tabulka 3. Navrženou modifikaci dávkování dle přidružených faktorů uvádí tabulka 4. Tabulka 5 přehledně sumarizuje základní farmakokinetické parametry léčiva.

Tab. 4. Modifikace dávkování teofylinu. Podle (16)

Přidružené onemocnění nebo rizikový faktor	Dávkovací koeficient
Nekuřák	1,0
Kuřák	1,6
Městnavé srdeční selhání	0,4
Pneumonie, závažná infekce	0,4
Cirhóza jater	0,4
Závažná obstrukce dýchacích cest	0,8

Co teofylin ovlivňuje?

Teofylin má dva odlišné účinky: relaxaci hladkého svalstva (tj. bronchodilataci) a potlačení reakce dýchacích cest na stimulaci zánětem (tj. nebronchodilatační profylaktické účinky). Bronchodilatace je zprostředkována nespecifickou inhibicí izoenzymů fosfodiesterázy (PDE, především PDE III a v menší míře PDE IV), zatímco účinky nesouvisející s bron-

chodilataci jsou zprostředkovány jinými molekulárními mechanismy. Teofylin zvyšuje sílu kontrakce bráničních svalů zvýšením absorpce vápníku přes adenosinem zprostředkované kanály (A), antagonismus na A_{2B} receptorech by mohl navozovat bronchodilatační efekt. Nicméně antagonismus receptoru A₁ vede k výskytu závažných nežádoucích účinků po podání teofylinu, jako jsou generalizované křeče, epileptické záchvaty a závažné srdeční arytmie. Předpokládané mechanismy účinku teofylinu uvádí tabulka 6.

Prudký jed nebo obyčejný čaj?

V roce 1895 byl z listů čajovníku izolován dimethylxantin nazvaný teofylin, který byl pacientům poprvé podán jako diuretikum. Jeho bronchodilatační efekt byl odhalen v roce 1922, široce se začal využívat až od 30. let 20. století. Úzké terapeutické okno a nespecifický mechanismus účinku tohoto alkaloidu přispívají k výskytu intoxikací.

Intoxikace dělíme na dvě skupiny – akutní a chronické. Akutní intoxikace (nevolnost, nechutenství, zvracení) se mohou projevit již při plazmatických hladinách 15 mg/l. Oproti tomu chronické nežádoucí účinky se projevují až po kumulaci léčiva, saturaci jeho metabolických drah a následnému poklesu clearance. Toxické účinky teofylinu vznikají především antagonismem adenosinových receptorů, neselektivní inhibicí PDE a nepřímou adrenergní aktivitou zvýšenými hladinami katecholaminů, stejně jako jeho hlavní žádoucí účinky. Při intoxikaci teofylinem adrenergní hyperstimulace způsobuje často pozorované metabolické odchylky – hypokalemii, hyperglykémii, metabolickou acidózu s poklesem bikarbonátu (v 79% u akutní intoxikace versus 43% u chronické). Hypokalemie je způsobena přesunem draslíku do buněk. S poklesem plazmatických hladin teofylinu dochází k rychlé úpravě stavu a je nutné redukovat suplementaci kaliem. Velmi závažné otravy jsou spojené s výskytem hyperkalcemie. Exces katecholaminů může také predisponovat pacienty k výskytu arytmií a hypotenzii zprostředkované beta-adrenergní vazodilatací.

Nejvyšší morbidita a mortalita byla u starších pacientů v souvislosti s chronickým předávkováním teofylinem (6, 17, 18). Projevy intoxikace jsou uvedeny v tabulce 7.

Tab. 5. Farmakokinetický profil teofylinu. Upraveno podle (10, 12, 16, 20)

Biologická dostupnost	96 % až 100 %
Vazba na bílkoviny	40–60 %
Clearance (16–60 let)	0,7 ml/min/kg
Extrakční hepatální koeficient	0,1
Distribuční objem	0,45 l/kg
Eliminační poločas	3–9 h, variabilní
Cesta eliminace – ledviny (nezměněno)	10 %
Metabolická (CYP1A2 (majoritně), CYP2E1 a CYP3A4)	90 %
Aktivní metabolit	3-methylxantin (1/10 aktivity parentní látky, někdy se udává 1/5)

Tab. 6. Mechanismy účinku teofylinu. Podle (11)

Neselektivní inhibice fosfodiesterázy (hlavně PDE III a IV)
Antagonismus receptorů adenosinu (A ₁ , A _{2A} , A _{2B})
↑ Aktivity histon deacetylázy 2 inhibicí fosfoinositid-3-kinázy-delta
↑ Sekrece IL-10
↑ Apoptózy zánětlivých buněk (neutrofilů, T buněk)
↓ Poly(ADP-ribose)polymerázy-1 (PARP-1)

Tab. 7. Projevy intoxikace teofylinem

Metabolické	Acidóza, hypokalemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Gastrointestinální	Bolest břicha, nevolnost (častěji chronická), nechutenství, zvracení (79–97 % u akutní intoxikace oproti 40–66 % u chronické), akutní vřed
Neurologické	Epileptické paroxysmy (často komplexní a generalizované, ale mohou se objevit i fokální a jednoduché záchvaty), křeče*, bolesti hlavy, agitovanost (akutní intoxikace)
Kardiovaskulární	Sinusová tachykardie, komorové arytmie (2–20 %)‡, vznik fibrilace/flutter síní, hypotenze (častěji u akutní)
Muskuloskeletální	Třes, vzácně rhabdomyolýza 4–7 %

*vysoká mortalita až v 50 % (18, 19)
‡nejčastější příčina úmrtí při intoxikaci teofylinem

Tab. 8. Shmutí postupů při předávkování teofylinem. Upraveno podle (20, 21)

Plazmatické koncentrace (cp)	Akutní intoxikace (významné riziko křečí, status epilepticus, smrtelné arytmie při cp ≥ 80–100 mg/l)	Chronická intoxikace (významné riziko závažných arytmií a křečí (pod 6 měsíců a nad 60 let) při cp ≥ 30–40 mg/l)
20–30 mg/l	Jedna dávka aktivního uhlí a monitoring pacienta	
> 30–100 mg/l	Opakované podání aktivního uhlí, každé 2–4 hodiny Opakovaně měřit plazmatické koncentrace	
		Zvážit hemodialýzu (HD) při výskytu nekontrolovatelných záchvatů, při refrakterním šoku, u život ohrožující arytmie (od cp 50–60 mg/l) Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky
> 100 mg/l	Zvážit antikonvulzivní terapii profylakticky	
Kontrola ostatních symptomů intoxikace		
Zvracení	Vysoké dávky ondansetronu (8–12 mg) Ne metoklopramid v monoterapii (nízká účinnost)	
Nevolnost	Gastroprotektce – ranitidin 150 mg, inhibitory protonové pumpy	
Záchvaty	i. v.: Diazepam 0,1–0,3 mg/kg do 15 mg 2. linie – fenobarbital (20 mg/kg do 1000 mg) midazolam, propofol	

Jak postupovat při předávkování

Doporučený postup při intoxikaci teofylinem prakticky shrnuje tabulka 8.

Studie na zvířecích modelech a zdravých dobrovolnících potvrdily, že eliminace teofylinu i jeho i. v. formy – aminofylinu je zvýšena opakovaným podáním aktivního uhlí.

To potvrzuje teorii, že teofylin podléhá zpětné difuzi z krve do střevního lumen, proto se vždy doporučuje podat aktivní uhlí v dostatečné dávce, na které se dobře váže (1 g/kg, maximálně 50 g, lze podat i nasogastrickou sondou) a projímadlo, a to bez ohledu na čas ingesce. Zároveň je třeba zajistit dostateč-

nou hydrataci pacienta. Aktivní uhlí redukuje plazmatický poločas teofylinu i po i. v. podání aminofylinu, a to až o 50%. Tento mechanismus se nazývá „gastrointestinální dialýza“, podstatou je, že se reabsorbovaný teofylin, ale i ještě neabsorbovaný teofylin po p. o. podání ze střevního lumen nevrátí vychytává na povrch aktivního uhlí (22, 23, 24). Projímadlo podporuje odchod navázaného komplexu teofylinu a aktivního uhlí.

Při výskytu křečí je lékem volby i. v. diazepam v dávce 0,1–0,3 mg/kg tělesné hmotnosti, až do celkové dávky 15 mg. Při změřených závažně vysokých plazmatických hladinách je nutné vždy zvážit podání profylaktické dávky, neboť rozvoj křečové aktivity může být pro pacienta fatální. Pokud záchvaty přetrvávají i po podání i. v. diazepam, je druhou linií volby i. v. midazolam nebo propofol. Není doporučovaný fenytoin, neboť se ukázal být neúčinný u obětí intoxikace teofylinem při indukovaných záchvatech.

Arytmii a vazodilataci navozenou teofylinem dobře ovlivňuje metoprolol i. v.

U pacientů s přetrvávajícím zvracením je významné zahájit agresivní antiemetickou terapii. Doporučují se vysoké dávky i. v. ondansetronu (počáteční dávka 0,15 mg/kg až do celkové dávky 16 mg), neměl by být použit metoclopramid v monoterapii, neboť byl málo efektivní. Protože teofylin zvyšuje sekreci kyselých žaludečních šťáv, je přínosné přidat gastroprotektici (21, 25).

Vzhledem k fyzikálním a farmakokinetickým vlastnostem molekuly je teofylin vhodným kandidátem na extrakorporální eliminaci léčiva. Hemodialýza (HD) je méně efektivní, proto jsou doporučovány účinnějšími modalitami (hemoperfuzí s aktivním uhlím – kde je ovšem vyšší riziko závažných komplikací). Eliminační metoda se doporučuje až u velmi závažných záchvatů, šoku, život ohrožujících arytmií, při koncentracích vyšších než 100 mg/l (u akutní intoxikace) nebo vyšších než 50 mg/l a 60 mg/l (pod 6 měsíců věku nebo nad 60 let; nad 6 měsíců věku a pod 60 let, jednotlivě) u chronické intoxikace. Dále je možné ji zvážit u vzrůstajících plazmatických koncentrací i přes optimální péči při intoxikaci (měřeno po dvou hodinách) a u pacientů, u kterých není možné opakované podání aktivního uhlí. Při rozvinutí závažných nežádoucích účinků se

ovšem prokázalo, že je hemodialýza nedokáže účinně ukončit, proto není ve většině případů doporučena (26).

Terapeutické monitorování teofylinu

Pro teofylin není možné stanovit jeden dávkovací režim vhodný pro všechny pacienty. Farmakokinetika je intra i interindividuálně rozdílná a proměnná řadou faktorů. Hlavní z nich jsou: věk, stravování, přidružená onemocnění, habitus pacienta, kouření, lékové interakce.

Efektivní terapeutické rozmezí specifikované v SPC 8–20 mg/l je poměrně úzké (20). Bez stanovení plazmatických hladin teofylinu může být pro kliniku obtížné určit, zda se jedná o nespecifické příznaky exacerbace plicního onemocnění nebo jiných přidružených onemocnění (nervozita, tachykardie, arytmie, snížená chuť k jídlu a další), nebo zda jsou již projevy intoxikace teofylinem. Stejně tak není možné odhadnout efekt teofylinu podle změn FEV1 (objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu), neboť bronchokonstrikce je jen jeden z parametrů podílejících se na neprůchodnosti dýchacích cest při astma a CHOPN (podílí se i např. slizniční edém a ucpání hlenem). FEV1 odráží změny všech parametrů v dýchacích cestách a jeho zlepšení je u pacientů individuální.

Pro správnou interpretaci výsledku je potřeba získat další data o pacientovi: demografická data – především věk, váhu a výšku, abúzus – kouření, alkohol, další přidružená onemocnění, konkomitanti medikaci a další faktory, které mohou mít vliv na farmakokinetiku teofylinu. Dále je nutné znát dávkovací schéma a dávku teofylinu, datum a čas odběru krevního vzorku vzhledem k podání teofylinu.

I když SPC stále doporučuje horní mez terapeutického rozmezí 20 mg/l, odborné publikace se kloní k rozmezí pro dospělé mezi 5–15 mg/l (21, 27, 28). SPC teofylinu (aktualizované 13. 8. 2025) nově uvádí nižší doporučené terapeutické rozmezí u dětí (5–12 mg/l).

Terapeutické hladiny mezi 10–15 mg/l již mohou u pacientů navodit bronchodilatační efekt bez projevů závažné toxicity. U některých pacientů mohou být přínosné dokonce

nižší hladiny u mírného astma nebo u neonatální apnoe.

Příkladem nutnosti bezpečnějšího terapeutického rozmezí je kazuistika ženy, které byly změřeny hladiny ještě v terapeutickém rozmezí 17,7 mg/l, a přesto se rozvinuly již závažné nežádoucí účinky – nechutenství, dolní dyspeptický syndrom, hypokalemie, stav po záchvatu generalizovaných tonicko-klonických křečí s poruchou vědomí. Jednalo se o seniorku, 85 let, BMI 33, bez významné osobní anamnézy (nepřítomnost srdečního selhání, jaterní a renální parametry byly normální) a bez předchozí neurologické diagnózy. Stav nebyl hodnocen jako možná souvislost s teofylinem, který byl v chronické medikaci ponechán beze změny dávky. Neboť se jednalo o hodnotu změřenou na konci dávkovacího intervalu, dosažené vrcholové plazmatické hladiny léčiva tedy byly již pro seniorku významně toxické a mělo být na to reagováno v tomto případě již vysazením teofylinu jako značně rizikového léčiva u rozvinutí tonicko-klonických křečí.

Plazmatickou hladinu bychom měli monitorovat vždy při nasazení terapie, při každé změně dávky, při podezření na projev nežádoucích účinků spojených s užíváním teofylinu. Vždy při vzniku nového akutního onemocnění nebo zhoršení průběhu chronického onemocnění, při změně v chronické medikaci, která může interferovat s teofylinem, při zanechání/zahájení kouření nebo při přechodu na elektronické cigarety.

Mírné nežádoucí účinky jako nauzea, nespavost, nechutenství, bolest hlavy, palpitace se mohou vyskytnout již při koncentracích nad 10 mg/l především u rychlé úvodní titrace dávkování teofylinu. Excesivní sekrece žaludeční kyseliny může vyvolat klinické projevy u pacientů s aktivním peptickým vředem. Dilatace dolního jícnového svěrače teofylinem vyprovokovat/zhoršit gastroezofageální reflux. Závažné neakceptovatelné nežádoucí účinky se mohou projevit již při koncentracích 15 mg/l – nauzea, zvracení, průjem, bolesti žaludku, bolesti hlavy, iritabilita, nervozita, nespavost, sinusová tachykardie. Nad 35 mg/l již stav progreduje k obtížně ovlivnitelným křečovým záchvatům, krvácení z GIT, arytmiím, ventrikulární tachykardii a srdečnímu selhání. U křehkých seniorů se může projevit již při hladinách nad 20 mg/l.

Načasování odběru plazmatických hladin

Při perorálním podání za správný odběr vzorku považujeme odběry po dosažení ustálených plazmatických hladin tedy 30–65 hodin (alespoň 2, ideálně 3 dny, které odpovídají přibližně 5 poločasům po nasazení teofylinu nebo změně dávky) za předpokladu, že nebyly vynechány ani přidány žádné dávky a žádná nebyla užívána v nestejných intervalech. Ideální a nejméně variabilní se jeví odebrat údolní hladinu v tzv. „trough“ (c_{\min}), tedy před podáním další dávky. Farmakokinetický software na pracovišti umožňuje zohlednit nepravidelné dávkování i odchylky v časech odběrů vzorků (jiných než c_{\min}), následně provést predikci hladin léčiva a navrhnout úpravu dávkování. Účinnost a toxicita teofylinu jsou v úzkém vztahu s dosaženou maximální (vrcholovou) koncentrací (c_{\max}), tedy maximálně 3 hodiny (obvykle 1–2 hodiny u neretardovaných forem) až maximálně 7 hodin po podání dávky retardovaného teofylinu v 12hodinovém dávkovacím intervalu. Dále je důležité během terapie zajistit co nejmenší fluktuaci mezi těmito dvěma vrcholy (c_{\min} a c_{\max}). Stanovení maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) je komplikováno variabilitou času jejího dosažení (T_{\max}). Tato variabilita je ovlivněna jak lékovou formou přípravku, tak individuálními parametry pacienta, včetně distribučního objemu.

Při intravenózním podání by mělo být preferované kontinuální podání nebo prodloužená infuze, abychom předešli toxickým vrcholům, které ohrožují pacienta rozvojem tachykardie a vznikem křečové aktivity. Při kontinuálním i. v. podání je ideální odebrat vzorek po 4–6 hodinách a 15 min před odběrem zastavit infuzi. Pokud se jedná o intermitentní podání, doporučujeme odběr vzorku po 4. až 5. dávce, „peaková“ koncentrace se stanovuje 30 min po dokapání infuze (29).

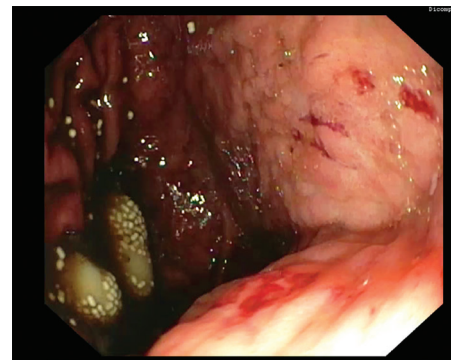
Zajímavým případem nutnosti terapeutického monitorování a kooperace několika odborností byla akutní intoxikace u ženy 59 let. Pacientka udávala, že užívala několik retardovaných kapek s mikropeletami teofylinu při zhoršující se dušnosti spolu s kombinovaným přípravkem paracetamolu s tramadolem. Žena byla přijata na lůžko intenzivní péče pro významnou sinusovou tachykardii 204/min, hypotenzi

TK 90/60 a opakované intenzivní zvracení s příměsí krve. Pacientka byla významně excitovaná, pociťovala třes celého těla a palpitace. Chronicky užívala teofylin 300 mg 1-0-1. Ostatní chronická medikace byla nevýznamná, v osobní anamnéze dominovala paranoidní schizofrenie a abúzus tramadolu. Byla změřena hladina teofylinu, která byla alarmující přes 100 mg/l. Pro významnou tachykardii byl podán i. v. metoprolol spolu s magnezium sulfátem. Byla zahájena agresivní antiemetická terapie ondansetronem ve vysokých dávkách současně s i. v. pantoprazolem. Jako nespecifické antidotum bylo doporučeno pacientce podat aktivní uhlí s projímadlem, které ovšem pro profuzní zvracení nebylo možné podat ani přes nasogastričnou sondu. Pacientka byla velmi agitovaná, neklidná a nespolupracující, proto bylo navrženo podat profylakticky i. m. diazepam 5 mg i jako prevence nekontrolovaných křečí, které mohly hrozit při takto vysokých plazmatických hladinách. Laboratorně dominovala hypokalemie s hyperglykemií. Kontrolní hladiny místo poklesu naznačovaly neustálou tendenci se zvyšovat. Proto bylo klinickým farmaceutem doporučeno provést gastrokopickou laváž pro podezření na tvorbu bezoárů z pozřených kapslí léčiv. Bylo extrahováno 5 objemných konvolutů mikropelet teofylinu a značné množství dalších jiných mikropelet, pravděpodobně tramadolu s paracetamolem, viz obrázek 2. Pod ložiskem bezoárů byly viditelné erytematózní pruhy žaludeční sliznice. Po gastrokopickém výkonu došlo k rychlému poklesu hladin, pacientka přestala zvracet a bylo možné podat suspenzi s aktivním uhlím a projímadlem, které usnadnily rychlý pokles toxických hladin.

Jak ideálně dávkovat teofylin

Terapie teofylinem měla být postupně titrována pro zajištění snášenlivosti a rozvinutí se tolerance na přechodné nežádoucí účinky. Doporučuje se léčbu zahájit poloviční dávkou udržovací terapie, přičemž postupné zvyšování dávky se řídí snášenlivostí pacienta po dobu nejméně jednoho týdne. Obvyklá zahajovací dávka při hmotnosti nad 25 kg je 200 mg po 12 h. Pokud nedojde k požadované odpovědi na léčbu při zahajovacím dávkování a neobjeví se žádné nežádoucí účinky, zahájí se postupná titrace dávek (po 3 dnech) až do uspokojivé klinické od-

Obr. 2. Extrahované bezoáry mikropelet (publikováno s dovolením prim. MUDr. Iva Horného)



povědi. Průměrná udržovací dávka dle SPC je 11–13 mg/kg (IBW – ideal body weight). U obézních pacientů není správné dávkovat teofylin podle celkové tělesné hmotnosti (teofylin se jen omezeně distribuuje do tuku). Při výpočtu dávky se vychází z tzv. ideální hmotnosti pacienta a dále se pokračuje podle plazmatických hladin. Pokud pacient netoleruje zvýšení dávky, snižuje se na poslední tolerovanou hodnotu (20). K dispozici jsou retardované kapsle obsahující mikropelety teofylinu a dále intravenózní přípravek aminofylin, molekulární komplex teofylinu s edaminem. Vlastní účinek zajišťuje po rozpadnutí komplexu samotný teofylin.

U dospělých starších 60 let se nedoporučuje překračovat celkovou denní dávku 400 mg, pokud plazmatické koncentrace neindikují možnost navýšení dávky pro dosažení optimálních hladin.

Můžeme očekávat, že po podání 1 mg/kg teofylinu orálně dojde k navýšení maximální plazmatické koncentrace o 2 mg/l. Obdobně pro i. v. aminofylin, neboť 1 mg aminofylinu je ekvivalentní 0,8 mg teofylinu, podání 1,2 mg/kg povede k nárůstu v plazmě o 2 mg/l (12). Při intravenózním podání je nutné vzít v úvahu předchozí užívání teofylinu a dávku podanou injekčně způsobit změřené plazmatické hladině. Úvodní dávka je 6 mg/kg IBW (pokud nebyl předtím teofylin pacientem užíván), pomalou infuzí, další udržovací dávka aminofylinu musí být přizpůsobena rizikovým faktorům pacienta. Pro kontinuální infuzi je nutné podat nasycovací dávku (ND) 6 mg/kg, dále pokračovat kontinuální infuzí při udržení plazmatických hladin 10 mg/l. Pokud pacient již teofylin užíval, je nutné pro nasycovací dávku použít následující rovnici:

$ND = (\text{požadovaná plazmatická koncentrace} - \text{změřená koncentrace}) \times Vd (30).$

Edukace pacientů

Při zahájení terapie teofylinem je důležitá správná edukace pacienta:

- Upozornit pacienta na možné zvýšení hladin léčiva a na riziko projevu nežádoucích účinků při vzniku delších horečnatých stavů, infekce, zhoršení chronických onemocnění; na nutnost teofylin dočasně vysadit při déle trvající dyspepsii, zvracení a průjmu. Při dlouhodobé insomnii, rychlé srdeční akci, pocitu palpitací je nutné kontaktovat ošetřujícího lékaře.
- Zjistit historii kouření (zanechání kouření či zahájení kouření cigaret/marihuany, přechod na elektronické cigarety – stejný klinický význam jako týden bez kouření), upozornit pacienta na interakci s alkoholem.

- Při dušnosti si dávky samovolně nenavšovat, ani nezkracovat dávkovací interval. Nenahrazovat zapomenutou dávku léčiva.
- Při nákupu volně prodejných léků informovat, že pacient užívá teofylin, stejně tak ostatní lékařské odbornosti zapojené do jeho péče informovat o užívání teofylinu především při změně chronické medikace.
- Neměnit drasticky dietní návyky, užívat vždy stejně s jídlem nebo nalačno.

Závěr

Pacienti, kteří chronicky užívají teofylin, mají vyšší riziko vzniku závažných nežádoucích účinků již při nižších plazmatických koncentracích. Tedy plazmatické koncentrace nemají spolehlivou prediktivní hodnotu pro rozvoj toxicity a neměly by být hlavním faktorem při vyhodnocení nežádoucích účinků

a rozhodování se o intervenci během intoxikace. Naopak u akutní intoxikace jsou plazmatické koncentrace vhodným prediktorem pro možný rozvoj toxicity (31). Dávka by měla být vždy vysazena při toxických hladinách. V případech, kdy hodnoty dosahují horní hranice doporučeného terapeutického rozmezí, je nezbytná redukce dávky. Mělo by být současně přehodnoceno, zda s dalšími rizikovými faktory pacienta je stále přínosné lék v terapii ponechat. To znamená kvalifikovaně vyhodnotit, jestli stále jeho benefity převažují nad významnými riziky, které s sebou přináší.

Na intoxikaci teofylinem je potřeba myslet vždy, pokud se u pacienta vyskytnou křečové stavy až epileptické záchvaty, agitovanost, tachyarytmie, hypotenze, přetrvávající nevolnost, dyspepsie nebo zvracení, především za současně se vyskytující hypokalemie a hyperglykemie.

LITERATURA

1. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. [online]. Dostupné na: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
2. 2024 GINA Main Report. [online]. Dostupné na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
3. Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest*. 2010;137(6):1338-1344.
4. Doporučené postupy České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLSJEP pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN, aktualizace 2019. [online]. Available from: <https://www.plic-nilekarstvi.cz/guidelines>.
5. Doporučené postupy České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLSJEP pro diagnostiku a léčbu bronchiálního astmatu, aktualizace 2019. [online]. Dostupné na: <https://www.plicnilekarstvi.cz/guidelines>.
6. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1161-1167.
7. Leopold D, Webb D, Buss DC, et al. The ex vivo plasma protein binding of theophylline in renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;19(6):823-825.
8. Renton KW, Knickle LC. Regulation of hepatic cytochrome P-450 during infectious disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68(6):777-781.
9. Lang NP, Butler MA, Massengill J, et al. Rapid metabolic phenotypes for acetyltransferase and cytochrome P4501A2 and putative exposure to food-borne heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer or polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(8):675-682.
10. Ma YJ, Jiang DQ, Meng JX, et al. Theophylline: a review of population pharmacokinetic analyses. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):594-601.
11. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):334-339; discussion 340-341.
12. Hendeles L, Jenkins J, Temple R. Revised FDA labeling guideline for theophylline oral dosage forms. *Pharmacotherapy*. 1995;15(4):409-427.
13. Inwood Laboratories. Theophylline extended-release capsules prescribing information. Inwood, NY; 2005 Mar.
14. Fuhr U, Doehmer J, Battula N, et al. Biotransformation of methylxanthines in mammalian cell lines genetically engineered for expression of single cytochrome P450 isoforms. Allocation of metabolic pathways to isoforms and inhibitory effects of quinolones. *Toxicology*. 1993;82(1-3):169-189.
15. Bory C, Baltassat P, Porthault M, et al. Metabolism of theophylline to caffeine in premature newborn infants. *J Pediatr*. 1979;94(6):988-993.
16. Slugg PH, Pippenger CE. Theophylline and its interactions. *Cleve Clin Q*. 1985;52(3):417-424.
17. Shannon M. Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(1):41-47.
18. Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):989-994.
19. Bahls FH, Ma KK, Bird TD. Theophylline-associated seizures with "therapeutic" or low toxic serum concentrations: risk factors for serious outcome in adults. *Neurology*. 1991;41(8):1309-1312.
20. SPC Euphyllin CR N 100mg, 200mg, 300 mg. [online]. Available from: <https://www.sukl.cz> [cited 2025-11].
21. Perry H. Theophylline poisoning, Uptodate, Literature review current through: Jun 2024 (navštíveno 06/2025).
22. Kulig KW, Bar-Or D, Rumack BH. Intravenous theophylline poisoning and multiple-dose charcoal in an animal model. *Ann Emerg Med*. 1987;16(8):842-846.
23. True RJ, Berman JM, Mahutte CK. Treatment of theophylline toxicity with oral activated charcoal. *Crit Care Med*. 1984;12(2):113-114.
24. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(6):731-751.
25. Ševčík P, Ševela K. Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní medicíně. Praha: Grada; 2011.
26. Shannon MW. Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med*. 1997;4(7):674-678.
27. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):901-906.
28. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(6):1330.
29. Aronson JK, Hardman M, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Theophylline. *BMJ*. 1992;305(6865):1355-1358.
30. Aminophylline product label, Medically reviewed by Drugs.com. [online]. Last update on Oct 21, 2024. Dostupné na: <https://www.drugs.com/mtm/aminophylline.html>.
31. Aitken ML, Martin TR. Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum levels. *Chest*. 1987;91(1):10-14.

TDM jako nástroj pro farmakogenetické profilování pacientů: kazuistika fenokonverze

Ivana Tašková^{1,2}, Nicole Šafářová^{1,3,4}

¹Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

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

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

⁴3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Farmakogenetika a terapeutické monitorování léčiv (TDM) představují dva klíčové nástroje personalizované medicíny v psychiatrii. Zatímco farmakogenetické testování umožňuje určit geneticky podmíněnou aktivitu některých enzymů z rodiny cytochromu P450 (CYP), TDM poskytuje skutečný pohled na farmakokinetiku léčiva u konkrétního pacienta v danou chvíli.

Obě metody se vzájemně doplňují – TDM lze využít nejen k optimalizaci dávkování, ale i k odhadu fenotypu enzymu (zejm. CYP2D6) nebo k identifikaci fenokonverze – situace, kdy pozorovaný metabolický profil pacienta neodpovídá genotypově determinované enzymatické aktivitě.

V této kazuistice popisujeme případ pacienta s obsedantně kompulzivní poruchou, u něhož došlo vlivem silného inhibitoru (paroxetinu) k fenokonverzi CYP2D6 na pomalého metabolizátora, přestože farmakogenetické vyšetření prokázalo normální enzymatickou aktivitu tohoto enzymu. Pomocí výpočtu eliminačního poločasu a nástroje pro predikci fenokonverze jsme identifikovali výrazné zpomalení aktivity CYP2D6, které si vyžádalo úpravu farmakoterapie. Kazuistika ilustruje praktický přínos TDM při interpretaci výsledků farmakogenetického vyšetření a podtrhuje roli klinického farmaceuta při hodnocení komplexních farmakokinetických situací u psychiatrických pacientů.

Klíčová slova: farmakogenetika, farmakokinetika, terapeutické monitorování léčiv, psychiatrie, psychofarmaka, fenokonverze.

TDM as a tool for pharmacogenetic patient profiling: a case report of phenoconversion

Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring (TDM) are essential tools of personalised medicine in psychiatry. While pharmacogenetic testing enables the prediction of genetically determined enzyme activity, TDM provides a direct view of actual plasma drug concentrations and individual pharmacokinetics. These two methods are complementary; TDM can be utilised not only for dose optimisation but also to estimate the patient's metabolic phenotype or detect phenoconversion – a situation where the observed metabolic profile does not align with the genotype-predicted enzymatic activity.

This case report details a patient with obsessive-compulsive disorder who underwent a phenoconversion to a poor metaboliser under the influence of a strong CYP2D6 inhibitor (paroxetine), despite being genetically classified as a normal metaboliser. By employing elimination half-life calculations and a validated phenoconversion prediction tool, we identified a significant metabolic slowdown necessitating therapeutic

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:

NETPHARM project (CZ.02.01.01/00/22_008/0004607), co-funded by the European Union.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):206-212

<https://doi.org/10.36290/far.2025.073>

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 12. 2025

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

ivana.taskova@bohnice.cz

adjustment. This case illustrates the practical value of TDM in interpreting pharmacogenetic findings and underscores the role of the clinical pharmacist in evaluating complex pharmacokinetic scenarios in psychiatric patients.

Key words: pharmacogenetics, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, psychopharmacology, phenoconversion.

Farmakogenetika v psychiatrii

Farmakogenetika je věda, která se zabývá variabilitou účinků léčiv v závislosti na genetické výbavě pacienta. Polymorfismy v DNA, tedy genetické varianty vyskytující se s frekvencí alespoň 1 %, mohou ovlivnit účinnost léčiv, nebo zvýšit riziko jejich toxicity. Tyto změny zahrnují odlišnosti v enzymech (např. cytochrom P450, CYP), transportních proteinech nebo molekulárních strukturách, jako je HLA (Human Leukocyte Antigen) (1–4).

V České republice jsme v loňském roce začali v rámci oboru psychiatrie častěji vyšetřovat fenotyp dvou izoform CYP. Ten se podílí na metabolismu více než 75 % léčiv, přičemž klíčové enzymy první fáze biotransformace zahrnují CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5. Klinicky významné genetické polymorfismy vykazují zejména dvě formy tohoto enzymu, které se zároveň běžně farmakogeneticky vyšetřují – CYP2C19 a CYP2D6. Nejvíce polymorfním enzymem je přitom CYP2D6, u kterého bylo popsáno více než 100 různých alel. CYP2D6 se také podílí na metabolizaci přibližně 20–30 % léčiv, včetně cca 50 % psychofarmak, zatímco CYP2C19 metabolizuje odhadem pouze 15 % léčiv (3, 5–8).

Polymorfismy ostatních forem enzymů z rodiny CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5) a druhé fáze biotransformace (UGT) jsou považovány za klinicky méně významné nebo kontroverzní (5, 9) a v klinické praxi se běžně nevyšetřují. Částečný význam má ještě enzym CYP2C9, který má ale v rámci psychofarmak minimum substrátů (10).

V současné době jsou v klinické praxi běžně testovány pouze polymorfismy ovlivňující farmakokinetiku psychofarmak, zatímco polymorfismy farmakodynamických struktur (např. receptorů či transportérů) se pro nedostatečnou a heterogenní evidenci v klinické praxi rutinně nevyšetřují. Jejich interpretace může být ovlivněna například pohlavím a etnicitou (11) a jejich využití při preskripci psychofarmak není podpořeno aktuálními odbornými doporučeními – např. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) (12).

Pacienti se podle aktivity biotransformačních enzymů CYP2D6/CYP2C19 rozdělují na dvě skupiny: **normální metabolizátory** (NM; dříve EM), kteří mají alely se zachovalou funkcí enzymu, a na **metabolizátory s variantními alelami** (non-normal metabolizers). V rámci této skupiny dále rozlišujeme:

- **Ultrarychlé metabolizátory (UM):** Dochází u nich k multiplikaci funkční alely.
- **Intermediární metabolizátory (IM):** Mají jednu funkční a jednu defektní alelu, nebo dvě alely se sníženou funkcí.
- **Pomalé metabolizátory (PM):** Jedná se o homozygoty defektních alel s nulovou funkcí enzymů.
- **Rychlé metabolizátory (RM):** Mají funkce alel mírně zvýšené (kategorie je specifická pouze pro CYP2C19) (5, 13–15). Podrobně viz tabulka 1a, b.

Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je metoda, která spočívá ve stanovení koncentrace léčiva, nejčastěji v krevní plazmě nebo séru s cílem optimalizace dávkování tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti léčiva při minimálním riziku toxicity. V psychiatrii je TDM nejčastěji využívané k individualizaci dávky stabilizátorů nálady (zejm. lithium, valproát, méně lamotrigin a karbamazepin). U antipsychotik a antidepressiv se používá v menší míře i přesto, že mnoho pacientů na běžné dávky nereaguje optimálně nebo vykazuje výrazné

Tab. 1a. Možné fenotypy pacientů v rámci polymorfismu biotransformačních enzymů CYP2D6 včetně frekvence jejich výskytu v naší populaci (5, 13–15)

Fenotyp	Zkratka	Aktivita enzymu	Numerické vyjádření aktivity	Poznámka	Výskyt fenotypů v kavkazské populaci (a v ČR) v %
Ultrarychlý metabolizátor	UM	Zvýšená	> 2,25	Multiplikace funkčních alel	3 (2)
Normální metabolizátor (dříve extenzivní metabolizátor)	NM (dříve EM)	Normální	2,25–1,25	Kombinace dvou funkčních alel nebo jedné funkční a jedné se sníženou aktivitou nebo duplikované funkční alely a jedné nefunkční alely	51 (52)
Intermediární metabolizátor	IM	Snížená	0–1,25	Kombinace dvou alel se sníženou aktivitou nebo jedné funkční a jedné nefunkční alely	39 (38)
Pomalý metabolizátor	PM	Nulová	0	Kombinace dvou nefunkčních alel	7 (8)

Tab. 1b. Možné fenotypy pacientů v rámci polymorfismu biotransformačních enzymů CYP2C19 včetně frekvence jejich výskytu v naší populaci (5, 13–15)

Fenotyp	Zkratka	Aktivita enzymu	Poznámka	Výskyt fenotypů v kavkazské populaci (a v ČR) v %
Ultrarychlý metabolizátor	UM	Zvýšená	Multiplikace funkčních alel	31 (38)
Rychlý metabolizátor	RM	Mírně zvýšená	Kombinace alel s normální a zvýšenou aktivitou	
Normální metabolizátor (dříve extenzivní metabolizátor)	NM (dříve EM)	Normální	Kombinace dvou funkčních alel nebo jedné funkční a jedné se sníženou aktivitou nebo duplikované funkční alely a jedné nefunkční alely	39 (39)
Intermediární metabolizátor	IM	Snížená	Kombinace dvou alel se sníženou aktivitou nebo jedné funkční a jedné nefunkční alely	27 (21)
Pomalý metabolizátor	PM	Nulová	Kombinace dvou nefunkčních alel	3 (3)

nežádoucí účinky. TDM umožňuje identifikovat individuální odchylky ve farmakokinetice, které mohou být v některých případech poměrně výrazné (16). Na stejné dávce se plazmatická koncentrace léčiva může mezi jednotlivými pacienty lišit až 20násobně (10).

Přestože je metoda TDM v poslední době v praxi využívána častěji, její výsledky nejsou vždy správně interpretovány. Významným úskalím je odběr hladiny bez jasné klinické indikace, kdy je měření prováděno spíše rutinně než cíleně. V takových případech může být výsledná plazmatická koncentrace léčiva např. supratherapeutická, aniž by to mělo reálný dopad na klinický stav pacienta. Typickým příkladem je stabilní pacient na monoterapii antipsychotikem s dlouhodobě dobrou tolerancí, u kterého náhodně zjištěná supratherapeutická hladina vyvolá pochybnosti o nutnosti úpravy dávky. V takové situaci je klíčové si uvědomit, že výsledky TDM je třeba vždy hodnotit v kontextu celkového klinického obrazu, a ne jako číselnou hodnotu, která je momentálně mimo doporučené rozmezí. Zásah do terapie není vždy nezbytný; naopak, ponechání stávající dávky může být za určitých podmínek správným postupem, který je však třeba řádně zdokumentovat a zdůvodnit.

Mezi další chyby patří nesprávná interpretace plazmatických koncentrací léčiv s aktivními metabolity, které přispívají k jejich farmakologickému účinku (např. aktivní metabolit v případě venlafaxinu a risperidonu). V terapeutickém rozmezí se má pohybovat součet parentní látky a jeho aktivního metabolitu (venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin; risperidon a 9-OH-risperidon čili paliperidon). Může se proto stát, že lékař obdrží výsledky a upraví dávku pouze podle hladiny parentní látky (venlafaxin, risperidon) a nezohlední hladinu aktivních metabolitů (O-desmetylvenlafaxin, 9-OH-risperidon), což může následně vést k předávkování pacienta.

Dalším příkladem nesprávné interpretace výsledků TDM je situace, kdy je při zachytu toxické hladiny léčiva, která se už klinicky projevuje, dávka snižována příliš pomalu. Často je za tím obava z možného zhoršení psychického stavu pacienta. Tímto postupem však pacienta zbytečně vystavujeme rizikům spojeným s toxickou koncentrací léku po delší dobu, než je nutné. Vhodnějším postupem je léčivo

na krátký čas zcela vysadit a poté pokračovat v terapii s nižší dávkou, která již nebude způsobovat kumulaci.

S interpretací výsledků TDM vyšetření může pomoci klinický farmaceut, který disponuje dostatečnými znalostmi v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, a navíc má přístup ke komplexním informacím o pacientovi (současný stav, medikace, anamnéza, laboratorní a jiná vyšetření apod.).

TDM jako nástroj k odhadu fenotypu pacienta

Farmakogenetika i TDM patří mezi hlavní nástroje personalizované medicíny. Výjimkou není ani obor psychiatrie. Jelikož je metoda TDM dnes rozšířenější, dostupnější a levnější, můžeme ji využít v některých případech i k odhadu fenotypu CYP2D6 a CYP2C19 pacienta. To je možné provést za pomoci:

- konceptu DRC (na dávce závislá koncentrace; dose-related concentration – prediktivní parametr sloužící k odhadu očekávané plazmatické koncentrace podle podané dávky),
- C/D poměru (koncentrace/dávka; skutečný poměr po změření koncentrace),
- MR (metabolického poměru; metabolic ratio) parentní látky a metabolitu, v případech, kdy jsme schopni hladinu metabolitu stanovit (např. u venlafaxinu, risperidonu, aripiprazolu apod.).

Koncept DRC vychází z odhadu plazmatické koncentrace léčiva na základě podané dávky a známých koeficientů, které odpovídají spodní (C/D_{low}) a horní (C/D_{high}) mezi terapeutických koncentrací.

DRC – dolní koncentrace tohoto rozmezí = denní dávka léčiva $\times C/D_{low}$

DRC – horní koncentrace tohoto rozmezí = denní dávka léčiva $\times C/D_{high}$

Například u paroxetinu činí koeficient 0,06 pro C/D_{low} a 0,44 pro C/D_{high} , což znamená, že očekávanou plazmatickou koncentraci lze vypočítat vynásobením těchto koeficientů aktuální denní dávkou. Při dávce 80 mg/den by se tak pacient z naší kazuistiky měl pohybovat v rozmezí 4,8 ng/ml až 35,2 ng/ml. Z toho vyplývá, že terapeutické

rozmezí paroxetinu (30 až 120 ng/ml) se od DRC hodnot může lišit (10).

Pokud je reálná hladina mimo DRC rozmezí nebo mimo doporučené terapeutické rozmezí, můžeme předpokládat odchylky v rychlosti metabolizace léčiva – ať už vlivem geneticky odvozeného fenotypu nebo vlivem interakce.

Metabolický poměr (MR), vyjádřený jako poměr koncentrace parentní látky k metabolitu nebo naopak, lze využít u léčiv, u nichž je možné stanovit plazmatické koncentrace jak mateřské látky, tak jejího metabolitu (například venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin, risperidon a paliperidon, aripiprazol a dehydroaripiprazol). Dostupné literární údaje uvádějí orientační hodnoty MR pro jednotlivé metabolizující fenotypy UM, IM, NM a PM.

Při optimalizaci dávkování risperidonu a venlafaxinu není jejich MR zásadní; v tomto kontextu je důležitější součet mateřské látky a metabolitu, protože i ten je farmakologicky aktivní látkou – v některých případech dokonce samostatně registrovaným léčivem (např.: desmetylvenlafaxin v USA a Kanadě). Různé MR risperidonu a venlafaxinu však mohou být spojeny s odlišným spektrem a mírou rizika vzniku nežádoucích účinků (4). Z tohoto důvodu může být v daném kontextu znalost fenotypu přínosná.

V některých případech je také vhodnější při nastavování dávky použít pouze výsledek TDM – např. u tricyklických antidepresiv (TCA), jelikož je jejich metabolismus ovlivněn CYP2D6 i CYP2C19, a zároveň mají úzké terapeutické rozmezí (17).

TDM jako nástroj k odhadu fenokonverze při známém genotypu

U pacienta lze fenotyp odhadnout dvěma způsoby: na základě analýzy DNA (predikce fenotypu na základě genotypu; genotype-predicted phenotype), nebo na základě pozorování v klinické praxi (klinicky pozorovaný fenotyp). Fenotyp odhadovaný na základě genotypu vychází z kombinace genetických variant (tzv. alel nebo star alleles), které jedinec zdědil od svých rodičů. Na základě těchto alel lze predikovat funkční aktivitu příslušného enzymu. Například jedinec s genotypem CYP2C19 *1/*1 (obě alely s normální funkcí) je

Tab. 2. Přehled substrátů vybraných izoform CYP využívaných v oboru psychiatrie a příklady jejich inhibitorů/induktorů registrovaných v ČR (10, 19, 20)

Izoforma CYP	Substrát	Silný a středně silný inhibitor	Silný a středně silný induktor	
CYP2C19	agomelatin, citalopram , escitalopram , fluoxetin , moklobemid , sertralín , TCA , venlafaxin	antimykotika: flukonazol, vorikonazol, ketokonazol PPI: esomeprazol antidepresiva: fluoxetin, fluvoxamin antiepileptikum: cenobamát	onkologická léčiva: apalutamid, enzalutamid antibiotika: rifampicin antivirotika: efavirenz antiepileptika: fenytoin byliny: třezalka	
CYP2D6	es/citalopram duloxetin fluoxetin fluvoxamin mianserin mirtazapin moklobemid sertralín, paroxetin TCA , trazodon venlafaxin	aripiprazol, brexpiprazol flufenazin , flupentixol haloperidol, chlorpromazin chlorprotixen, kariprazin, klozapin, levomepromazin olanzapin, quetiapin risperidon , sertindol zuclopentixol	antidepresiva: bupropion, paroxetin, fluoxetin, duloxetin, moklobemid antimykotikum: terbinafin jiná: cinacalcet, mirabegron, chinidin, abirateron	není inducibilní

Tučný text – majoritní metabolická cesta, TCA – tricyklická antidepresiva, PPI – inhibitory protonové pumpy, CYP – cytochrom P450

klasifikován jako normální metabolizátor (NM), zatímco genotyp *CYP2C19* *17/*17 (obě alely se zvýšenou funkcí) odpovídá ultrarychlému metabolizátorovi (UM).

Klinicky pozorovaný fenotyp odráží skutečné chování organismu pacienta, jak jej sledujeme v klinické praxi. Tento fenotyp je ovlivněn nejen genetickou výbavou, ale i dalšími faktory, jako jsou současně užívané léky, přítomnost onemocnění (např. závažných stavů), životní styl (např. kouření) nebo dietní návyky. Na rozdíl od fenotypu odhadovaného genotypem se tedy může v čase měnit a nemusí s ním být vždy v souladu. V případech, kdy se genotypově odhadnutý a klinický fenotyp rozcházejí, hovoříme o tzv. fenokonverzi.

Fenokonverze může způsobit zdánlivé zvýšení výskytu „nenormálních“ metabolizátorů. Např. pokud populační údaje ukazují jen 7–8% výskyt pomalých PM v rámci *CYP2D6* (14, 15), v reálné klinické praxi může být jejich výskyt podstatně vyšší. Přestože zohlednění fenokonverze zatím není běžnou součástí klinické praxe, mělo by být důležitou součástí interpretace výsledků farmakogenetického vyšetření. Z tohoto důvodu by měl interpretaci provádět odborník, který je schopen identifikovat faktory vedoucí ke vzniku fenokonverze u konkrétního pacienta (17).

K fenokonverzi dochází nejčastěji při přidání silného inhibitoru (např. flukonazol, ciprofloxacin) nebo silného induktoru (např. karbamazepin) do medikace. Tyto látky mohou zásadním způsobem změnit plazmatické koncentrace léčiv, která jsou se-

lektivními substráty dané izoformy cytochromu P450 – a to více než pětinašobně (18). Následkem může být zvýšená toxicita, nebo naopak nedostatečný účinek léčiva vedoucí k dekompenzaci klinického stavu. Mezi psychofarmaky, především antidepresivy, se nachází řada silných inhibitorů *CYP2D6* (např. bupropion, paroxetin, fluoxetin) a *CYP2C19* (např. fluvoxamin), které představují častou příčinu fenokonverze v těchto metabolických drahách (10, 19).

Pro *CYP2D6* lze v praxi využít i kalkulatory fenokonverze, například hojně citovaný nástroj z webových stránek University of Florida Health, dostupný na: <https://precisionmedicine.ufhealth.org/how-to-interpret-results/phenoconversion-calculator/> (21).

Do kalkulatoru je možné zadat konkrétní haplotyp pacienta (obě alely jeho genotypu) a přikombinovat z výběru inhibitor (např.: abirateron, bupropion, cinacalcet, duloxetin, fluoxetin, mirabegron, paroxetin, chinidin, terbinafin). Následně se zobrazí výsledný fenotyp po fenokonverzi. Například zadáním NM z naší kazuistiky *CYP2D6* *35/*41 (s výslednou aktivitou *CYP2D6* = 1,25), který užívá paroxetin, zjistíme že došlo k fenokonverzi na PM (s výslednou aktivitou *CYP2D6* = 0) (22). V takovém případě je nutné pacienta považovat za PM minimálně po celou dobu, kdy je paroxetin přítomen v plazmě.

Kirchheiner a kol. (2004) ve své přehledové studii analyzovali vliv fenotypu enzymů *CYP2D6* a *CYP2C19* na farmakokinetiku antidepresiv a antipsychotik. Na základě dostupných farmakokinetických studií odvodili

doporučené dávky pro různé fenotypy (PM, IM, EM, UM), s cílem dosažení terapeutických koncentrací léčiv, a zároveň minimalizace rizika toxicity nebo nedostatečné účinnosti. Největší rozdíly v doporučených dávkách byly v rámci *CYP2D6* (PM vs. UM) zaznamenány u tricyklických antidepresiv, venlafaxinu a paroxetinu; mezi antipsychotiky pak u olanzapinu, zuclopentixolu, aripiprazolu, flupentixolu a haloperidolu (látky jsou seřazeny v pořadí od největšího vlivu fenotypu na dávku). Minimální vliv měl fenotyp *CYP2D6* u antidepresiv citalopramu a sertralínu (z důvodu majoritní metabolizace pomocí *CYP2C19*) a překvapivě i u risperidonu (zřejmě vlivem existence aktivního metabolitu 9-OH-risperidonu). V rámci *CYP2C19* byly největší rozdíly spatřeny u TCA a citalopramu, moklobemidu a sertralínu (opět pořadí od největšího vlivu); naopak u fluvoxaminu byl vliv fenotypu na dávku nevýrazný (9).

Effekt fenokonverze na populaci psychiatrických pacientů popisuje ve své práci také Scherf-Clavel (2023) (17). V populaci 316 pacientů bylo 55,1% klasifikováno jako NM *CYP2D6*, avšak po zohlednění fenokonverze (vlivem lékových interakcí) klesl jejich počet na 44,8% ($p < 0,001$). Počet IM *CYP2D6* se naopak významně zvýšil, z 37,8% na 41,7% ($p < 0,001$) a také počet PM významně vzrostl z 4,9% na 12,6% ($p < 0,001$). Statisticky nevýznamně dále klesl počet UM z 2,2% na 0,9% ($p = 0,08$) (17). To mimo jiné ukazuje, že fenokonverze není ojedinělým jevem a je nutné s ní počítat. Příkladem fenokonverze v praxi je níže uvedená kazuistika.

Kazuistika

Základní anamnéza

Muž, 1980

Základní psychiatrická dg.: F42.0 obsedantně kompulzivní porucha

Somatické dg.: J45.9 astma NS

Alergie: pylly, obilniny, krevety, polékové neguje

Výška: 184 cm

Váha: 77 kg

Abúzus: cigarety – 12 cig./den

Vstupní informace

Pacient přichází ke své čtvrté hospitalizaci za doprovodu známého pro zhoršení úzkosti. Anamnesticky byl léčen i pro psychotické dekompenzace.

Vstupně u něj dominují vtíravé myšlenky až heteroagresivního charakteru s výrazným úzkostným doprovodem. Dále přítomna dys-somie a pocity beznaděje.

Vstupní medikace

R-P-V-N

Mirtazapin 45 mg tbl. 0-0-1

Risperidon 2 mg tbl. 0-0-2

Kvetiapin 100 mg tbl. 0-0-0-1

Pregabalin 75 mg cps. 1-0-2

Fakultativně: 1 tbl. zolpidemu při nespavosti; klonazepam 0,5 mg až 3× denně při úzkosti.

Farmakologická anamnéza

Anamnesticky užíval sertralin, lamotrigin (augmentačně), kvetiapin, olanzapin, escitalopram, valproát – po něm třes rukou (antiimpulzivně; off-label).

Základní biochemie

Na 138 mmol/l [136–145], K 4,45 mmol/l [3,50–5,10], Cl 104 mmol/l [98–107], Osm 283 mmol/kg [275–295], Urea 5,26 mmol/l [3,20–7,40], Kreatinin 73 μmol/l [53–115], Bil 23 μmol/l [0–20], AST 0,30 μkat/l [0,00–0,59], ALT 0,32 μkat/l [0,00–0,75], ALP 0,92 μkat/l [0,67–2,50], GGT 0,36 μkat/l [0,00–1,07], CRP 2,0 mg/l [0,0–5,0], TSH 0,919 mU/l [0,350–4,940], CKD-EPI > 1,5 ml/s/1.73m² [1,00–2,35].

Průběh hospitalizace

V průběhu hospitalizace došlo k nutným úpravám medikace. Pro přetrvávající deprese a úzkostné prožívání byl do medikace

přidán paroxetin, který byl postupně titrován pro partiální efekt až do off-label denní dávky 80 mg. Současně došlo k navýšení dávky risperidonu na 6 mg/d.

Při kontrolním odběru hladin léčiv (10. 2. 2025) byla zachycena toxická hladina paroxetinu a supratherapeutická hladina risperidonu s atypickým poměrem 9-OH risperidonu a risperidonu (MR):

Paroxetin na dávce 80 mg/den: 405 ng/ml (20–65 ng/ml, toxická hladina od 400 ng/ml)

Risperidon na dávce 6 mg/den: risperidon 49,2 ng/ml, 9-OH risperidon 19,0 ng/ml (referenční rozmezí pro součet parentní látky a metabolitu: 20–60 ng/ml) (10).

Poznámka: MR (9-OH risperidon/risperidon) se udává v rozmezí 3,6 až 22,7 (vztahuje se k per os podání) (10).

Komentář a doporučení klinického farmaceuta

Dne 10. 2. 2025 byla u pacienta zachycena toxická hladina paroxetinu, která je doprovázena klinickým korelátém v podobě tachykardie až 135 úderů za minutu. Bude vhodné antidepresivum zaměnit.

Paroxetin je nejvíce anticholinergní ze všech antidepresiv skupiny SSRI, proto přináší mimo jiné právě i vyšší riziko tachykardie, které je nyní umocněné toxickou plazmatickou hladinou paroxetinu.

Navrhuji převést pacienta na sertralin. V minulosti sice figuroval ve farmakologické anamnéze, avšak není jasné, v jaké dávce byl podáván a s jakým byl efektem. Záměna za sertralin je vhodným postupem, zejm. pro jeho kardiovaskulární bezpečnost.

Metabolický poměr 9-OH risperidonu/risperidonu je 0,39 a naznačuje nízkou aktivitu CYP2D6. Tento poměr může však být alterován i lékovou interakcí, kdy paroxetin jako silný inhibitor CYP2D6 může zpomalovat přeměnu risperidonu na 9-OH risperidon. Plazmatická koncentrace součtu risperidonu a 9-OH risperidonu byla zřejmě supratherapeutická i z tohoto důvodu.

Domlouváme vysazení paroxetinu a odběr jeho hladiny s odstupem jednoho týdne z důvodu co nejrychlejší, ale bezpečné záměny paroxetinu na sertralin. Sertralin lze také s výhodou lepší tolerance titrovat do off-label dávek, které mají při terapii obsedantně kom-

pulzivní poruchy podporu v literatuře založené na důkazech (23).

Při opakování odběru plazmatické hladiny paroxetinu – týden po jeho úplném vysazení (18. 2. 2025) – přetrvávala stále supratherapeutická hladina paroxetinu:

Paroxetin 77 ng/ml (20–65 ng/ml) (10).

Poznámka: Doporučené terapeutické rozmezí se v praxi poměrně liší dle laboratoře, která vzorek analyzuje, nicméně Hiemke a kol. (2018) udává 20 až 65 ng/ml (10), stejně tak i Schulz a kol. (2020) (24), proto zde vycházíme z tohoto rozmezí.

Interpretace výsledku TDM klinickým farmaceutem

U pacienta byl na základě hodnot plazmatických koncentrací (10. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 405 ng/ml, 18. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 77 ng/ml) vypočten individuální poločas eliminace paroxetinu přibližně na 3,4 dne (cca 80 hodin), což nadále signalizuje velmi nízkou aktivitu enzymu CYP2D6. Udávaný poločas paroxetinu se v běžné populaci pohybuje v rozmezí 12–44 hodin (10), což je v kontrastu s vypočtenou hodnotou u našeho pacienta (dle farmakokinetické rovnice pro kinetiku prvního řádu). Tento jev může být podmíněn fenotypem pomalého metabolizátora na základě genetické predispozice, fenokonverzí způsobenou autoinhibicí paroxetinu nebo kombinací obou faktorů.

Vzhledem k vhodnosti dlouhodobé farmakoterapie základního onemocnění plánujeme u pacienta provedení farmakogenetického vyšetření za účelem optimalizace dávkování a výběru vhodných psychofarmak v následujícím období. Tachykardie nadále přetrvává.

Výsledek farmakogenetického vyšetření

Pacient je normální metabolizátor CYP2D6 (CYP2D6 *35/*41) a intermediální metabolizátor CYP2C19 (CYP2C19 *1/*2).

Pozn.: CYP2D6 *35 = alela s normální funkcí; CYP2D6 *41 = alela se sníženou funkcí; CYP2C19 *1 = alela s normální funkcí; CYP2C19 *2 = nefunkční alela.

Interpretace farmakogenetického vyšetření klinickým farmaceutem

Pacient je normální metabolizátor CYP2D6 a intermediární metabolizátor CYP2C19.

Paroxetin při off-label dávce 80 mg/den vedl ke zvýraznění tachykardie a současně k záchytu toxické hladiny, která byla podmíněna autoinhibičním efektem paroxetinu.

Pacientovi se po vysazení paroxetinu ulevilo, sertralin může být nasazen. S ohledem na intermediární metabolismus CYP2C19 je potřeba počítat s mírně vyšší hladinou sertralínu, ale v literatuře není doporučení ohledně podávání sertralínu u IM CYP2C19 dostupné (4).

Závěr

Tato kazuistika ilustruje, jak efekt fenokonverze může významně zkreslit interpretaci výsledků farmakogenetického vyšetření. Vstupní předpoklad, že fenokonverze nebude dostatečně výrazná k přeměně fenotypu pacienta z NM až na PM, případně že je pacient IM/PM, se ukázal jako nesprávný.

Poločas eliminace paroxetinu je v literatuře uváděn s poměrně širokým rozptylem. Po jednorázovém podání byl u čínské populace popsán poločas přibližně 12 hodin (25), zatímco většina zdrojů, včetně AGNP Consensus Guidelines (10), udává průměrné rozmezí 12 až 44 hodin. Databáze DrugBank udává průměrný poločas 17–21 hodin (26), souhrn údajů o přípravku (SPC) paroxetinu uvádí hodnotu přibližně 1 den (27) a databáze UpToDate rozmezí 15 až 33 hodin (28). Po opakovaném podávání paroxetinu však byl (u čínské populace) zaznamenán poločas až 83,6 hodin (25).

V literatuře je rovněž popsána kazuistika výrazného prodloužení poločasu paroxetinu u NM po intoxikaci 2 g dávkou tohoto léčiva, kdy poločas dosáhl až 195 hodin, přičemž návrat hladin z toxických do terapeutických

Schéma 1. Algoritmus fenokonverze popsané v kazuistice dle kalkulatoru (19)

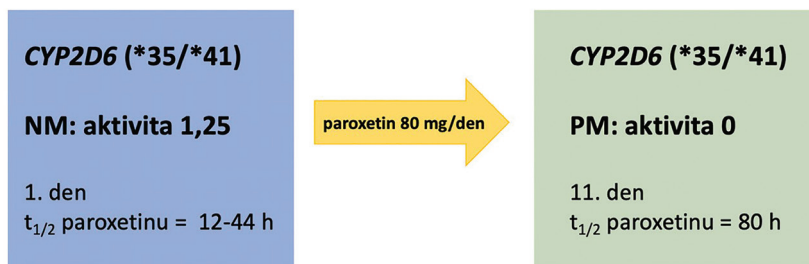


Schéma znázorňuje fenokonverzi u pacienta z NM na PM po 11denním podáváním off-label dávky paroxetinu (80 mg/den), kterému předcházelo období postupné titrace. Po zadání do kalkulatoru genotypu našeho pacienta *35/*41 (NM s výslednou aktivitou CYP2D6 = 1,25) a přidáním paroxetinu potvrzíme fenokonverzi na PM (s výslednou aktivitou CYP2D6 = 0) – algoritmus je dostupný na stránkách University of Florida Health (dostupný na: <https://precisionmedicine.uflhealth.org/how-to-interpret-results/phenoconversion-calculator/>) (21, 22).

hodnot trval přibližně jeden měsíc (29). V rámci této publikované kazuistiky byla za účelem interpretace změny poločasu eliminace paroxetinu rovněž využita data uváděná v AGNP Consensus Guidelines (10), který poskytuje nejširší rozmezí poločasu ze všech dostupných zdrojů. U pacienta z naší kazuistiky došlo k prodloužení poločasu paroxetinu minimálně dvojnásobně ve srovnání s horní hranicí udávaného rozmezí (44 hodin) a až sedminásobně oproti spodní hranici (12 hodin), přičemž námi vypočtený poločas činil 80 hodin. Tento prodloužený poločas zcela odpovídá jeho hodnotě po opakovaném podání publikovanému Chen a kol. (2017) u čínské populace (83,6 hodin) (25).

Limitací tohoto výpočtu však zůstává skutečnost, že v případě paroxetinu – jakožto mechanism-based inhibitoru CYP2D6 – nelze spoléhat na obecné pravidlo 4–5 eliminačních poločasů. U ireverzibilních inhibitorů totiž inhibiční účinek přetrvává déle než přítomnost samotného léčiva v organismu, protože aktivita enzymu se obnovuje až syntézou nového enzymu. V souladu s literaturou je proto dokumentováno, že u paroxetinu může inhibice přetrvávat významně déle než 5 poločasů eliminace (30).

U paroxetinu je také popisováno, že míra inhibice enzymu CYP2D6 je závislá na podané dávce (31), což mohlo hrát významnou roli při podávání off-label dávky 80 mg denně. Plná eliminace paroxetinu pak trvala nikoli předpokládaných 2,5 až 9 dní, ale 17,5 dne. Teprve po uplynutí této doby bylo možné bezpečně zahájit podávání sertralínu, jehož metabolismus je primárně zprostředkovaný enzymem CYP2C19 (pacient má fenotyp IM) a částečně také CYP2D6.

Vzhledem k přetrvávajícímu vlivu fenokonverze by bylo dřívější zahájení léčby sertralinem považováno za problematické, zejména z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu.

Tento případ ilustruje, že fenokonverze může v klinické praxi představovat zajímavý a v některých případech opomíjený fenomén, který je však v kontextu narůstajícího využívání farmakogenetických vyšetření u psychiatrických pacientů stále relevantnější (32).

Průběžné doplňování znalostí v oblasti farmakokinetiky a farmakogenetiky je pro odborníky v klinické praxi nezbytné, neboť právě tyto disciplíny budou klíčovými pro další rozvoj personalizované medicíny v psychiatrii.

LITERATURA

1. Nebert DW. Extreme Discordant Phenotype Methodology: An Intuitive Approach to Clinical Pharmacogenetics. *Eur J Pharmacol.* 2000;410(2-3):107-120.
2. Karki R, Pandya D, Elston RC, et al. Defining 'Mutation' and 'Polymorphism' in the Era of Personal Genomics. *BMC Med Genomics.* 2015;8(1):37.
3. Slanař O, Perlík F. Farmakogenetika metabolismu léčiv – z výzkumu do klinické praxe. *Remedia.* 2015;25.
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467.

5. Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic Variability of Drug-Metabolizing Enzymes: The Dual Impact on Psychiatric Therapy and Regulation of Brain Function. *Mol Psychiatry.* 2013;18(3):273-287.
6. Ďurišová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klin Farmakol Farm.* 2007;21(3-4):133-136.
7. Flaten HK, Kim HS, Campbell J, et al. CYP2C19 Drug-Drug and Drug-Gene Interactions in ED Patients. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):245-249.
8. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on

- serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopentixol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-184.
9. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9(5):442-473.
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-2):9-62.

11. Světlík S, Hronová K, Slanář O. Fenotypizace enzymů podléhajících se na metabolismu léčiv. *Čes slov Farm.* 2012;61(3):115-26.
12. Bousman ChA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2023;114(1):51-68.
13. Porcelli S, Fabbri Ch, Serretti A. Meta-Analysis of Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) Association with Antidepressant Efficacy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2012;22(4):239-258.
14. Hahn M, Müller DJ, Roll SC. Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(2):81-89.
15. Sládková Kavínová H, Dorofeev A. Farmakogenetické vyšetření v psychiatrické praxi v ČR. *Acta Medicinæ.* 2023;16:36-39.
16. Tašková I. Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe. *Remedia.* 2020;30:650-656.
17. Scherf-Clavel M, Frantz A, Eckert A, et al. Effect of CYP2D6 pharmacogenetic phenotype and phenoconversion on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(5):1107-1117.
18. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions [online]. 2012 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/>.
19. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Updated 2021. [online]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>
20. Center for Drug Evaluation, and Research. 2025. "For Healthcare Professionals." U.S. Food and Drug Administration. FDA. [online]. June 27, 2025. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>.
21. University of Florida Health. CYP2D6 phenoconversion calculator [online]. Přístup 31. 3. 2025. Dostupné z: <https://precisionmedicine.uflhealth.org/>.
22. Cicali EJ, Elchynski AL, Cook KJ, et al. How to Integrate CYP2D6 Phenoconversion Into Clinical Pharmacogenetics: A Tutorial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):677-687.
23. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):850-855.
24. Schulz M, Schmoltdt A, Andresen-Streichert H, et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24:195.
25. Chen R, Shen K, Hu P. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of a paroxetine controlled-release tablet in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(3):231-236.
26. DrugBank Online. Paroxetin [online]. Edmonton (AB): DrugBank; 2024 [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>.
27. Remood 20 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku (SPC) [online]. Praha: Medicom International; [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/>.
28. Paroxetine: Drug information [online]. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024 [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/>.
29. Hilleret H, Voiron P, Bovier P, et al. Very long half-life of paroxetine following intoxication in an extensive cytochrome P4502D6 metabolizer. *Ther Drug Monit.* 2002;24(4):567-569.
30. Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(3):289-293.
31. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(6):527-532.
32. Hahn M, Roll SC. The role of phenoconversion in the pharmacogenetics of psychiatric medication. *Pharmacogenomics.* 2023;24(9):485-487.

Navození indukce CYP3A4 metamizolem potvrzené metodou TDM: případová studie s kvetiapinem

Ivana Tašková

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

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

Metamizol je analgetikum a antipyretikum s dlouhou historií klinického využití, jehož některé farmakologické vlastnosti, včetně bezpečnostního profilu, však dosud nejsou plně objasněny.

Novější studie ukazují, že metamizol působí jako středně silný induktor enzymů cytochromu P450 (CYP), zejména CYP3A4 a CYP2B6, což může vést ke změně plazmatických koncentrací současně podávaných léčiv z řad jejich substrátů.

V rámci tohoto článku je prezentována kazuistika pacientky, u které při pravidelném podávání metamizolu došlo k výraznému poklesu plazmatické koncentrace kvetiapinu (přibližně o 75 %), což odpovídá středně silné indukci CYP3A4. Po vysazení metamizolu se hladiny kvetiapinu vrátily zpět do terapeutického rozmezí. Význam tohoto poklesu byl potvrzen metodou terapeutického monitorování lékových hladin (TDM), která umožnila správnou interpretaci této lékové interakce.

Tato kazuistika, spolu s doplněním teoretických poznatků o indukčním působení metamizolu, podtrhuje klinickou relevanci jeho interakčního potenciálu a zdůrazňuje nutnost zvýšené opatrnosti při jeho souběžném podávání s léčivy metabolizovanými prostřednictvím CYP3A4 a CYP2B6.

Klíčová slova: metamizol, kvetiapin, léková interakce, indukce CYP3A4, terapeutické monitorování léčiv.

Induction of CYP3A4 by metamizole confirmed by TDM: a case study with quetiapine

Metamizole is an analgesic and antipyretic with a long history of clinical use, although some of its pharmacological properties, including its safety profile, remain incompletely understood.

Recent studies indicate that metamizole is a moderate inducer of cytochrome P450 enzymes (CYP), particularly CYP3A4 and CYP2B6, which may result in altered plasma concentrations of concurrently administered drugs that are substrates of these enzymes. This article presents a case report of a patient whose regular administration of metamizole led to a marked decrease (approximately 75%) in quetiapine plasma concentration, consistent with the moderate induction of CYP3A4. After discontinuing metamizole, quetiapine levels returned to the therapeutic range. The significance of this decline was confirmed by therapeutic drug monitoring (TDM), which enabled an accurate interpretation of this drug interaction. This case report, alongside a theoretical discussion on the inductive effects of metamizole, underscores the clinical relevance of its interaction potential and highlights the need for increased caution when co-administering it with drugs metabolised by CYP3A4 and CYP2B6.

Key words: metamizole, quetiapine, drug interaction, CYP3A4 induction, therapeutic drug monitoring.

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:

NETPHARM project (CZ.02.01.01/00/22_008/0004607), co-funded by the European Union.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):213-217

<https://doi.org/10.36290/far.2025.071>

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 10. 12. 2025

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

ivana.taskova@bohnice.cz

Úvod

Metamizol (dipyrón) je pyrazolonový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnostmi. Používá se při léčbě akutní i chronické bolesti – zejména pooperační, kolikové, nádorové a při migrénách (1).

Přestože je v klinické praxi využíván již více než 100 let, některé informace o jeho farmakologických vlastnostech a bezpečnostním profilu zůstávají nadále relativně omezené. Samotný mechanismus účinku metamizolu dosud nebyl zcela objasněn; předpokládá se kombinace centrálního a periferního efektu. Teprve nedávno bylo také v rámci Evropské unie upraveno a sjednoceno doporučení ohledně použití metamizolu v těhotenství (možné je pouze ve třetím trimestru). Rovněž byla nově vydaná výstraha upozorňující na jeho hepatotoxický efekt. I postoj regulačních autorit k metamizolu se značně liší – zatímco ve státech střední a východní Evropy je široce využíván, v jiných zemích (například v USA, Kanadě či Švédsku) je jeho použití zakázáno kvůli riziku závažných hematotoxických reakcí (1, 2, 3). I navzdory těmto informacím metamizol zaujímá v České republice důležité místo v léčbě akutní bolesti, a to díky své účinnosti, relativně příznivému bezpečnostnímu profilu při krátkodobém podávání a schopnosti synergického účinku s NSAID a opioidy.

V posledních letech přibývá důkazů o jeho schopnosti ovlivňovat metabolismus jiných léčiv prostřednictvím indukce enzymů cytochromu P450 (CYP). Nejvýrazněji je doložen středně silný indukční vliv na CYP3A4 a CYP2B6, přičemž existují také náznaky o možném ovlivnění CYP2C19 a CYP2C9. V případě CYP1A2 je popisován naopak inhibiční vliv (4).

Interakční potenciál metamizolu je v klinické praxi často podceňován, přestože může vést k významným změnám plazmatických hladin substrátů výše zmíněných enzymů, a tím i k ovlivnění terapeutické účinnosti těchto léčiv, včetně řady psychofarmak.

Cílem této práce je ilustrovat význam interakčního potenciálu metamizolu na základě dostupných teoretických poznatků a kazuistiky z praxe, zejména s ohledem na jeho indukční vliv. Dále je cílem poukázat na nutnost pečlivého zvážení rizika vzniku této

interakce při pravidelném podávání metamizolu s vybranou skupinou léčiv, přičemž jako klíčový nástroj k její správné interpretaci by měla být považována metoda TDM. Základními indikacemi k provedení TDM jsou terapeutické selhání a/nebo nesnášenlivost léčiva při standardním dávkování, nejčastěji způsobené nonadherencí, individuálními metabolickými odchylkami nebo lékovými interakcemi. Česká psychiatrická společnost např. zařadila TDM v roce 2018 do doporučených diagnostických a léčebných postupů v oboru psychiatrie.

Metamizol

Metamizol je indikován k léčbě akutní i chronické bolesti a dále při horečce nereagující na jinou léčbu. Je dostupný v několika lékových formách – tablety, perorální, infuzní a injekční roztok. U dospělých a dospívajících nad 15 let lze perorálně podat jednorázovou dávku až 1 000 mg, kterou lze opakovat po 6–8 hodinách, přičemž maximální denní dávka činí 4 000 mg. U parenterálního podání (i. v. a i. m.) může být po zhodnocení rizik maximální jednotlivá i denní dávka navýšena. Účinek nastupuje přibližně do 30 minut po parenterálním podání a za 30–60 minut po perorálním podání (5, 6). Metamizol je řazen mezi neopioidní analgetika (první stupeň analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace). Jeho analgetický a antipyretický efekt je podmíněn jak centrálním, tak periferním účinkem – prostřednictvím slabé inhibice cyklooxygenázy. Při krátkodobém

podání v rámci terapie akutní bolesti je jeho účinnost v ekvianalgetických dávkách srovnatelná nebo vyšší než u paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové. Dále snižuje intenzitu nádorové bolesti srovnatelně s NSAID a více než paracetamol (3).

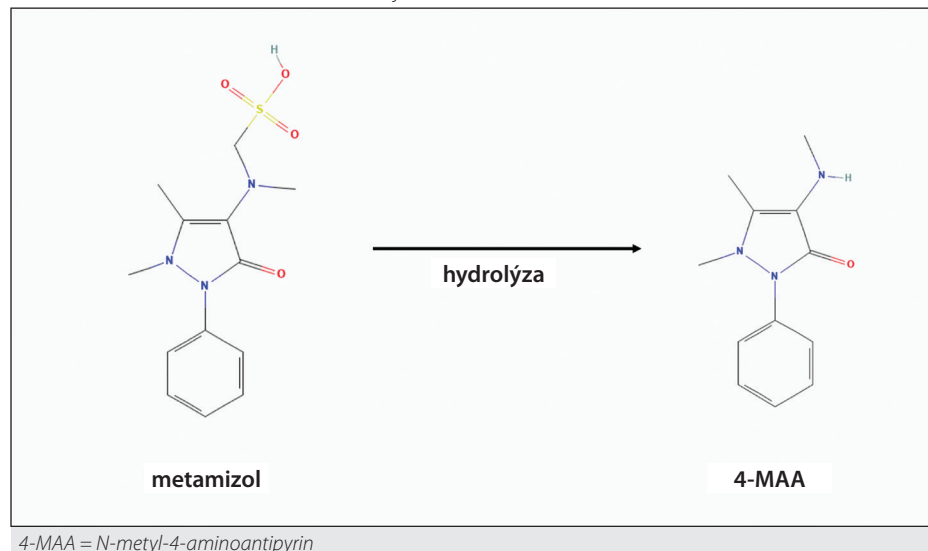
Metamizol je proléčivo. Po perorálním podání se spontánně hydrolyzuje na hlavní aktivní metabolit N-metyl-4-aminoantipyrin (4-MAA) a ten je dále za pomoci CYP demetylace přeměněn na 4-aminoantipyrin (4-AA), který je v druhé fázi biotransformace přeměněn na koncový metabolit N-acetyl-4-aminoantipyrin (4-AAA). 4-MAA je také za pomoci oxidace (CYP) metabolizován na druhý koncový metabolit N-formyl-4-aminoantipyrin (4-FAA) (4).

Struktura metamizolu a jeho hlavního metabolitu je zobrazena na obrázku 1.

Metabolity metamizolu se váží na bílkoviny krevní plazmy v malé míře a jsou renálně eliminovány s terminálním poločasem 7–10 hodin, který se při renální insuficienci prodlužuje (3, 5, 6).

Při srovnání rizik metamizolu s ostatními analgetiky (NSAID, paracetamol, opioidy) nebo placebem byla potvrzena jeho relativní bezpečnost při krátkodobém podávání (2). Naopak chybějí robustní data o bezpečnosti při střednědobém a dlouhodobém užívání. Mezi časté nežádoucí účinky patří hypotenze po intravenózním podání. Největší obavy přetrvávají ohledně hematotoxicity, která je vzácnější, avšak potenciálně fatální, pokud není včas diagnostikována. Dále jsou popisovány

Obr. 1. Chemická struktura metamizolu a jeho aktivního metabolitu 4-MAA (7, 8)



vány anafylaktické reakce a v poslední době se diskutuje i možná hepatotoxicita metamizolu (3, 5, 6). I přes uvedená rizika však metamizol představuje cenově dostupnou a v klinické praxi široce využívanou alternativu v léčbě bolesti.

Vliv metamizolu na metabolismus ostatních léčiv

Ačkoliv byl indukční vliv metamizolu na metabolismus substrátů CYP3A4 popsán již ve 20. století (9), v klinické praxi se začal tento fakt plně reflektovat až v posledních několika letech, zejména po publikaci rozsáhlé studie Bachmanna a kol. (2020) (4).

Na základě této a dříve publikovaných studií (10–13) se ukazuje, že metamizol je schopen indukovat širší spektrum enzymů CYP. Nejlépe je dokumentována středně silná indukce CYP3A4 a CYP2B6; metamizol je však pravděpodobně také induktorem CYP2C19 (rovněž středně silný) a CYP2C9 (spíše slabý). Současně byla popsána inhibice enzymu CYP1A2 (4). Jeho interakční potenciál je klinicky relevantní i v oboru psychiatrie, vzhledem k tomu, že se tyto enzymy významně podílí na metabolismu řady psychofarmak (14, 15, 16). V tabulce 1 jsou přehledně uvedeny substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 a CYP1A2 z řad psychofarmak, jejichž metabolismus může být současným podáváním metamizolu teoreticky ovlivněn (15, 16).

Za indukčním vlivem zřejmě stojí hlavní aktivní metabolit metamizolu 4-MAA, který zvyšuje expresi proteinů CYP3A4 a CYP2B6 aktivací konstitutivního androstanového receptoru (CAR, constitutive androstane receptor). Není však zatím jasné, zda se jedná o aktivaci přímou nebo nepřímou. Za jeho širokospektrou indukci stojí pravděpodobně i strukturální podobnost s fenobarbitalem, který rovněž indukuje mnoho CYP, přičemž je popsán i stejný mechanismus této indukce (CAR aktivace), zejm. v případě CYP2B6 (4).

Informace vyplývající z literatury založené na důkazech ohledně problematiky interakčního potenciálu metamizolu jsou tedy velmi rozsáhlé a naznačují, že jeho pravidelné užívání může významně snižovat plazmatické hladiny zejména substrátů CYP3A4 a CYP2B6. Bachmann a kol. (2021) popisují, že

Tab. 1. Příklady substrátů CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6 z řad psychofarmak (15, 16)

Skupina psychofarmak	Substráty CYP3A4	Substráty CYP2B6	Substráty CYP2C19	Substráty CYP2C9	Substráty CYP1A2
Antidepresiva	Mirtazapin, trazodon	Bupropion, sertralin	Amitriptylin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, imipramin, klomipramin, moklobemid, sertralin, venlafaxin	Fluoxetin	Agomelatin, duloxetin, fluvoxamin
Antipsychotika	Aripiprazol, haloperidol, kvetiapin, lurasidon, sertindol, ziprasidon	–	Klozapin	–	Klozapin, olanzapin
Jiné	Alprazolam, buspiron, karbamazepin, zolpidem, zopiklon	Metadon	Atomoxetin, bromazepam, diazepam	–	Melatonin

Tučně jsou označena léčiva, u kterých je dopad interakce s metamizolem pravděpodobně výraznější.

Pozn.: Přehled substrátů jednotlivých izoenzymů CYP vychází z dostupných odborných zdrojů o lékových interakcích a metabolických cestách léčiv. Mezi ně patří např. Flockhartova tabulka (často aktualizovaná, se zaměřením na interakce zprostředkované CYP), česká databáze Interakcí InfoPharm (PharmDr. Suchopára), mezinárodní databáze typu Stockley's Drug Interactions či Micromedex, dále databáze PharmKGB (graficky přehledně zobrazení metabolických cest léčiv) a databáze UpToDate (včetně farmakodynamických interakcí). Každý systém má své specifické výhody – frekvenci aktualizací, rozsah a původ zdrojů, způsob klasifikace interakcí či vizuální přehlednost. V klinické praxi je vhodné kombinovat více zdrojů, výsledky interpretovat s určitou rezervou a vždy je zasadit do individuálního klinického kontextu.

po týdenním podávání metamizolu v dávce 1 000 mg 3× denně dochází k poklesu AUC (area under curve, plocha pod křivkou) efavirenzu – výhradního substrátu a indikátoru aktivity CYP2B6 – o 79% a k 68% poklesu AUC midazolamu, který je výhradním substrátem a indikátorem aktivity CYP3A4 (4).

Watermeyer a kol. (2024) provedli retrospektivní observační studii, v rámci níž z velkého souboru přes 3 600 pacientů vybrali skupinu (n = 33) užívající souběžně kvetiapin a metamizol a spárovali ji s kontrolní skupinou (n = 33) dle věku, pohlaví, hmotnosti, dávky kvetiapinu a dalších charakteristik. Plazmatické koncentrace kvetiapinu u skupiny užívající metamizol byly o > 50% nižší (medián 45,2 vs. 92,0 ng/ml, p = 0,003); pokud byly plazmatické koncentrace vztaženy na dávku, pokles byl ještě výraznější – C/D poměr byl o 69% nižší v porovnání s kontrolní skupinou (p = 0,001) (17).

Otázka zůstává, kdy a v jaké míře máme interakční potenciál metamizolu zohledňovat v praxi. Přístup kliniků k této interakci se pohybuje od obezřetného po spíše laxní. Nejspolehlivějším způsobem, jak ověřit její klinický dopad, je využít metody TDM, která

je dnes dostupná pro většinu běžně užívaných psychofarmak.

Pro ilustraci vlivu pravidelného podávání metamizolu na substráty CYP3A4 je níže uvedena kazuistika z praxe psychiatrické nemocnice.

Kazuistika

Pacientka byla přijata 29. 3. 2024 s dg. F61 (smíšené a jiné poruchy osobnosti) ke své 22. hospitalizaci na doporučení svého ambulantičního psychiatra pro suicidální proklamace v terénu poruchy osobnosti. Současně pacientka prožívá obtížnou životní situaci (hrozí ztráta bydlení, nedávná ztráta jednoho z rodičů).

V osobní anamnéze figuruje dále hypotyreóza a refluxní choroba jícnu (GERD). Hmotnost pacientky se během hospitalizace pohybovala mezi 82 až 84 kg, výška byla 171 cm, BMI 28,1–28,7 kg/m².

Vstupně u pacientky dominovala pasivita a vyhýbavé chování, současně se opakovaně sebepoškozuje, včetně hluboké řezné rány – recentně před přijetím. Rána byla infikovaná, proto byla pacientka vstupně zajištěna antibiotiky (Dalacin C 300 mg tbl. každých 8 hodin).

Další pravidelná medikace (účinné látky, jak nastaveno v ambulanci) ve formátu R (8:00 h) – P (12:00 h) – V (19:00 h):

kvetiapin 200 mg tbl.	0-0-4
sertralin 100 mg tbl.	2-0-0
pregabalin 150 mg cps.	1-1-1 (protiúzkostně)
valproát 500 mg tbl ret.	1-0-2 (thymostabilizačně)
omeprazol 20 mg cps.	1-0-1
levotyroxin 50 µg tbl.	½-0-0 (pro hypotyreózu)

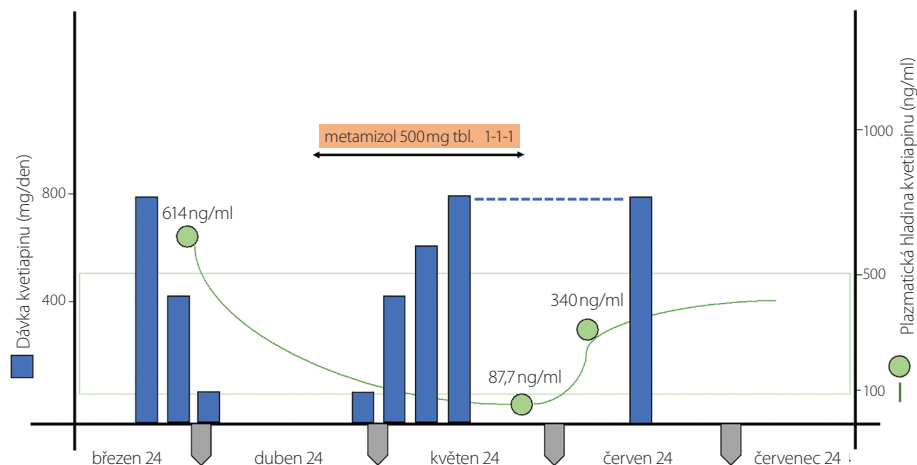
V den příjmu byla zachycena supratherapeutická plazmatická hladina kvetiapinu – 614 ng/ml (metodou LCMS/MS, odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; referenční rozmezí 100–500 ng/ml) (15). Současně měla pacientka zvýšené CRP (131 mg/l) vlivem infikované rány na zápěstí. Dávka kvetiapinu byla postupně redukována a následně byl kvetiapin zaměněn za olanzapin, který byl podáván několik týdnů.

Nadále docházelo k automutilacím a dominovaly závislé a vyhybavé osobnostní rysy, zejména při snahách o aktivizaci, současně byla popisovaná emoční nestabilita s propady do deprese a s úzkostí. Olanzapin byl pro nárůst hmotnosti v první části hospitalizace vysazen a změněn zpět na kvetiapin, který byl opět postupně titrován až do denní dávky 800 mg. Nově byla část dávky podávána ve formě s prodlouženým účinkem. Výrazné zlepšení stavu však stále nepřicházelo, proto bylo učiněno ještě několik úprav v medikaci, zejména převod valproátu na lithium a změna antidepressiva ze sertralinu na vortioxetin s cílem lepší thymostabilizace, zejména ovlivnění depresivní nálady.

Od 24. 4. 2024 byl do medikace přidán metamizol 500 mg 3× denně 1 tableta, protože pacientka pravidelně udávala bolesti páteře, rukou a nohou. NSAID se jevila méně vhodná pro udávanou diagnózu GERD.

Pro nedostatečnou kompenzaci stavu i přes četnou polyfarmacii byla dne 25. 5. 2024 opět stanovena kontrolní plazmatická hladina kvetiapinu (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; z toho 400 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním) s výsledkem subterapeutické

Obř. 2. Časový průběh podávání kvetiapinu a metamizolu a plazmatických koncentrací kvetiapinu (ng/ml)



Graf znázorňuje časový průběh dávkování kvetiapinu (modře) a plazmatických koncentrací kvetiapinu (zeleně; ng/ml) včetně doporučeného terapeutického rozmezí (100–500 ng/ml; zelený pás). Oranžově je vyznačena doba podávání metamizolu, který ovlivnil hodnoty plazmatických koncentrací kvetiapinu.

hladiny 87,7 ng/ml. V rámci interpretace výsledku TDM vyšetření klinická farmaceutka poukázala na pravděpodobný indukční vliv metamizolu. Ten byl následující den vysazen a nahrazen nejprve paracetamolem (bez efektu), poté dočasně ibuprofenem. Dávka kvetiapinu byla ponechána a pacientka i nadále užívala 800 mg denně. S odstupem (4. 6. 2024) byl proveden kontrolní odběr plazmatické hladiny kvetiapinu – tentokrát již s výsledkem v rámci terapeutického rozmezí, a to 340 ng/ml (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d).

Stav pacientky se následně mírně stabilizoval, nadále dominovaly spíše úzkosti. Pacientka se cítila subjektivně lépe a absolvovala i propustky mimo areál.

První supratherapeutická hodnota plazmatické hladiny kvetiapinu z konce března 2024 byla pravděpodobně podmíněna nadužíváním kvetiapinu pacientkou v domácím prostředí; případně mohl mít vliv i zánětlivý stav (18). Při současném užívání metamizolu byla následně naměřena nízká plazmatická hladina kvetiapinu. Po vysazení metamizolu došlo k nárůstu koncentrace kvetiapinu na 340 ng/ml, kterou lze u této pacientky považovat za referenční hodnotu odpovídající stavu bez indukčního či inhibičního vlivu. Tato interpretace byla následně potvrzena

i opakovanými odběry provedenými s větším časovým odstupem. Ve srovnání s touto hodnotou vedla komedikace metamizolem k přibližně čtyřnásobnému snížení plazmatické hladiny kvetiapinu (z 340 ng/ml na 87 ng/ml), což bylo provázeno selháním jeho klinického účinku.

Závěr

Metamizol je v literatuře založené na důkazech označován jako středně silný induktor enzymů CYP3A4 a CYP2B6. Pravděpodobně ovlivňuje také metabolismus substrátů CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2 (inhibice). Bachmann a kol. (2021) popsali, že při pravidelném podávání metamizolu dochází k poklesu AUC substrátů CYP3A4 o 68 % (4), což odpovídá našemu pozorování (pokles hladiny o 74,5 %) i definici středně silného induktoru CYP3A4 dle Evropské lékové agentury (19).

V klinické praxi může pravidelné podávání metamizolu – zejména v kombinaci s léčivými, která jsou významnými substráty CYP3A4 a CYP2B6 – vést u některých pacientů k poklesu jejich plazmatických koncentrací. V takových situacích může být vhodné zvažovat terapeutické monitorování léčiv s cílem předejít snížení nebo ztrátě terapeutického účinku.

LITERATURA

1. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011421.
2. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associ-

ated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0122918.
3. Rychlíčková J, Jurečková H. Metamizol. Klin Farmakol Farm. 2021;35(1):94-98.

4. Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, et al. Metamizole is a moderate cytochrome P450 inducer via the constitutive androstane receptor and a weak inhibitor of CYP1A2. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1505-1516.

5. Metamizol Kalceks 500mg/ml injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: www.sukl.cz.

6. Metamizol TEVA 500 mg tableta. Souhrn údajů o přípravku [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: www.sukl.cz.

7. PubChem. Metamizole, CID 4067 [online]. National Center for Biotechnology Information; [cit. 18. 4. 2025]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metamizole>.

8. PubChem. 4-Methylaminoantipyrine, CID 16615 [online]. National Center for Biotechnology Information; [cit. 18. 4. 2025]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Methylaminoantipyrine>.

9. Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L, et al. Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(8):2458-2464.

10. Saussele T, Lutz JD, Eichelbaum M, et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by me-

tamizole. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(3):265-274.

11. Qin WJ, Xu F, Xu JJ, et al. Rapid clinical induction of bupropion hydroxylation by metamizole in healthy Chinese men. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):999-1004.

12. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, et al. The effect of short-term dipyrone administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(6):475-478.

13. Gaebler AJ, Ducrey S, Russmann S, et al. Metamizole but not ibuprofen reduces the plasma concentration of sertraline: implications for the concurrent treatment of pain and depression/anxiety disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(11):2166-2173.

14. Slanař O, Perlík F. Farmakogenetika metabolismu léčiv – z výzkumu do klinické praxe. *Remedia.* 2015;25.

15. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-2):9-62.

16. Flockhart DA, Oesterheld J. Flockhartova tabulka™: Lékové interakce prostřednictvím systému cytochromu P450 [online]. Indiana University School of Medicine; 2007 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.

17. Watermeyer F, Gerlach M, Haen E. Discovering interactions in polypharmacy: Impact of metamizole on quetiapine plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(7):2793-2801.

18. Scherf-Clavel M, Weidner A, Deckert J, et al. Pathological concentration of C-reactive protein is correlated to increased concentrations of quetiapine, but not of risperidone, olanzapine and aripiprazole in a naturalistic setting. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(1):30-35.

19. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions [online]. 2012 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interaction-s-revision-1_en.pdf.

VÝHODY PRO LÉKAŘE DO 35 LET **SOLEN** MEDICAL EDUCATION

Začátky v klinické praxi přinášejí spoustu výzev – od odborného růstu po orientaci v profesním prostředí.



**Jsme tu pro vás
a rádi vám
pomůžeme**

www.solen.cz



**sleva na předplatné
našich odborných
časopisů**



**první kongres
zdarma**



**zvýhodněný
registrační poplatek
na většinu kongresů**

Vzděláváme, inspirujeme a propojujeme zdravotníky už čtvrt století.

Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?

Irena Murínová

Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) bylo tradičně využíváno především u antibiotik s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou aminoglykosidy a vankomycin, nebo u léčiv se složitou farmakokinetikou, např. vorikonazolu. U většiny ostatních antibiotik se jeho použití omezovalo na specifické případy. V kontextu rostoucí prevalence multirezistentních patogenů a omezeného vývoje nových antibiotik však narůstá potřeba přehodnocení tohoto přístupu. TDM se v současnosti nejeví pouze jako nástroj ke zvýšení bezpečnosti, ale i jako klíčová strategie pro optimalizaci účinnosti a omezení vývoje rezistence, a tím i pro prodloužení klinické životnosti antiinfektiv. Cílem tohoto článku je zhodnotit, zda linezolid naplňuje podmínky pro rutinní TDM. Text analyzuje jeho farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, vztah mezi expozicí a terapeutickým i toxickým účinkem, a zvažuje přínos měření plazmatických koncentrací u specifických skupin pacientů, jako jsou nemocní v intenzivní péči, pacienti se sníženou renální eliminací či křehcí senioři. U nich by monitorace léčby pomocí TDM měla být samozřejmostí.

Klíčová slova: linezolid, terapeutické monitorování léčiv, farmakokinetika.

Linezolid and therapeutic drug monitoring: Is it time for routine TDM?

Therapeutic drug monitoring (TDM) has traditionally been used primarily for antibiotics with a narrow therapeutic index, such as aminoglycosides and vancomycin, or for drugs with complex pharmacokinetics, such as voriconazole. For most other antibiotics, its use has been limited to specific cases. However, in the context of the growing prevalence of multidrug-resistant pathogens and the limited development of new antibiotics, there is an increasing need to reconsider this approach. TDM is now seen not only as a tool for improving safety but also as a key strategy for optimizing efficacy, limiting the development of resistance, and thereby extending the clinical lifespan of anti-infectives. The aim of this article is to assess whether linezolid meets the criteria for routine TDM. The text analyzes its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, the relationship between drug exposure and both therapeutic and toxic effects and considers the benefit of measuring plasma concentrations in specific patient groups, such as critically ill patients, individuals with reduced renal clearance, or frail elderly patients. In these patients, TDM should be considered standard practice.

Key words: linezolid, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics.

Úvod

Tradičně se terapeutické monitorování léčiv (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) používalo převážně k minimalizaci pravděpo-

dobnosti toxicity u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. aminoglykosidy, vankomycin) a u léčiv se složitou farmakokinetikou (např. vorikonazol). U ostatních antiinfektiv

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:

Výzkumné práce na článku byly podpořeny také projektem NETPHARM/New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences, reg.č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, který je spolufinancován Evropskou Unií.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):218-222

<https://doi.org/10.36290/far.2025.075>

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 12. 2025

PharmDr. Irena Murínová, Ph.D.

irena.murinova@uvm.cz

se používalo velmi málo. Pozvolný nárůst výskytu multirezistentních patogenů způsobujících infekce v kombinaci s klesajícím počtem nových antibiotik však vede k potřebě tento přístup přehodnotit. Nejde jen o maximalizaci terapeutického účinku antibiotik/antiinfektiv, ale také o „prodloužení klinické životnosti“ těchto léků omezením vzniku rezistence z důvodu jejich poddávkování.

TDM antibiotik, a to i těch se širokým terapeutickým indexem, je stále běžnější. Výzkum TDM u „tradičních“ antibiotik, jako jsou aminoglykosidy a glykopeptidy, pokračuje s cílem zvýšit jeho účinnost, přičemž je například přehodnocován farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) index u vankomycinu (1).

Je tak do klinické praxe zaváděn pojem „TDM-guided dosing“, tj. dávkování vedené na základě TDM. Je popisován vliv TDM na personalizované dávkování antibiotik.

U řady pacientů (v těžkém stavu, v sepsi, obězní atd.) může konvenční dávkování antibiotik uvedené v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC, Summary of Product Characteristics) a navržené pro běžnou populaci z registračních studií představovat riziko klinického selhání. S narůstajícími poznatky o vztazích mezi dávkováním antibiotik, jejich PK/PD expozicí a klinickými výsledky léčby se stále více prosazuje potřeba individualizace antibiotické terapie u řady pacientů, a to prostřednictvím TDM. Navíc se u pacientů v intenzivní péči mohou bakteriální patogeny vyznačovat 2–4× vyšší minimální inhibiční koncentrací (MIC) ve srovnání se standardní péčí (2). Jmenovatel PK/PD indexu představuje klíčový faktor, protože jeho zvýšení vyžaduje odpovídající nárůst farmakokinetické expozice léčiva, aby bylo zachováno dosažení optimální hodnoty PK/PD indexu a tím i maximálního terapeutického účinku antibiotika.

Členové expertní skupiny vedené Abdul-Azizem doporučují rutinně provádět TDM u aminoglykosidů, betalaktamových antibiotik, linezolidu, teikoplaninu, vankomycinu a vorikonazolu u kriticky nemocných pacientů (2).

Expertní skupina Lin et al. doporučuje TDM linezolidu rutinně indikovat u všech pacientů v intenzivní péči, u pacientů s obezitou, s těžkou renální nebo jaterní insuficiencí, s akcelerovanou renální clearance a u pacientů na eliminačních metodách nahrazujících funkce

ledvin (RRT, renal replacement therapy). Dále je vhodné TDM zvážit v případech, kdy jsou současně podávány silné induktory nebo inhibitory P-glykoproteinu (3).

Základní data k linezolidu

Linezolid je zástupce oxazolidinonové skupiny antibiotik, který se používá v terapii závažných gram-pozitivních infekcí včetně rezistentních, jako je např. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici iniciace proteosynté prostřednictvím vazby na 23S ribozomální ribonukleové kyseliny v 50S ribozomální podjednotce.

Jeho využití v klinické praxi je široké. Zmiňované indikace v SPC zahrnují ale jen tyto infekční stavy – pneumonie (nozokomiální i komunitní) a infekce kůže a měkkých tkání. Dále je uvedeno pevné dávkování 600 mg dvakrát denně perorálně či intravenózně (i. v.), trvání léčby 10–14 dní. Maximální doba léčby je uvedena 28 dní, protože bezpečnost a účinnost linezolidu pro delší léčebné období nebyla v registračních studiích stanovena. U starších pacientů a v případě poruchy funkce ledvin není dle SPC doporučena žádná úprava dávkování. V případě těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{krea} pod 30 ml/min) SPC dále uvádí, že vzhledem k neznámému klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvou primárních metabolitů linezolidu má být používán u těchto pacientů se zvláštní opatrností

a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (4).

Souhrnné farmakokinetické parametry linezolidu jsou uvedené v tabulce 1. Jde o středně lipofilní antibiotikum s molekulovou hmotností obdobnou meropenemu (MW = 337,35 Da).

PK/PD charakteristiky

Klinická účinnost linezolidu je uváděna při dosažení poměru plochy pod křivkou za 24 hodin (AUC_{0-24}) k hodnotě MIC (AUC_{0-24}/MIC) v rozmezí 80–120. Při dávkování 600 mg 2× denně u dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi je jeho očekávaná expozice AUC_{0-24} 154–276 mg.h/l. Nižší cílové hodnoty AUC mohou být vhodné pro streptokokové infekce. Vyšší cílové hodnoty mohou být potřebné při kostních infekcích. Čas potřebný nad MIC $\geq 85\%$ (5, 6).

Při použití epidemiologického rozdělení MIC cílová hodnota údolní (trough) koncentrace $C_{min} > 2$ mg/l dobře koreluje s poměrem $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$. Proto se doporučuje udržovat C_{min} linezolidu mezi 2 a 7(–8) mg/l pro optimální expozici léku při minimalizaci hematologické toxicity (7). C_{min} linezolidu ≥ 2 mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 80% dosažení eradikace bakterie. Doba postantibiotického efektu (PAE) je v rozmezí od 0–3 h v závislosti na druhu bakterie a koncentraci léčiva (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: 1–3 h, *Streptococcus pneumoniae*: 0 h). PAE se prodlužuje při vyšších koncentracích léčiva, zejména při dosažení 4násobku hodnoty MIC (6).

Tab. 1. Farmakokinetické parametry linezolidu (4, 6)

Absorpce	Biologická dostupnost: rychlá, intenzivní (95–100 %, T_{max} cca 1–2 h) Vd = 0,65 l/kg (Vd 40–50 l)
Distribuce	Kost: 40 % (16–53 %) CSF: 60–70 % Plíce: epitelální výstelková tekutina $\geq 100\%$ (až 4násobně více než v plazmě), tkáň 49 % (17–132 %) Svaly a podkožní tuková tkáň: cca stejné hodnoty jako v plazmě Excelentní penetrace i u kriticky nemocných pacientů NE: biofilm
Metabolizace	Hepatická, neenzymatická oxidace, 2 mikrobiologicky neaktivní metabolity
Eliminace	$T_{1/2} = 4,9$ h (5–7) Renální clearance: 30–40 % parentní látky, 50 % totální dávky jako metabolity Nonrenální clearance: 65 % (stolice: 10 % totální dávky jako metabolity) Cl 1,7 ml/min/kg
Vazba na plazmatické bílkoviny	31 %

Legenda: T_{max} – čas, kdy je dosažena maximální koncentrace léčiva v krvi po perorálním podání. Vd – distribuční objem. $T_{1/2}$ – biologický poločas. Cl – clearance.

Při podávání linezolidu u infekce způsobené *Mycobacterium tuberculosis* jsou požadovány jiné cílové hodnoty.

Nežádoucí účinky linezolidu

Nežádoucí účinky linezolidu jsou spojené s mitochondriální toxicitou, která se může projevit jako myelosuprese (nejčastěji se objevuje trombocytopenie, dále anémie, neutropenie až pancytopenie), periferní/oční neuropatie, vzácně i laktátová acidóza. Jde o toxicitu závislou na dávce.

V případě trombocytopenie, nejčastěji pozorovanému nežádoucímu účinku v klinické praxi, je jeho mechanismem inhibice syntézy prekurzorových buněk krevních destiček. Objevuje se při plazmatických koncentracích $C_{\min} > 7\text{--}10\text{ mg/l}$, dle hodnot $AUC_{0-24} > 300\text{--}350\text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (6). Tento mechanismus je zodpovědný za trombocytopenii přibližně u 97 % pacientů. Počet trombocytů klesá postupně, přičemž nejnižších hodnot je dosaženo přibližně za 14 dní po zahájení léčby (8). V některých případech dochází ke zvýšené destrukci trombocytů pravděpodobně prostřednictvím imunologicky zprostředkovaného mechanismu. Tento jev byl pozorován pouze u cca 3 % pacientů. Počet trombocytů v těchto případech klesá rychleji, přičemž nejnižší hodnoty bývají dosaženy obvykle do 2 dnů od začátku léčby. Tsuji et al. na základě studie doporučují, aby bylo monitorování počtu trombocytů zvaženo u všech pacientů bezprostředně před zahájením léčby a následně ve 2. a 4. dni a během 1., 2. a 3. týdne léčby (8). Minimální koncentrace linezolidu nad 6,53 mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 50 % vzniku trombocytopenie, trough koncentrace nad 9,96 mg/l s 90 % vznikem trombocytopenie (9, 10). Mezi rizikové faktory patří prolongovaná terapie (více jak 10 dní).

Po přerušení léčby dochází k postupnému zvyšování počtu trombocytů. Průměrná doba do normalizace počtu trombocytů byla 5 dní po vysazení. Po 14 dnech od vysazení se trombocytopenie plně upravila u 92 % pacientů (11). Management výskytu polékové trombocytopenie je snížení dávky, pokračování terapie, pravidelná kontrola krevního obrazu a TDM (12, 13).

Nastal čas pro rutinní TDM linezolidu?

Použití linezolidu v klinické praxi je na základě EBM daleko širší, než jak je dosud uvedeno v SPC. Je podáván v řadě dalších indikací (např. infekce protéz a/nebo kostí a kloubů, infekce CNS, tuberkulóza), či delší dobu (např. endokarditida – až 6 týdnů). Podle farmakokinetických parametrů v tabulce 1 je zřejmé, že u řady pacientů v různých klinických situacích vykazuje značnou intra- i interindividuální farmakokinetickou variabilitu, což vede k jeho proměnlivé expozici. Byla pozorována 20násobná interindividuální variabilita jeho minimálních plazmatických koncentrací (7, 13).

U kriticky nemocných pacientů v intenzivní péči má klinický stav pacienta zásadní dopad na jeho farmakokinetiku. Zoller et al. zjistili u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP) výraznou variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Při standardním dávkování 600 mg 2x denně i.v. se hodnoty AUC_{0-24} pohybovaly v širokém rozmezí 50,1–453,9 mg.h/l. Hodnoty C_{\min} byly v rozmezí 0,13–14,49 mg/l. Subterapeutické koncentrace, definované jako $AUC_{0-24} < 200\text{ mg}\cdot\text{h/l}$ a $C_{\min} < 2\text{ mg/l}$, byly zaznamenány u 63 % pacientů v případě AUC_{0-24} a u 50 % pacientů v případě C_{\min} (14). Dong et al. analyzovali PK/PD profil linezolidu u 8 pacientů na JIP. Zaznamenali 5–7násobnou variabilitu v C_{\max} , hodnoty AUC_{0-24}/MIC byly v rozmezí 31,66–216,82. Další sledovaný parametr $T > MIC$ se pohyboval v rozmezí 53–100 % (15). Dong et al. analyzovali změny farmakokinetiky u 27 pacientů na JIP v terapii stafylokokové infekce. AUC_{0-24} byla v rozmezí 50,3–262,8 mg.h/l, distribuční objem byl v rozmezí 20,2–164,3 l. Pacienti s úspěšnou eradikací infekce měli signifikantně vyšší AUC/MIC 139,6 vs. 78,5. 11 pacientů mělo $AUC/MIC < 80$ a u 7 z těchto pacientů nedošlo k bakteriální eradikaci (16).

U pacientů v intenzivní péči dochází k významným změnám farmakokinetiky, které ovlivňují distribuci, eliminaci i účinnost podávaných léčiv. Mezi hlavní změny patří variabilita distribučního objemu, clearance a vazby na plazmatické bílkoviny. Všechny tyto procesy vedou k nelineární kinetice eliminace a jsou zodpovědné za vysokou interindividuální variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Zánětlivá odpověď může dále ovlivnit per-

meabilitu tkání a distribuci léčiva. U kriticky nemocných pacientů tak existuje dvojitá rizika – na jedné straně hrozí poddávkování a selhání terapie, zatímco na straně druhé může dojít ke kumulaci léčiva, vysokým plazmatickým koncentracím a následné toxicitě (17).

Kriticky nemocní pacienti mohou mít prospěch z vyšších dávek linezolidu a/nebo změněných dávkovacích přístupů (např. prolongované infuze), a tyto přístupy by měly být podpořeny právě TDM. Mezi podskupiny pacientů, kteří mohou pravděpodobně vyžadovat vyšší než standardní dávky, patří obézní pacienti, pacienti se syndromem akutní respirační tísně, s akcelorovanou renální clearance a také pacienti infikovaní patogeny s $MIC \geq 2\text{ mg/l}$ (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*).

Přibližně 30–40 % podaného linezolidu je vylučováno nezměněně močí, a proto je funkce ledvin významným zdrojem rozdílů mezi pacienty v jeho clearance.

Po podání jednorázové nebo opakované intravenózní dávky se celková systémová clearance linezolidu pohybovala v rozmezí 100–200 ml/min. Renální clearance byla v průměru 30–50 ml/min, což naznačuje částečnou zpětnou resorpci v ledvinových tubulech. Zbývající non-renální clearance se pohybovala mezi 70–150 ml/min, celkově tedy cca 65 % (18).

Při významné **renální insuficienci** dochází ke kumulaci jak mateřské látky, tak 2 hlavních metabolitů (metabolit hydroxyethyl glycinu PNU-142586 a metabolit kyseliny aminoethoxyoctové PNU-142300). Porucha funkce ledvin byla v reálných klinických studiích identifikována jako významný rizikový faktor pro zvýšené minimální plazmatické koncentrace linezolidu (12, 19–20). Linezolid je dle SPC stále doporučován podávat většině pacientů v pevné dávce 600 mg každých 12 hodin, a to navzdory důkazům o nadměrné expozici a výskytu trombocytopenie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Byly nalezeny pozitivní a statisticky významné korelace mezi C_{\min} linezolidu a věkem pacienta nebo funkcí ledvin. Starší pacienti, zejména ve věku nad 80 let, a s poruchou funkce ledvin, jsou ve vyšším riziku jeho nadměrné expozice. U pacientů, u kterých bylo provedeno více než jedno TDM, byl pozorován postupný nárůst jeho koncentrací v čase (13).

Lin et al. v přehledové zprávě doporučují (na základě 7 studií) při renální insuficienci (mimo pacientů na dialýze) zvážit snížení dávky na 300 mg 2× denně. V různých studiích při clearance kreatininu < 40 (30) ml/min byly naměřeny významně vyšší C_{min} linezolidu a s tím spojené vyšší riziko trombocytopenie. Při dávkování 300 mg 2× denně bylo u 90 % pacientů dosažen AUC/MIC > 100 (3).

Oba metabolity, stejně jako mateřská látka, jsou dialyzovatelné. Během 3 hodin hemodialýzy (průtok krve 400–450 ml/min) se odstraní přibližně třetina podané dávky linezolidu. Kumulace neaktivních metabolitů u pacientů s těžkou renální insuficiencí může přispívat k vyššímu riziku myelotoxicity (21, 22).

Protože je linezolid metabolizován neenzymaticky, primárně se neočekává, že by **porucha jaterních funkcí** významně ovlivňovala jeho metabolismus. V případě pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) však řada autorů TDM a následné úpravy dávek doporučuje (23).

Linezolid má potenciál i ke klinicky významným **lékovým interakcím**. Je substrátem transportního P-glykoproteinu a při vysokých plazmatických koncentracích působí jako reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminooxidázy (iMAO). Inhibiční konstanta, při které dochází k účinné inhibici MAO-A (izoformy A, která degraduje primárně serotonin, adrenalin a noradrenalin), je přibližně 55 μmol/l.

Při dosažení nebo překročení této úrovně by linezolid mohl klinicky významně inhibovat MAO-A a tím vyvolat interakce se serotonergními léky a katecholaminy. Inhibice je reverzibilní (24).

Dále je nutné neopomínat pacienty na **RRT, ECMO (25), křehké seniory (26–28), pacienty s hematologickými komorbidity (29), obézní pacienty**, příp. další. To jsou všechno situace, které vyžadují, vedle jiných tradičně sledovaných parametrů, monitorování účinnosti a bezpečnosti léčby linezolidu pomocí měření jeho plazmatických koncentrací. Často jde o podávání léčiva v režimu off-label, ať již ve smyslu dávkování, či indikace.

Uvedené situace v souladu s expertními doporučeními (2, 3) odůvodňují rutinní zavedení TDM linezolidu. V ostatních klinických situacích je tento způsob monitorace léčby vhodné individuálně zvážit. Na základě známých farmakokinetických parametrů linezolidu je pro TDM klíčové stanovení jeho údolních (trough) plazmatických koncentrací (tj. před podáním následující dávky) ve stavu ustálené koncentrace, přičemž první odběr se doporučuje přibližně 3.–4. den léčby. Pro výpočet AUC_{0-24} je dále nezbytné alespoň stanovení vrcholové koncentrace. Další odběry je vhodné načasovat s ohledem na případné změny klinického stavu pacienta ovlivňující farmakokinetiku linezolidu, délku léčby a vývoj parametrů krevního obrazu.

Závěr

Aktuálně máme k dispozici již rozsáhlé množství dat, která ukazují na výraznou interindividuální variabilitu farmakokinetiky linezolidu u pacientů léčených standardní dávkou 600 mg dvakrát denně. Byly identifikovány některé klinické proměnné, které tuto variabilitu částečně vysvětlují – klinický stav pacienta, funkce ledvin, současně podávané léky, věk pacienta a tělesná hmotnost.

V důsledku toho mohou být pacienti s těmito klinickými charakteristikami, nebo ti, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu, vystaveni zvýšenému riziku nadměrné expozice linezolidu – stavu, který může přispívat k rozvoji jeho nežádoucích účinků.

Včasná úprava dávkování linezolidu na základě TDM s cílem udržet jeho minimální koncentrace pod 8 mg/l snižuje interindividuální variabilitu expozice a zlepšuje snášenlivost léčby.

Linezolid by proto měl být dávkován u každého pacienta individuálně na základě charakteristiky konkrétního pacienta, citlivosti patogenu, znalosti místa infekce a průniku linezolidu do dané tkáně. A naměřenou plazmatickou koncentrací interpretovat v kontextu konkrétního pacienta.

Je důležitá podpora dostupnosti analytických metod pro rutinní stanovení koncentrací linezolidu v různých biologických materiálech (plazma, mozkomíšňní mok ad.) v každodenní klinické praxi.

LITERATURA

- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864.
- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153.
- Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on the therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Online. Front Public Health.* 2022;10:967311.
- SÚKL, Databáze léků, SPC linezolid [online] [cited 2025 Oct 27]. Available from: [- leci.html#/.
 - Bandin-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61\(6\):789-817. Erratum in: *Clin Pharmacokinet.* 2023;62\(9\):1331.
 - UpToDate. Lexidrug. Linezolid: Drug information. Topic 10283 Version 609.0. \[online\] \[cited 2025 Oct 27\].
 - Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48\(6\):728-731.
 - Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83\(8\):1758-1772.
 - Cattaneo D, Marriott DJ, Gervasoni C. Hematological toxicities associated with linezolid therapy in adults: key findings and clinical considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16\(3\):219-230.
 - Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67\(8\):2034-2042.
 - Al Qamariyat Z, Aljaffar AA, Alabdulal ZS, et al. Rapid Onset](https://prehledy.sukl.cz/prehled_

</div>
<div data-bbox=)

- and Recovery Linezolid-Induced Thrombocytopenia: A Large-Sample, Single-Center Retrospective Cohort Study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2024;16:43-49.
- Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22(1):13.
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;121(4):303-308.
- Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(4):R148.
- Dong H, Wang X, Dong Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(4):296-300.
- Dong H, Xie J, Wang T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):259-264.
- Qin Y, Jiao Z, Ye YR, et al. Toward precision dosing of linezolid in critical ill patients: efficiency and risk of thrombocy-

topenia analysis by population PKPD modeling and simulations. *Eur J Pharmacol.* 2025;1002:177777.

18. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1129-1140.

19. Liu J, Pang Y, Li W, et al. Impact of hepatic impairment and renal failure on the pharmacokinetics of linezolid and its metabolites: contribution of hepatic metabolism and renal excretion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(5):e0189224.

20. Gou J, Li Q, Fan N, et al. High accumulation of linezolid and its major metabolite in the serum of patients with hepatic and renal dysfunction is significantly associated with thrombocytopenia and anemia. *Microbiol Spectr.* 2025;13(7):e0249324.

21. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, et al. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e00605-19.

22. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(9):2775-2780.

23. Zhang SH, Zhu ZY, Chen Z, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Patients with Liver Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00133-20.

24. SanFilippo S, Turgeon J, Michaud V, et al. The Association of Serotonin Toxicity with Combination Linezolid-Serotonergic Agent Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel).* 2023;11(6):182.

25. Höhl R, Raschofer F, Kinzig M, et al. TDM Study Group. Underexposure of linezolid in critically ill patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): results from a monocentric study including blood samples from 52 patients. *Infection.* 2025 Nov 6.

26. Liu T, Yuan Y, Wang Ch, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid and exploring optimal regimens and a toxicity-related nomogram in elderly patients: a multicentre, prospective, non-interventional study. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(8):1938-1950.

27. Xu Y, Yang X, Liang P, et al. Linezolid dose adjustment according to therapeutic drug monitoring helps reach the goal concentration in severe patients, and the oldest seniors benefit more. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):840.

28. Chen X, Yang L, Zhang Q, et al. Population pharmacokinetic model of linezolid and its metabolite PNU-142300 in elderly patients. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(11):3001-3010.

29. Závřelová A, Merdita S, Žák P, et al. Population Pharmacokinetic Model-Based Optimization of Linezolid Dosing in Hematooncological Patients With Suspected or Proven Gram-Positive Sepsis. *Clin Transl Sci.* 2025;18(9):e70346.

Farmakoterapie neuropatické bolesti

Dana Vondráčková

Subkatedra algeziologie IPVZ, Algeziologická ambulance Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK, Ústřední vojenská nemocnice a IPVZ, Praha

Neuropatické bolesti patří k nejsilnějším a nejhůře léčitelným bolestem s vlivem na kvalitu života. Mezinárodní asociace IASP a EFIC vydaly doporučení pro farmakoterapii této bolesti, které je základem pro doporučení ve většině zemí. Základní tři linie volby doporučené terapie podle Klinického standardu pro farmakoterapii neuropatické bolesti zahrnují antidepresiva, gabapentinoidy, antikonvulziva a slabé i silné opioidy. Kromě toho je doporučena lokální léčba (kapsaicin, lidokain, botox). Pro jednotlivé syndromy neuropatické bolesti se doporučení mírně liší. Liší se hlavně indikace karbamazepinu, který je v první volbě indikován jen pro neuralgii trigeminu. V závěru je uvedena tabulka podle přehledové metaanalýzy farmakoterapie neuropatické bolesti nedávno uveřejněné v Lancetu.

Klíčová slova: neuropatická bolest, farmakoterapie, neuropatické bolestivé syndromy, doporučení.

Pharmacotherapy of neuropathic pain

Neuropathic pain is one of the most severe and difficult pain to treat with significant impact on health-related quality of life. The international associations IASP and EFIC have issued recommendations for the pharmacotherapy of this pain, which are based on recommendations in most countries. The three basic lines of choice as defined by the Clinical Standard for Pharmacotherapy of Neuropathic Pain include antidepressants, gabapentinoids, anticonvulsants, and weak or strong opioids. In addition, local treatment (capsaicin, lidocaine, botox) is recommended. For individual neuropathic pain syndromes, the recommendations slightly differ. The main differences are the indications for carbamazepine, which has been indicated in the first choice only for trigeminal neuralgia. The conclusion is presented in the table according to the review and meta-analysis of neuropathic pain pharmacotherapy recently published in the Lancet.

Key words: neuropathic pain, pharmacotherapy, neuropathic pain syndromes, guidelines.

Úvod

Neuropatická bolest (NB) je velmi závažný syndrom chronické bolesti. Její léčení je obtížné, a ne vždy tak úspěšné, jak bychom si přáli. NB snižuje kvalitu života, její léčení vyžaduje individualizovaný, často i multidisciplinární přístup, někdy i intervenční metody. IASP, Mezinárodní asociace pro studium bolesti (1), definuje neuropatickou bolest jako následek poranění nebo onemocnění somatosenzo-

rického nervového systému. Podle lokalizace postižení se neuropatická bolest rozděluje na centrální, v důsledku postižení mozku nebo míchy, a na neuropatickou bolest periferní při postižení periferní nervové tkáně. Neuropatická bolest se vyskytuje u 7–10% světové populace. Ženy jsou postiženy častěji a počet onemocnění se zvyšuje také věkem. Prevalence se mírně liší v různých zemích. Většinou se uvádí 6–8% v evropské populaci (2).

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.* 2025;39(4):223-228

<https://doi.org/10.36290/far.2025.066>

Článek přijat redakcí: 29. 7. 2025

Článek přijat k tisku: 10. 11. 2025

MUDr. Dana Vondráčková

vondrdan@uvn.cz

Patofyziologie, rozdělení, klinický obraz, diagnostika

Rozdělení neuropatické bolesti na centrální a periferní je důležité z diagnostického i terapeutického pohledu. Neuropatická bolest může být spojena s jinými typy chronické bolesti. Poškození periferní nervové tkáně vede k nespecifickým zánětlivým změnám uvolňováním zánětlivých neurotransmiterů a následně periferní senzitivizaci. Excitabilita primárních aferentních nociceptorů zvyšuje centrální excitabilitu a způsobí centrální senzitivizaci, která se projevuje změnami v klinickém obraze. Postižení nervové tkáně vyvolá v místě postižení zánětlivé změny. První reakcí je degradace myelinové pochvy aktivované Schwannovými buňkami. Nejvíce jsou postižena vlákna A δ a C. Dochází k aktivaci napěťových sodíkových kanálů, které šíří akční potenciály. Další receptory, které se podílejí na vzniku NB jsou např. TRPV (transientní receptorový potenciálový kationtový kanál typu V, označován jako kapsaicinový), přítomné v nervových buňkách. Ovlivňují vnímání tepla nebo chladu a jsou citlivé na mechanické a chemické podněty. Řetězovou reakcí se aktivují prozánětlivé i protizánětlivé mediátory, které se váží na nociceptory. Centrální zánětlivá reakce je hlavně buněčnou zánětlivou reakcí mikroglie a astrocytů (3). I tento velmi zkrácený popis patofyziologie postižení nervové tkáně ukazuje složitost reakce a zapojení receptorů a mediátorů na různých úrovních senzomotorického nervového systému. Některé reakce naznačují možnosti vývoje nových léků, zaměřených například na napěťové kanály, které hrají klíčovou roli. Příkladem je účinek kapsaicinu na TRPV1 (4). Kapsaicin v náplasti v 8% koncentraci je užíván pro neuropatickou bolest s výraznou změnou citlivosti, jakou je hyperestezie až alodynies, typicky u postherpetické neuralgie.

Příznaky jsou diagnosticky důležitým projevem NB. Neuropatická bolest může být kontinuální nebo záchvatovitá. Nezřídka se objevují oba typy zároveň. Bolest se projevuje pálením, řezáním, svěděním, brněním, mravenčením, křečemi. Rozlišujeme příznaky pozitivní a negativní. K pozitivním patří zvýšená citlivost (hyperestezie, alodynies), nebo zvýšené vnímání bolesti (hyperalgezie). Alodynies je bolest vyvolaná nebolestivým podnětem

(lehký dotek, i oblečení, závan větru). Je typickým příznakem u postherpetické neuralgie. Mírnějším projevem je hyperestezie. Dalším pozitivním příznakem je hyperalgezie, tj. zvýšená bolestivost v postižené oblasti. Jiným typickým příznakem změněné citlivosti je dysestezie, kdy dotyk je pociťován jako mravenčení, brnění, nebo nepříjemný, špatně popsateľný pocit. Příznaky neuropatické bolesti jsou buď spontánní, bez vyvolávajícího činitele, nebo vyvolané nějakým podnětem, např. dotekem. Záchvatovitá bolest má šlehavý, vystřelující charakter, jako elektrický výboj. Záchvat může trvat minuty až hodiny. Kontinuální bolest má charakter pálení, brnění, svědění, může být tupá, hluboká. Lokalizace bolesti je ohraničená na inervační oblast postiženého nervu (neuralgie trigeminu, postherpetická neuralgie, útlak kořene), nebo neohraničená, u bolesti centrálního původu, nebo z důvodu centrální senzitivizace periferní bolesti a následného rozšíření bolestivé oblasti. Neuropatická bolest ruší spánek, zhoršuje psychický stav. Deprese i úzkost doplňují další faktory zhoršující kvalitu života pacienta s neuropatickou bolestí. Psychický stav je důležitým ukazatelem závažnosti onemocnění.

Klinické vyšetření a doplňující vyšetření (neurologické, elektrofyziologické, magnetická rezonance, QST-quantitativní senzoricke testování, nebo kožní biopsie k potvrzení postižení tenkých vláken) (3), zvyšují jistotu diagnózy neuropatické bolesti. Pro určení diagnózy a volbu bezpečné a uspokojivé terapie je nezbytná podrobná anamnéza, přehled doprovodných chorob a užívaných léků. Přístup musí být komplexní, často multidisciplinární, a individualizovaný pro každého pacienta. K léčení se využívají farmakologické i nefarmakologické postupy (rehabilitace, psychotherapie) a také intervenční metody (obstřiky, radiofrekvenční techniky, neuromodulační periferní i centrální metody).

Doporučené postupy farmakoterapie

Základy doporučených postupů jsou metodické pokyny vydané mezinárodními asociacemi **NeuPSIG**, Neuropathic Pain Special Interest Group of the IASP, a **EFNS**, European Federation of Neurological Society, poprvé vydané v roce 2007, potom opakovaně upra-

vované, naposledy 2015. Český klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti byl vytvořen a vydán v roce 2012 (6) pracovní skupinou České neurologické společnosti ČNS a Společnosti pro studium a léčbu bolesti SSLB. Upravený vyšel v roce 2019 (5, 6). Vychází z doporučení NEUPSIG a EFNS. Standard je uspořádán hierarchicky pro jednotlivé nozologické jednotky. Léky jsou rozdělené do 3 linií. V první linii jsou antidepresiva TCA, SNRI a ligandy $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů (pregabalin, gabapentin). Ve druhé linii, pokud přetrvává bolest, jsou indikovány slabé opioidy (tramadol, tramadol/paracetamol), lidokain nebo 8% kapsaicinová náplast. Silné opioidy jsou ve většině doporučení Evropských zemí, zejména pak v Americe, řazeny do 3. linie pro riziko abúzu a závislosti. Různé země si podle mezinárodních doporučení přizpůsobují metodické postupy léčby neuropatické bolesti, lišící se v jednotlivostech současnými trendy. Doporučené postupy jsou modifikovány pro jednotlivé nozologické jednotky.

1. volba:

- Antidepresiva: TCA (amitriptylin, nortriptylin, imipramin), NSRI (venlafaxin, duloxetin)
- $\alpha 2\delta$ modulátory kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin)
- Karbamazepin výhradně pro neuralgii trigeminu, jinak jako třetí volba

2. volba:

- Slabé opioidy (tramadol/paracetamol, tramadol)
- Silné opioidy (morfin, oxykodon, metadon, *(buprenorfin – většinou není uváděn, přestože klinické zkušenosti ukazují jeho účinnost i u NB)*)
- Kapsaicin 8%, lidokain 5%

3. volba:

- Další antikonvulziva: lamotrigin, depakin, antagonisté NMDA receptorů (ketamin), baklofen, kanabinoidy, botox

Farmakoterapie

„Evidence-based“ literatura ukazuje, že kombinovaná farmakoterapie středně silné a silné neuropatické bolesti je účinnější než monoterapie (7). Většina autorů doporučuje kombinaci dvou farmak z různých skupin. Obvykle je doporučena kombinace antidepresiva a antikonvulziva, při nedostatečném efektu ještě s opioidy (10).

Pentegin®

pregabalin

Vhodná volba při polyfarmacii nebo potřebě rychlého nástupu účinku při léčbě: 1,2



- **Generalizované úzkostné poruchy** u dospělých při selhání nebo intoleranci SSRI /SNRI.³
- **Neuropatické bolesti.**¹
- **Epilepsie**¹ jako přídatná léčba u parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní pro dospělé.

Zkrácená informace o přípravku: Pentegin 75 mg tvrdé tablety, Pentegin 150 mg tvrdé tablety, Pentegin 300 mg tvrdé tablety

Složení: Jedna tvrdá tableta obsahuje 75 mg, 150 mg nebo 300 mg pregabalinu. Indikace: **Neuropatická bolest:** K léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých. **Epilepsie:** Přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. **GAD:** K léčbě generalizované úzkostné poruchy (GAD) u dospělých. Dávkování: Dávkovací rozmezí je 150-600 mg denně rozdělené do dvou nebo tří dávek. **Neuropatická bolest, epilepsie:** Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do 2 nebo 3 dávek. Dávka může být zvýšena na 300 mg denně po intervalu 3-7 dní (u epilepsie v intervalu 7 dní) a v případě potřeby po dalších 7 dnech až na maximální dávku 600 mg denně. **GAD:** Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do nebo 3 dávek. Dávka může být po jednom týdnu zvýšena na 300 mg/den a poté 450 mg/den. Maximální dávky 600 mg může být dosaženo po dalším týdnu. Vysazení pregabalinu musí probíhat postupně, minimálně po dobu jednoho týdne. Starší pacienti mohou vyžadovat sníženou dávku. Užívá se s jídlem nebo bez, pouze perorálně. Kontraindikace: Hypersenzitivita na pomocnou nebo léčivou látku. Zvláštní upozornění: U pacientů s diabetem, kteří během léčby pregabalinem přibývají na váze, může vzniknout potřeba úpravy dávek antidiabetik. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, vč. angioedému; objeví-li se příznaky angioedému, je nezbytné přípravek ihned vysadit. Vzácně byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy; v takových případech je třeba pregabalin okamžitě vysadit. Léčba pregabalinem byla spojena se závratěmi a somnolencí; byly hlášeny ztráty vědomí, zmatenost a poruchy mentálních funkcí. Byly také hlášeny oční nežádoucí účinky, většinou přechodné. Byly hlášeny případy selhání ledvin. Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě byly pozorovány příznaky z vysazení (insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, sebevražedné myšlenky, bolest, epileptické záchvaty, hyperhidróza, závratě). Vysazování léčby má probíhat postupně. Během užívání pregabalinu nebo krátce po jeho vysazení se mohou vyskytnout epileptické záchvaty. Četnost a závažnost příznaků z vysazení může souviset s velikostí dávek. Byly hlášeny případy městnavého srdečního selhání. Byly pozorovány případy sebevražedných myšlenek a chování; pacienti (a jejich pečovatelé) musí být poučeni o nutnosti v takových případech vyhledat lékařskou péči. Při současném podávání pregabalinu a opioidních léků lze zvážit přijmutí opatření k prevenci zácpy. Při předepisování pregabalinu pacientům užívajícím souběžně opioidy je nutná opatrnost vzhledem k riziku útlumu CNS. Pregabalin může způsobit lékovou závislost (i při terapeutických dávkách). Byly hlášeny případy encefalopatie a závažné respirační deprese ve vztahu k použití pregabalinu. Použití pregabalinu v prvním trimestru těhotenství může způsobit závažné vrozené vady. Interakce: Vzhledem k mechanismu metabolismu pregabalinu není pravděpodobné, že by docházelo k farmakokinetickým interakcím. Pregabalin může zesilovat účinky ethanolu a lorazepamu. Pregabalin může mít aditivní účinek na zhoršení kognitivních a hrubých motorických funkcí způsobených oxykodonem. Těhotenství a kojení: V průběhu těhotenství smí být pregabalin používán pouze v případech, kdy přínos pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání pregabalinu. Nežádoucí účinky: nazofaryngitida, zvýšená chuť k jídlu, euforická nálada, zmatenost, podrážděnost, dezorientace, nespavost, snížení libida, závratě, somnolence, bolest hlavy, ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, zhoršení paměti, poruchy pozornosti, parestezie, hypoestezie, sedace, letargie, rozmazané/dvojitě vidění, zvracení, nauzea, zácpa, průjem, flatulence, sucho v ústech, svalové křeče, bolest zad, erektilní dysfunkce, otoky, poruchy chůze, pády, pocit opilosti, únava, zvýšení tělesné hmotnosti. Podmínky uchování: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Egis Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. Registrační číslo: 75 mg: 21/651/15-C; 150 mg: 21/652/15-C; 300 mg: 21/653/15-C. Datum první registrace: 5. 4. 2017. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznáme se Souhrnem údajů o přípravku.

*SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

1. SPC Pentegin. 2. Bundárová L. Co se o pregabalinu málo ví. Psychiatrie pro praxi. 2024;25(1):40-42. 3. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Přehled léčiv: Pentegin - indikační omezení. Praha: SÚKL, 2025. [online]. Kód SÚKL: 0284202. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0284202. [cit. 2025-10-06].



EGIS Praha, spol. s r.o.,
Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1, tel. číslo: 227 129 111
email: egispraha@egispraha.cz, <https://cz.egis.health/>

CZPRG290925

Léky 1. linie

Amitriptylin jako nejčastěji užívaný zastupce tricyklických antidepresiv (TCA) patří mezi léky první volby. Moore (8) hodnotí amitriptylin jako účinný lék s minimálním rizikem u většiny pacientů. RR (Risk Ratio) je 1,5 a NNH (Number Needed to Harm), škodlivé účinky, pak 5,2. Závažné účinky podle těchto studií byly vzácné. Amitriptylin je antidepresivum užívané od roku 1950 pro depresivní stavy. Jako analgetikum pro bolestivé neuropatické stavy se však začal užívat mnohem později, ve výrazně nižších dávkách, od 25 mg do 150 mg. TCA, jejichž hlavním představitelem je amitriptylin, působí inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, antagonizuje receptor N-methyl-D-aspartátu a může blokovat natriové kanály. Snižuje expresi mRNA prozánetlivých cytokinů a snižuje zánětlivou reakci. Za nežádoucí účinky amitriptylinu je hlavně zodpovědný anticholinergní účinek. Projevuje se působením na CNS, kardiální činnost, zpomaluje motilitu střeva, působí nevolnost, mydriázu, suchá ústa, myoklonus, ospalost, sedaci. Velké opatrnosti je třeba u pacientů ve vyšším věku, zvláště s kardiálními komorbiditami. Sekundární aminy, jako např. nortriptylin, působí menší inhibicí reuptake serotoninu, zvyšují noradrenalin v dorzálních gangliích (3). Nortriptylin má menší sedativní účinky na rozdíl od terciálního aminu amitriptylinu, který je možné s výhodou užít i jako hypnotikum. Amitriptylin je dlouhodobě doporučován jako první volba pro všechny syndromy neuropatické bolesti. Užívá se večer pro jeho výrazně sedativní efekt, od dávky 25 mg nebo nižší, jen magistraliter (např. 12,5 mg i nižší), lze postupně titrovat do dávky bez vedlejších účinků a s lepším analgetickým efektem.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a adrenalinu SNRI

Tato skupina antidepresiv patří rovněž do první linie doporučovaných léků (3, 6). Venlafaxin a duloxetin jsou antidepresiva první volby, která mají kromě antidepresivního efektu i analgetický efekt u neuropatické bolesti. Duloxetin má kromě psychiatrické indikace, indikaci pro diabetickou polyneuropatii (5, 9). Venlafaxin je většinou lépe tolerován než duloxetin, který vyvolává výraznou ospalost. Je třeba ho titrovat od 30 mg a při dobré

toleranci zvýšit na 60 mg. Většina pacientů tuto dávku dobře toleruje. Při nedostatečném efektu je možné dávku zvýšit až na 120 mg. Pro sedativní efekt je vhodné dávkovat duloxetin večer. Venlafaxin je minimálně sedativní, proto se doporučuje ráno a případně v poledne. Antidepresiva SNRI jsou většinou lépe snášena než TCA.

Pregabalin, gabapentin

Antikonvulziva (antiepileptika) v 1. linii jsou nejvýznamnější skupinou pro léčbu neuropatické bolesti. Gabapentiny jsou odvozeny od kyseliny gama-aminomáselné. Jejich funkcí je modulace napěťově řízených kalciových kanálů v CNS vazbou na podjednotku $\alpha 2\delta$ těchto kanálů. Výsledkem je snížení vstupu kalcia do presynaptické části nervové buňky a tím k redukci uvolňování transmiterů noradrenalinu, glutamátu a substance P. Nevází se na GABA receptory. Působením na presynaptické NMDA receptory v hippokampu se snižuje excitabilita neuronů. Mechanismus pregabalinu není tak dobře znám jako gabapentinu, ale v principu je velmi podobný vazbou na kalciové kanály a snížení transmiterů, a tím tlumení excitability neuronů (9). Perorální dostupnost gabapentinu je 60%. Minimálně se váže na plazmatické bílkoviny. Účinnou dávkou je třeba nastavovat postupnou titrací do efektu, třikrát denně, jako prevence vedlejších účinků (somnia, závratě, ataxie). Minimální účinná dávka se udává 900 mg/d. Maximální dávka je 3600 mg/d. Pregabalin má biologickou dostupnost až 90% a váže se na bílkoviny. I pregabalin je nutné titrovat, ale na rozdíl od gabapentinu ve dvou denních dávkách. Maximální doporučená dávka je 600 mg. Pregabalin má výraznější účinek na deprese a úzkosti než gabapentin. Významným nežádoucím účinkem je přibývání na váze a otoky dolních končetin. Dávky obou léků je třeba snížit u renální insuficience. V posledních několika letech se množí zprávy o nadužívání až závislosti na pregabalinu, proto je v některých zemích jeho předepisování omezeno, např. ve Francii (9).

Léky 2. linie

Jedná se o slabé (tramadol) a silné opioidy (morfin, oxykodon, fentanyl, buprenorfin, me-tadon) (6). V některých zemích, např. ve Francii,

jsou silné opioidy až ve třetí volbě (9). Mezi další léky vybraných syndromů neuropatické bolesti patří baklofen (neuralgie trigeminu), 8% kapsaicinová náplast (postherpetická neuralgie, polyneuropatie) (5, 6). Jejich zařazení do 2. nebo 3. linie se v různých zemích liší. Pro volbu je dominující intenzita bolesti.

Léky 3. linie

Jedná se o některá další antiepileptika: karbamazepin, fenytoin, lamotrigin, kyselina thioktová, inhibitory NMDA receptoru (dextrometorfan), a podle doporučení z roku 2012 kanabiny (11). V současnosti jsou kanabiny doporučované u neuropatické bolesti už ve druhé linii.

Nejčastější syndromy a jejich léčba

Bolestivá polyneuropatie (PNP), včetně diabetické, je onemocnění periferních nervů, axonopatie s primárním postižením distálních senzoryckých autonomních vláken. Také se označuje jako distální symetrická polyneuropatie. Kromě diabetické polyneuropatie (DPNP) je nutno jmenovat neuropatie způsobené chemoterapií onkologických pacientů, dále metabolické neuropatie, neuropatie alkoholiků, neuropatie při HIV. DPNP je častá komplikace diabetu druhého i prvního typu. Běžně se udává, že jí trpí jedna čtvrtina diabetiků. Klinický obraz je velmi typický, od malých příznaků, jako je porucha citlivosti plosek, brnění nebo mravenčení, změna senzitivity na chlad a teplo až po velmi nepříjemné a bolestivé projevy poškození struktury a funkce distálních senzoryckých a autonomních vláken. Rozsah postižení se udává jako ponožková nebo podkolenková lokalizace příznaků. K rozvoji a intenzitě příznaků přispívá nedostatečně kompenzovaný diabetes a další poruchy metabolismu. První volbou je gabapentin nebo pregabalin, TCA, SNRI antidepresiva duloxetin a venlafaxin (13). Vzhledem ke komorbiditám (zvl. kardiálním) diabetických pacientů nejsou v první volbě TCA pravidelně indikovány. Z dalších léků 1. linie je pro DPNP doporučen duloxetin. Je třeba ho titrovat od 30 mg. Maximální dávka je 120 mg. Ve většině případů je však 60 mg dostačující. Podle posledních francouzských doporučení je pregabalin indikován až v druhé linii (9), hlavně

pro návykový potenciál. Monoterapie snižuje bolest u 50 % pacientů s DPN o 40 %, zatímco kombinovaná terapie snižuje bolest o dalších 14 % u 50 % pacientů (13).

Postherpetická neuralgie je velmi bolestivá neuropatie následkem nervového poškození virem planých neštovic. Po jejich prodělání, většinou v dětství, se virus usazuje nervových gangliích a při oslabení organismu se projeví bolestivou kožní erupcí v inervačním regionu některého nervu. Nejčastější výskyt je v oblasti hrudníku. Vždy je jednostranný. S vážnými následky může být postižení 1. větve trojklaného nervu, zvláště pokud je postiženo oko. Onemocnění je provázeno různorodými bolestivými příznaky v různé intenzitě bolesti. Bolest může být trvalá s vystřelujícími šlehavými bolestmi. Bolesti se často zhoršují v noci. Dalšími typickými příznaky jsou poruchy citlivosti, nejčastěji hyperestezie až alodynies, kdy sebemenší vnější podnět vyvolá bolest. V takových případech patří do 1. volby 5% lidokain v náplasti. Velmi obtížným příznakem je svědění jako projev neuropatické bolesti. Bolest se nejčastěji objevuje tři měsíce po vyhojení akutní fáze pásového oparu, ale může kontinuálně pokračovat z akutní fáze. Na prvním místě jsou antidepresiva, hlavně TCA a antiepileptika gabapentin nebo pregabalin jako první volba. Pokud je bolest intenzivní, pak jsou na místě slabé, nebo silné opioidy. Bolesti se často vyskytují v noci. Tramadol, lépe snášený a dobře účinný v kombinaci tramadol/paracetamol je vhodný i pro starší pacienty se středně silnou bolestí. Kombinace s antidepresivy však může vyvolat serotoninový syndrom. Léčbu gabapentinem nebo pregabalinem v titračních dávkách je třeba zahájit již v první volbě. Pro svědění lze zkoušet magistraliter připravené gely, masti, včetně konopí. Léčebné konopí je vhodné i v celkovém podání (kapky, kapsle, inhalace). V posledních letech se ukazuje cesta zavedením neuromodulačních systémů při závažné PHN s neuspokojivou kontrolou bolesti (14, 15).

Neuralgie trigeminu je velmi bolestivé onemocnění záchvatovitěho charakteru. Podle etiologie se dělí na primární, sekundární a idiopatickou. Primární neuralgie trigeminu je lokalizovaná do oblasti 2. a 3. větve trojklaného nervu, nepostihuje 1. větev tohoto nervu, je vždy jednostranná. Je způsobena

kompresí trigeminálního nervu v „root entry zone“ konfliktem mezi cévou a nervem. Podstatou je oblast přechodu z periferních myelinizovaných Schwannových buněk na centrální myelinizované dendroglie, citlivé na tlak. Dochází k demyelinizaci a demyelinizovaná periferní vlákna generují ektopické impulzy, které se manifestují spontánní bolestí (16). Neuralgické bolesti trigeminu se považují za jedny z nejintenzivnějších bolestí. Ruší spánek, omezují příjem potravy. Primární neuralgie trigeminu je typická spoušťovými body, které mohou být drážděny dotykem, jídlem, mluvením i větrem nebo chladem. K sekundární neuralgii patří i neuralgie trigeminu jako první příznak roztroušené sklerózy nebo při útlaku nádorem. Ne vždy se však najde původ a vysvětlení vzniku idiopatické neuralgie. Diagnostika primární neuralgie trigeminu zahrnuje anamnézu, klinické vyšetření, magnetickou rezonanci k průkazu neurovaskulárního konfliktu. Bolest je záchvatovitá, vzniká spontánně nebo po kontaktu se spouštěcí zónou, typické jsou šlehavé elektrizující bolesti nejvyšší intenzity. Mezi záchvaty není stálá bolest, na rozdíl od sekundární nebo idiopatické neuralgie. K primární neuralgii patří i neuralgie jiných nervů, typicky n. glossopharyngicus, která má velmi podobný charakter, ale je lokalizována do inervační oblasti příslušného nervu. Sekundární a idiopatické obličejové neuralgie nemají tak vyhraněný charakter. Bývají provázené kontinuální bolestí, na rozdíl od primární neuralgie mohou být i v oblasti 1. větve trigeminu. Změna citlivosti ve smyslu plus nebo minus se objevuje u atypické faciální bolesti, ale jen výjimečně je typickým příznakem kla-

sické neuralgie trojklaného nervu. **V terapii** neuralgie trigeminu je lékem první volby karbamazepin. Snižování bolesti a frekvence záchvatů jeho působením jsou důležité faktory pro potvrzení předpokládané diagnózy. Někdy je třeba kombinovat antidepresiva s gabapentinem nebo pregabalinem. Jako lék druhé volby, pokud je tato kombinace nedostatečně účinná, je doporučen baklofen nebo lamotrigin. Při prokázaném neurovaskulárním konfliktu je indikován neurochirurgický zákrok. Sekundární neuralgie a recidiva jsou obtížně léčitelné, nefarmakologicky lze indikovat ozáření gama nožem, nebo neuromodulace. Pro **centrální neuropatické bolesti** (17, 18) jsou indikovány léky 1. volby TCA, $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů. Jako druhá volba jsou doporučeny slabé nebo silné opioidy. Jako třetí volba pak další antiepileptika a kanabinoidy. Stejně doporučení platí pro nádorovou neuropatickou bolest, kde je možné i jako první volbu užít karbamazepin. Opioidy jsou indikovány jako druhá volba nebo v kombinaci s dosavadními léky a kanabinoidy. Pro neuropatii při HIV jsou jako první volba doporučeny lamotrigin a 8% kapsaicinová náplast.

Shrnutí farmakoterapie neuropatické bolesti

Pokud klinické příznaky a průkaz postižení, poranění, onemocnění somatosenzorického systému, potvrzují přítomnost neuropatické bolesti, potom je indikována farmakologická léčba na základě klinického standardu pro neuropatickou bolest. Do tří linií doporučení jsou zařazeny léky podle vědeckého důkazu I. až III. klasifikace – viz tabulka 1 (15).

Tab. 1. Účinnost doporučených léků pro léčbu NB (metaanalýza, 313 studií, 48 948 pacientů)

Farmakum	NNT	NNH	Jistota důkazu (síla doporučení) podle systému GRADE
TCA	4,6	17,1	střední
$\alpha 2\delta$	8,9	26,2	střední
SNRI	7,4	13,9	střední
Botox A	2,7	216,3	střední
Kapsaicin 8%	13,2	1129,3	střední
Kapsaicinový krém	6,1	18,6	velmi nízká
Opioidy	5,9	15,4	nízká
Lidokain 5%	14,5	178,0	velmi nízká
rTMS	4,2	651,6	nízká
Silné doporučení pro použití TCA, $\alpha 2\delta$, SNRI v 1. volbě			

NNT – number needed to treat, NNH – number needed to harm, rTMS – repetitivní magnetická stimulace užívaná pro obličejové bolesti a neuralgii trigeminu. Zpracováno dle (15).

Kombinace jednotlivých léků a jejich volba se může lišit v závislosti na typu neuropatické bolesti, stavu pacienta, riziku vedlejších účinků (6).

Diskuze

Neuropatická bolest je obtížně léčitelná a vyžaduje trpělivost od lékaře i pacienta. Většinou se neobejdeme bez kombinované terapie. Kombinace většinou dvou léků má výhodu v možnosti nižší dávky a lepší účinnosti působením léků na různých místech somatosenzorického systému. Deprese, úzkost, poruchy spánku často doprovázejí neuropatickou bolest, proto kombinace s antidepresivy zlepšuje jak psychiku, tak bolest. Velmi důležité je začít s léčbou té-

to bolesti co nejdříve a systematicky, podle klinického standardu. Slabé a silné opioidy by měly být u všech neuropatických bolestí až druhou volbou. Výjimkou bývá nádorová bolest, kde se většinou jedná o smíšenou bolest. U nádorové bolesti neváháme ani se silnými opioidy. V poslední době se stále více užívají kanabinoidy, které mají dobrý vliv jak na bolest, tak na úpravu spánku a zlepšení kvality života (11). Dalším přínosem posledních let je metadon, který je indikovaný pro léčbu bolesti, nejen jako odvykávací terapie pro závislé. Působí jednak na μ -receptory, jednak na NMDA receptory. Významnou součástí léčby při poruchách citlivosti (hyperestezie, alodynzie) je lokální terapie kapsaicinovou a lidokainovou náplastí. Někteří autoři dpo-

ručují i lidokainové infuze (7). Vývoj nových léků probíhá na několika úrovních, ale zatím ve stadiu výzkumu je ovlivnění mediátorů, receptorů a také se zkoumá případná genetická zátěž nebo vliv genetických změn.

Závěr

Neuropatická bolest je nejhůře léčitelná chronická bolest, s dopadem na kvalitu života nemocného, rodiny i okolí. Současná medicína může takto postiženým lidem nabídnout farmakoterapii, ale i intervenční metody. Kombinace sofistikované farmakoterapie a intervenční algeziologie je v současné době dobrou nadějí pro nemocné s touto závažnou, ve většině případů chronickou bolestí.

LITERATURA

1. International Association for the Study of Pain. Terminology. [online]. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> [accessed Jun 20, 2025].
2. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of Neuropathic Pain; Pain Manage 2011;1(1):87-96.
3. Catalisano G, Campione GM, Spurio G, et al. J Neuropathic pain, antidepressant drugs, and inflammation. Anesth Analg Crit Care 2024;4:67.
4. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, et al. Capsaicin 8 % dermal patch in clinical practice: an expert opinion. Expert Opin Pharmacother 2020;21(11):1377-1387.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1010-1018.
6. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Cesk Slov Neurol N 2012;75/108(1):93-101.
7. Elmofty DH, Anitescu M, Buvanendran A. Best practices in the treatment of neuropathic pain. Pain manage 2023;3(6):475-483.
8. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptylin for neuropathic pain in adults. Cochran Database of Systematic Reviews 2015;7:CD008242.
9. Moisset X. Neuropathic pain: Evidence based recommendations. Presse Med. 2024;53(2):104232.
10. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochran database Syst.Rev 7,CD008943.
11. Landa L, Juřica J, Trojan V, et al. Léčebné konopí a jeho význam pro současnou medicínu. Anest intenziv Med. 2023;34(1):8-14.
12. Malá Š, Krolllová P, Hoskvcová L, et al. Diagnostika a léčba diabetické neuropatie. Farmakoter Revue 2019;4(1): 29-35.
13. Tesfaye S, Kempler P. Conventional management and current guidelines for painful diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract. 2023;206 Suppl 1:110765.
14. Masopust V, Moravec T, Netuka D. Neuromodulace a bolest-nové možnosti. Prakt. Léč. 2023;103(1):35-40.
15. Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 2025;24(5):413-428.
16. Liu Y, Tanaka E. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Trigeminal Neuralgia: A Narrative Review. J Clin Med. 2025;14(2):528.
17. Yuan X, Hu S, Fan X, et al. Central post-stroke pain: advances in clinical and preclinical research. Stroke and Vascular Neurology 2024;svn-2024-003418.
18. Rosner J, Andrade DC, Davis KD, et al. Central neuropathic pain; Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):73.

Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část druhá

Miroslav Žiaran

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o., Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

Druhá část přehledu farmakoterapie v paliativní medicíně se zaměřuje na léčbu dalších symptomů, které významně zhoršují kvalitu života nemocných – dušnosti, nauzey a zvracení, zácpy, průjmu, škytavky a kachexie. Článek přináší přehled etiopatogeneze jednotlivých obtíží, nefarmakologických intervencí a zejména farmakologických postupů, jejich účinnosti, bezpečnosti a praktického využití v klinické praxi. Zdůrazněna je nutnost individualizovaného přístupu, správné titrace léčiv a multidisciplinární spolupráce. Text je opět určen lékařům všech specializací a usiluje o podporu racionální, účinné a bezpečné farmakoterapie nejen v paliativní medicíně.

Klíčová slova: paliativní medicína, farmakoterapie, dušnost, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, škytavka, kachexie.

A brief overview of pharmacotherapy in palliative medicine – part two

The second part of the overview of pharmacotherapy in palliative medicine focuses on the treatment of additional symptoms that significantly impair patients' quality of life – dyspnea, nausea and vomiting, constipation, diarrhea, hiccup, and cachexia. The article provides an overview of the etiopathogenesis of these conditions, non-pharmacological interventions, and in particular pharmacological approaches, highlighting their efficacy, safety, and practical application in clinical practice. Emphasis is placed on the need for an individualized approach, appropriate titration of medications, and multidisciplinary collaboration. The text is again intended for physicians of all specialties and aims to promote rational, effective, and safe pharmacotherapy not only in palliative medicine.

Key words: palliative medicine, pharmacotherapy, dyspnea, nausea, vomiting, constipation, diarrhea, hiccup, cachexia.

Dušnost

Dušnost je subjektivní vjem, který nemusí korelovat se zobrazovacími metodami (například nález na CT či RTG), funkčním (spirometrie, SpO₂ měřená na prstu či ušním lalůčku) či laboratorním nálezem (například krevní plyny). Jde tedy o pacientem udávaný symptom intenzity a závažnosti, který je nutné, podobně jako bolest, kvantifikovat například na vizuální analogové škále, respektive pohlížet na ni dle konceptu „total dyspnea“ („totální dušnost“) s fyzickou, psychickou, sociální a existenciální složkou (1, 2) (Obr. 1).

Dušnost se v paliativní medicíně vyskytuje u pacientů s primárními či sekundárními zhoubnými novotvarami postihujícími plíce či pleuru, dále u pacientů s chronickým srdečním selháváním, a nakonec u pacientů s chronickými onemocněními plic. Každá ze zmíněných skupin pacientů má svá specifika v přístupu k managementu dušnosti, průběhu onemocnění a možnostech prognostikace. V lékařské i nelékařské komunitě koluje mnoho mýtů a pověstí o nefarmakologických a farmakologických možnostech, které mohou mít za následek neadekvátní léčbu dušnosti, a tudíž zbytečné utrpení pacientů.

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.* 2025;39(4):229-235

<https://doi.org/10.36290/far.2025.070>

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 7. 12. 2025

MUDr. Miroslav Žiaran

ziaran.miroslav@gmail.com

Dušnost u nádorových onemocnění

Dušnost se u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním vyskytuje ve 40–70 %, přičemž v terminální fázi se může vyskytovat až u 75 % pacientů (3).

Etiopatogeneze dušnosti u onkologických pacientů je multifaktoriální. Přímé mechanické příčiny dušnosti zahrnují obstrukci dýchacích cest nádorem, karcinomatózní lymfangoitidu, pleurální či perikardiální výpotek a metastatické postižení plicního parenchymu (4). Podíl na vzniku či zhoršení dušnosti mohou mít sekundární komplikace jako infekce, plicní embolie, následky protinádorové léčby (fibrotické změny po radioterapii, pneumonitidy po chemoterapii, cílené léčbě či imunoterapii). Významná je také systémová složka jako anémie či kachexie. Psychogenní dimenze dušnosti, tedy úzkost a strach z udušení, mohou zesilovat subjektivní vjem i při relativně mírném fyzickém postižení.

Dušnost u plicních onemocnění

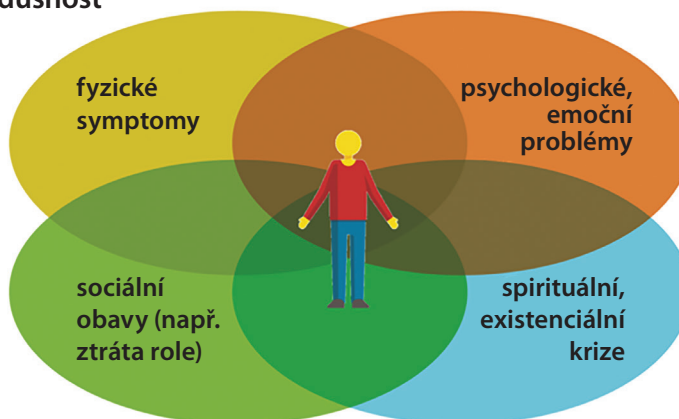
Dušnost je dominantním a dlouhodobě přítomným symptomem u pacientů s pokročilými plicními chorobami, zejména u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), intersticiálních plicních procesů a plicní hypertenze. Její prevalence u pacientů s terminální CHOPN dosahuje až 95 % a ve srovnání s malignitami se často objevuje v mnohem delším časovém horizontu, někdy i řadu let před terminální fází onemocnění (5, 6).

Etiopatogeneze dušnosti u těchto nemocí je komplexní: významnou roli hraje chronická obstrukce dýchacích cest, hyperinflace plic, porucha výměny plynů, ventilačně-perfuzní nerovnováha a respirační svalová únava (7). U intersticiálních plicních procesů je mechanismem restrikce parenchymu a snížení difuzní kapacity plic. U plicní hypertenze vzniká dušnost zejména z důvodu zvýšeného tlaku v plicním řečišti a zhoršeného srdečního výdeje. Psychogenní složka dušnosti je stejně významná jako u nádorových onemocnění (8, 9).

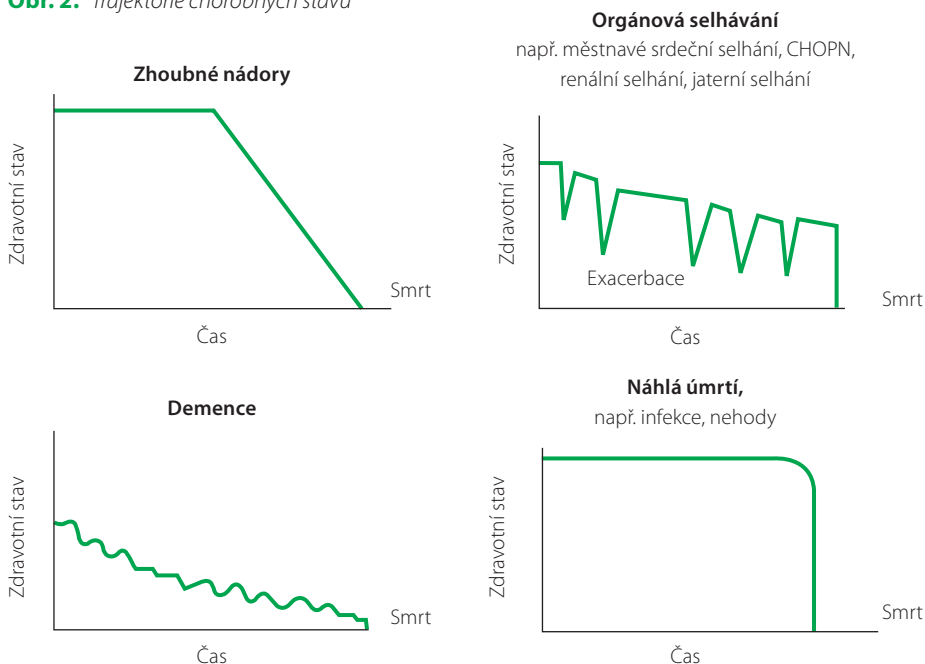
Na rozdíl od nádorových onemocnění, kde obvykle bývá dušnost pozdním a relativně rychle progredujícím příznakem, u chronických plicních chorob se jedná o symptom dlouhodobý, kontinuálně se zhoršující, vyžadující opakované intervence pneumologa

Obr. 1. Koncept totální dušnosti

Totální dušnost



Obr. 2. Trajektorie chorobných stavů



a za ideálních okolností v pozdních fázích či u refrakterní dušnosti také paliatra.

Dušnost u kardiálních onemocnění

V pokročilých fázích chronického srdečního selhání je dušnost přítomna u více než 80 % nemocných a často je hlavním důvodem opakovaných hospitalizací a zhoršené kvality života (10, 11). Na etiopatogenezi se podílí zvýšený tlak v levé síni a plicních kapilárách vedoucí k intersticiálnímu plicnímu edému, dále snížený srdeční výdej, porucha perfuze periferních tkání a z toho plynoucí zvýšené dechové úsilí (12). Typická je námahová dušnost, která s progresí onemocnění přechází do klidové dušnosti často doprovázené noční dušností. Na rozdíl od malignit či chronických

plicních onemocnění se dušnost u srdečního selhání často objevuje intermitentně, kdy se střídají období kompenzace s následnými akutními dekompenzacemi, jejichž frekvence se v průběhu nemoci zvyšuje (Obr. 2) (13). V terminální fázi onemocnění je dušnost téměř trvalá, často refrakterní na standardní kardiologickou léčbu.

Léčba dušnosti

Léčba dušnosti u pacientů s pokročilými nádorovými onemocněními a orgánovými selháními plic a srdce vyžaduje komplexní přístup, který zahrnuje nefarmakologické i farmakologické strategie.

Nefarmakologické intervence jsou zejména na proudění vzduchu přímo na obličej pacienta (otevřené okno, ventilátor), které může

mít stejný efekt na úlevu od pocitu dušnosti jako oxygenoterapie (14). Dalšími nefarmakologickými intervencemi jsou úprava polohy pacienta, dechová rehabilitace a psychologická podpora (Tab. 1).

Farmakoterapie je další možností paliativního managementu. Na prvním místě je nutné léčit možné reverzibilní příčiny – pleurální výpotek, obstrukci dýchacích cest, infekci, tromboembolii, plicní edém a jiné, pokud je tato léčba ve shodě s cíli péče a v kontextu fáze onemocnění.

Farmaky s nejlépe doloženou účinností na úlevu od dušnosti jsou opioidy, které jsou považovány za léky první volby u dušnosti nereagující na neopiátovou léčbu (15). Léčba dušnosti opioidy se řídí stejnými pravidly jako léčba bolesti (viz Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první). V případě titrace léčby náhle vzniklé či refrakterní dušnosti v kontextu paliativně relevantních diagnóz se obecně doporučují nižší dávky opioidů než u léčby bolesti. U opioid-naivních pacientů je vhodné začít s dávkou morfinu 5 mg p.o. či 2,5–5 mg s.c. Dávku lze při perorálním podání opakovat à 1 hodinu při subkutánním podání à 30 minut do ústupu dušnosti nebo limitujících nežádoucích účinků (16). Je opět s otázkou jak relevantní a čím je podložen údaj v SPC o minimálním intervalu podání morfinu à 4–6 hodin, který pravděpodobně není stanoven na základě objektivních farmakokinetických či farmakodynamických charakteristik morfinu. Právě naopak, u akutně dušného paliativního pacienta je nevhodné zahájit symptomatickou a účinnou léčbou opioidy a současně dodržovat minimální interval podání 4 hodiny, kdy z farmakokinetických charakteristik morfinu je zřejmé, že maximál-

Tab. 1. Nefarmakologické intervence u dušnosti

Typ intervence	Přínos	Praktické využití
Proudění vzduchu (ventilátor, otevřené okno)	Stimulace trigeminálního nervu → úleva od dušnosti	Ventilátor směřovaný na obličej, přirozené větrání
Úprava polohy (polosed, sed)	Zlepšení mechaniky dýchání a ventilace	Polosed, opora horní části těla, ortopedická poloha
Dechová rehabilitace	Posílení dýchacích svalů	Dechová cvičení, nácvik „pursed-lip breathing“
Odsávání sekretů, zvlhčování vzduchu	Zlepšení průchodnosti dýchacích cest	Úleva při obstrukci či produktivním kašli
Psychologická podpora	Snížení úzkosti a anticipačního strachu	Relaxační techniky, psychoterapie, edukace pacienta a rodiny
Sociální a spirituální podpora	Redukce existenciálního distresu a osamělosti	Zapojení multidisciplinárního týmu

ní plazmatické koncentrace, a tedy i klinické účinnosti, je dosaženo za cca 15 minut po intravenózním podání, za cca 30 minut po subkutánním podání, a za cca 60 minut po perorálním podání u IR (immediate release) forem (údaje jsou orientační pro snadné zapamatování pro každodenní klinickou praxi) (17).

U pomalu progredující dušnosti je vhodné zvolit formu s postupným uvolňováním – například opiátovou náplast v co nejmenší „síle“, např. fentanyl (Fentanyl, Fentalis, Durogesic) 12 mcg/hod s výměnou à 3 dny. Je nutné poučení pacientů, že terapeutické plazmatické koncentrace jsou dosaženy obvykle za 12–24 hodin, maximální účinek pak nastupuje za 24–72 hodin po zahájení léčby opiátovou náplastí.

Benzodiazepiny se v léčbě dušnosti rutinně nedoporučují jako monoterapie. Vhodné jsou u pacientů, kde je dušnost doprovázena výraznou úzkostí nebo u refrakterní dušnosti, kdy je výhodou zejména benzodiazepiny vyvolaná anterográdní amnézie, sedativní a anxiolytický účinek. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasů je nejvhodnější použití midazolamu s.c. či i.v. v dávce 2,5–5 mg (18). Z výše uvedeného je zřejmé, že akutně

dušný pacient vyžaduje časté kontroly stavu k posouzení žádoucích a nežádoucích účinků nasazené léčby.

Neopodstatněná se jeví i obava, že podání opioidů či benzodiazepinů u pacientů s paliativně relevantní diagnózou zkracuje život. Klinické studie a přehledy ukazují, že správně titrované užití opioidů a sedativ za účelem úlevy od refrakterních symptomů není spojeno se zkrácením přežití (19).

Kortikosteroidy jsou indikovány zejména tam, kde dušnost souvisí s nádorovou infiltrací, edémem, karcinomatózní lymfangoitidou či exacerbací CHOPN. Oxygenoterapie má jasný efekt pouze u hypoxemických pacientů (14).

Nauzea a zvracení

Farmakoterapie nevolnosti a zvracení se (nejen) v paliativní medicíně řídí zásadou tzv. *mechanism-based approach*, tedy cíleným výběrem antiemetik(a) podle dominantního patofyziologického mechanismu a zapojených receptorů (Tab. 3). Výběr léku by měl reflektovat, který ze systémů podílejících se na vzniku nevolnosti a zvracení je z klinického hlediska pravděpodobně dominantní. Alternativou je empirický přístup založený na

Tab. 2. Farmakologické intervence u dušnosti (upraveno dle 20)

Skupina léčiv	Hlavní účinek	Poznámky
Opioidy (morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl)	Snížení centrální percepce dušnosti	Léčba první volby, efektivní i u normoxických pacientů; postupná titrace
Benzodiazepiny (midazolam, diazepam, lorazepam)	Anxiolytický, sedativní, anterográdní amnézie	Vhodné v kombinaci s opioidy, ne jako monoterapie
Kortikosteroidy (dexamethason, prednison, methylprednisolon)	Protizánětlivý účinek	Vhodné při nádorovém postižení plic nebo mediastina, syndrom horní duté žíly
Bronchodilatancia (β2-mimetika, anticholinergika)	Dilatace dýchacích cest, zlepšení ventilace	Léčba časnějších stadií CHOPN
Diuretika	Redukce edému plic a pravostranného selhávání	U pacientů s plicní hypertenzí a cor pulmonale
Antitusika (kodein)	Úleva od kašle	Jako doplněk, pokud je kašel výrazným spouštěčem dušnosti
ACE inhibitory / ARNI / betablokátory	Hemodynamická stabilizace, snížení afterloadu	U pacientů s delší prognózou, v terminálních fázích často vysazovány
Nitráty (nitroglycerin, isosorbid dinitrát)	Venodilatace, snížení preloadu	U pacientů s dekompenzací a ischemickou složkou dušnosti
Oxygenoterapie	Zmírnění dušnosti	Indikována pouze při SpO ₂ < 90 %; u normoxických pacientů je benefit nejistý

Tab. 3. Přehled emetických drah a terapeutických cílů (upraveno dle 20, 23)

Lokalizace	Hlavní zapojené receptory	Etiologie	Preferovaná farmakoterapie
Chemoreceptorová spouštěcí zóna (CTZ v area postrema)	D2, 5-HT3, NK1, opioidní receptory	Léková toxicita (opioidy, cytostatika), uremie, hyperkalcemie	Haloperidol, olanzapin, levomepromazin, thiethylperazin, metoklopramid, setron, NK1 inhibitor (aprepitant, netupitant)
Gastrointestinální trakt (vagální aferentní dráhy)	5-HT3, D2	Obstrukce, gastroparéza, radioterapie, chemoterapie	Metoklopramid, domperidon, itoprid, setron
Kortikální a limbický systém	GABA, 5-HT2, D2	Úzkost, anticipační zvracení	Olanzapin, levomepromazin, haloperidol, psychologická intervence
Zvýšený intrakraniální tlak	5-HT3, substance P (není receptor)	Primární a sekundární nádory CNS, edém mozku	Kortikosteroidy, setron

obecném účinku a tolerabilitě, což však může vést k nižší efektivitě antiemetické terapie. V případě selhání monoterapie je vhodná taková kombinace antiemetik, která pokryje víc receptorových systémů – není tedy vhodné kombinování 2 léků stejné skupiny (21, 22).

V paliativní medicíně jsou nejčastější příčiny nevolnosti a zvracení opioidy indukovaná nevolnost, gastroparéza (opioidy, tricyklická antidepressiva, obstrukce, ascites, hepatomegalie), maligní střevní obstrukce, uremie a hyperkalcemie (23).

Domperidon je prokinetikum, antagonist D2 receptorů. Kromě působení v CTZ (kde chybí hematoencefalická bariéra) působí prokineticky převážně periferně. Obtížně prostupuje přes hematoencefalickou bariéru, má tudíž menší potenciál ke vzniku extrapyramidových nežádoucích účinků. Vhodné je podávání po jídle (dvojnásobná biologická dostupnost). V paliativní medicíně je možné podat off-label až 20 mg à 6 hodin (24).

Metoklopramid je prokinetikum, antagonist centrálních i periferních D2 receptorů s mírně sedativním účinkem, s vyšším potenciálem pro vznik extrapyramidových nežádoucích účinků, mezi které patří tardivní dyskineze, dále akutní dystonická reakce první až pátý den po nasazení (reverzibilní po vysazení), a nakonec akutní akatizie nastupující u 10–15% pacientů po 2 týdnech užívání (často zaměněna za úzkost či delirium). Prokinetika není vhodné podávat u feochromocytomu, gastrointestinálním (GIT) krvácení, hrozící perforaci GIT nebo méně než 4 dny po břišní operaci (20).

Haloperidol je antipsychotikum, silný centrální (CTZ) antagonist D2 receptorů s mírným anticholinerním účinkem. Dávka v antiemetické léčbě je 0,5–1,5 mg třikrát denně per os, subkutánně či intramuskulárně. Existuje jako kapky, tablety a injekční roztok. Při výpočtu dávky platí, že 1 kapka je ekvivalentní 0,05 ml,

Tab. 4. Antiemetika v paliativní medicíně – přehled (upraveno dle 20, 23)

Skupina	Léčiva
Prokinetika	Domperidon (Motilium), metoklopramid (Degan, Cerucal), itoprid (Kinito)
Antipsychotika	Haloperidol (Haloperidol), levomepromazin (Tisercin), olanzapin (Zyprexa, Olazax)
Antihistaminika	Promethazin (Prothazin), thiethylperazin (Torecan)
Kortikoidy	Dexamethason (Dexamed, Fortecortin)
Setrony	Ondansetron (Zofran, Novetron), granisetron (Granegis, Granisetron)
Kanabinoidy	

1 ml je ekvivalentní 2 mg a 1 mg je ekvivalentní 10 kapkám.

- 1 kapka = 0,05 ml
- 1 ml = 2 mg
- 1 mg = 10 kapek

Haloperidol kromě extrapyramidových příznaků může v rámci nežádoucích účinků způsobit agitovanost a insomii, při vysokých dávkách arytmie (prodloužení QTc intervalu s přechodem do Torsades de pointes) (20).

Levomepromazin je antipsychotikum, antagonist D2, 5-HT2 a H1 receptorů. Je vhodný u obtížně zvladatelné nevolnosti či zvracení v dávce 6,25 mg jedenkrát za den per os nebo subkutánně. Na trhu je ale dostupný pouze v tabletové formě v dávce 25 mg. Je tedy možný terapeutický pokus s jednou tabletou, není vhodné v indikaci nevolnosti a zvracení překročit dávku 25 mg za den kvůli nežádoucím účinkům jako ospalost, ortostatická hypotenze a antimuskarinový efekt (tachykardie, xerostomie, mydriáza) (20).

Olanzapin je antipsychotikum, působí antiemeticky na receptorech 5-HT2, 5-HT3, D2, H1 a muskarinových. Je vhodný u refrakterní nauzey a zvracení pro svůj dlouhý biologický poločas (dle věku a pohlaví cca 32–48 hodin). V rámci prevence či léčby nevolnosti a zvracení v paliativní medicíně je vhodné začít s dávkou 2,5 mg na noc. Není vhodná kombinace s benzodiazepiny pro potenciál kardiodepresivního efektu (20, 25).

Thiethylperazin je antihistaminikum, antagonist D2 receptorů dostupný ve formě

tablety a injekčního roztoku. Doporučená dávka je 6,5 mg jeden až třikrát denně per os, nitrovalově, výjimečně intravenózně, či v paliativní medicíně off-label subkutánně (20, 25).

Promethazin je antagonist H1, D2 a muskarinových receptorů v CTZ a vestibulárním aparátu. Je indikován u nevolnosti a zvracení způsobeného vestibulárním syndromem či intrakraniální hypertenzí. Obvyklá dávka je 25 mg po 4 až 6 hodinách (20).

Dexamethason má uplatnění zejména v onkologii v indikaci oddáleného zvracení po chemoterapii či v případě intrakraniální hypertenze způsobené edémem v okolí mozkových metastáz (20, 25).

K tlumení nevolnosti je v praxi možné využít také léčebné konopí s vyšším obsahem THC ve formě kapslí nebo sušené rostliny k vapořování (26, 27). Pro preskripci léčivých přípravků s obsahem THC a CBD je potřeba oprávnění SÚKL, o které je možné zažádat elektronicky. Předpokladem je specializovaná způsobilost v oboru algeziologie, paliativní medicína, klinická onkologie, radiační onkologie, neurologie, paliativní medicína, revmatologie, ortopedie, infekční lékařství, vnitřní lékařství, oftalmologie, dermatovenerologie, geriatrie, všeobecné praktické lékařství, praktické lékařství pro děti a dorost. U uvedených specializací je možné předepisování v indikaci chronická neutišitelná bolest. Preskripce konopí v indikaci nauzey, zvracení a stimulace apetitu v souvislosti s léčbou onkologického onemocnění nebo s léčbou HIV je preskripce možná v onkologii, infekčním lékařství, dermatovenerologii a geriatrii (43).

Setrony (ondansetron, granisetron) jsou antagonisté 5-HT₃ receptorů v n. vagus a CTZ. Používají se zejména v onkologii v léčbě CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting, chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení) či nevolnosti způsobené radioterapií. Jejich použití v paliativní medicíně je také možné v případě průjmu u karcinoidu či u opioidy navozeného pruritu. Setrony mohou vyvolat cefaleu, třes a zácpu, vzácně prodloužit QTc interval. Ondansetron je dostupný ve formě tablety a injekčního/infuzního roztoku v dávce 8 mg. Granisetron je dostupný ve formě tablety a injekčního/infuzního roztoku v dávce 1 mg dvakrát denně nebo 2 mg jednou denně (25).

Zácpa

Zácpa patří mezi nejčastější symptomy u pacientů v paliativní péči. Její incidence se udává na 50–80 % nemocných s pokročilým onkologickým nebo chronickými neonkologickými onemocněními (např. srdeční selhání, renální selhání) (28).

Patogeneze je multifaktoriální. Zásadní roli hrají opioidy (opioidy indukovaná zácpa), dále imobilita, nedostatečný příjem tekutin a vlákniny, metabolické poruchy (hyperkalcemie, hypokalemie, hypotyreóza), kachexie a nežádoucí účinky léků (anticholinergika, diuretika, cytostatika) (29).

Neléčená zácpa je jednou z nejčastějších příčin deliria (30), dále může vést k bolestem břicha, nauze, zvracení, anorexii, retenci moči, rozvoji skybaly, v krajních případech až k subileu či ileu. Kromě somatického utrpení má neléčená zácpa významný dopad i na psychiku a kvalitu života pacientů. Proto je zácpa v paliativní medicíně chápána jako symptom vyžadující aktivní a systematickou léčbu nefarmakologickou (Tab. 5) i farmakologickou (viz Stručný přehled farmakoterapie v paliativní medicíně – část první) (31).

Samostatnou jednotkou je maligní střevní obstrukce, která představuje závažnou kom-

Tab. 5. Nefarmakologická léčba zácpy (upraveno dle 28)

Dostatečná hydratace	Přizpůsobit celkovému stavu, možnostem a prognóze pacienta
Zvýšení příjmu vlákniny	Jen u mobilních pacientů bez rizika střevní obstrukce
Podpora mobility a polohování	I minimální mobilizace může stimulovat střevní peristaltiku
Pravidelný defekační režim	Přizpůsobit stavu pacienta a prognóze
Masáž břicha	Stimulace gastrokolického reflexu

plikaci pokročilých nádorových onemocnění, nejčastěji nádorů vaječníků, kolorektálního karcinomu a peritoneální karcinomatózy. Výskyt se u těchto diagnóz pohybuje v rozmezí 10–50 %. Obstrukce může být mechanická, nebo se jedná o funkční poruchu pasáže střevního obsahu způsobenou přímou infiltrací tumorem, extramurální kompresí nebo difúzním peritoneálním postižením. Klinická manifestace při parciální obstrukci zahrnuje bolesti, distenzi, zvracení. V dalším průběhu se zhoršuje zvracení až typu *miserere*, dochází k poruše odchodu větrů a stolice. Cílem léčby v paliativní medicíně je zmírnění symptomů, nikoliv kauzální léčba obstrukce, což ale neznamená, že při první atace parciální či kompletní střevní obstrukce by neměla proběhnout konzultace s chirurgem či gastroenterologem se zvažováním chirurgického či endoskopického výkonu. Konzultace mohou být vhodné i u dalších atak. Pokud jsou tyto výkony kontraindikovány, v léčbě bolesti se uplatňují opioidy (typicky morfin), antisekreční a spasmolytická léčba (butylskopolamin a oktreetid), antiemetika (haloperidol, levomepromazin, setrony) a kortikoidy (dexamethason). U refrakterních obtíží je možné podat kontinuální subkutánní infuzi s obsahem morfinu, haloperidolu a butylskopolaminu (Buscopan). K úlevě může vést i zavedení nasogastrické sondy, přičemž v případě, že je to pro pacienta důležité, je možný i per os příjem tekutin a potravy (32).

Škytavka

Singultus vzniká nechtěnou synchronní kontrakcí bránice a mezižeberních svalů s následným uzavěrem hlasivek. Periferní příčiny

souvisí s iritací n. phrenicus či n. vagus, nejčastěji při gastroezofageálním refluxu, nádorech jícnu, žaludku či jater, při ascitu či střevní obstrukci. Další periferní příčinou škytavky mohou být nádory mediastina, pneumonie, perikarditida či aneurysma aorty. Centrální příčiny zahrnují postižení CNS, např. cévní mozkovou příhodu, nádory mozku, infekce, roztroušenou sklerózu, Parkinsonovu nemoc. Systémové příčiny zahrnují metabolické poruchy (uremie, hyponatremie, hypokalemie, hyperkalcemie), endokrinní onemocnění (Addisonova choroba, diabetes mellitus), toxické vlivy (alkohol), iatrogenní příčiny (opioidy, benzodiazepiny, dexamethason) (33, 34, 35).

Kachexie

Kachexie je multifaktoriální metabolický syndrom spojený se zkráceným přežitím charakterizovaný nechtěným úbytkem tělesné hmotnosti, zejména svalové hmoty, tedy negativní bílkovinou a energetickou bilancí, a to i při zachovaném příjmu potravy. Je spojena se zánětlivou odpovědí, hormonálními a metabolickými změnami, které nemohou být plně zvráceny a vedou ke zhoršení funkčního stavu. Vyskytuje se u 50–80 % pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, dále u pacientů s pokročilým srdečním, plicním či renálním selháváním, v rámci syndromu geriatrické deteriorace, u neurodegenerativních onemocnění, demence, AIDS. Nemocný ztrácí chuť k jídlu a pocit hladu, což představuje zátěž nejen pro nemocné, ale i pro pečující (36).

Diagnostická kritéria kachexie nejsou jednotná. Obecně je většina autorů definuje jako

Tab. 6. Symptomatická léčba škytavky

Periferní etiologie	Centrální etiologie	Refrakterní škytavka
1. volba: metoklopramid 10 mg 1–2 tbl. 3–4x denně, nebo s.c., nebo i.v. 3–4x denně do dávky 80 mg/den (off-label); omeprazol, pokud je pravděpodobná etiologie reflux	1. volba: baklofen 5–15 mg tbl. 3x denně	1. volba: chlorpromazin 25–50 mg 3x denně, není dostupný v České republice
2. volba: baklofen 5–15 mg tbl. 3x denně nebo gabapentin 400 mg tbl. 3x denně	2. volba: gabapentin 100–400 mg tbl. 3x denně	2. volba: gabapentin 300 mg 3x denně
3. volba: methylfenidát 5–10 mg 2x denně, také např. midazolam, nimodipin, olanzapin, lidokain	3. volba: haloperidol, nifedipin 10–20 mg tbl. 3x denně	3. volba: baklofen 5 mg 3x denně
Škytavka v posledních dnech života: midazolam 10–60 mg s.c./24 hod.		

ztrátu 5% a víc váhy za 6 a více měsíců a 3 z následujících: snížená svalová síla, únava, anorexie, laboratorní abnormality, nízký index tukuprosté hmoty (fat free mass index) (37, 38, 39).

Hodnocení nutričního rizika v praxi probíhá pomocí screeningových nástrojů (např. NRS 2002, MUST, dotazník hodnocení nutričního rizika pro onkologické pacienty) nebo antropometrických měření. V paliativní medicíně by mělo být zhodnocení nutričního stavu automatickou součástí vstupního vyšetření s pravidelným přehodnocováním v průběhu progresu nevléčitelné nemoci.

Farmakologická intervence spočívá zejména v léčbě stavů a příznaků, které mohou anorexii a hubnutí prohlubovat, tedy např. nauzea, zácpa, bolest, dušnost, deprese, úzkost, stomatitida. Kauzální intervenci s omezenou (časovou a interindividuálně variabilní) účinností představují progestiny a kortikosteroidy jako jediné *evidence-based*, dále EPA (kyselina eikosapentaenová) a kanabinoidy.

Megestrol-acetát (Megace, Megaplex) je progestin, který zlepšuje chuť k jídlu, snižuje únavu a zvyšuje pocit *well-beingu*. Obvyklé dávkování je od 160 mg do 800 mg za den. Je spojen s mnoha nežádoucími účinky jako edémy (retence tekutin), arteriální hypertenze (retence sodíku), tromboembolické komplikace, adrenální insuficience, hyperglykemie. Nárůst hmotnosti možno pozorovat po 4–8 týdnech léčby, přičemž se nejedná o svalovou tkáň, ale o retenci vody a tukovou tkáň. Jeho účinek poté v čase klesá. Proto je vhodný spíše pro krátkodobé použití (týdny).

Tab. 7. Příčiny průjmu (upraveno dle 20, 39)

Léky	Laxativa, antibiotika, cytostatika, inhibitory tyrosinkináz, imunoterapie, prokinetika, NSAID, některá antipsychotika, některá antidepresiva
Metabolické a endokrinní	Hypertyreóza, malabsorpce žlučových kyselin, pankreatická insuficience
Infekční	Bakteriální či virové infekce
Nádorové	Infiltrace či obstrukce GIT, paraneoplastické syndromy, karcinoidový syndrom
Iatrogenní	Chirurgické výkony, chemoterapie, radioterapie, enterální výživa, medikace

Kortikosteroidy (dexamethason, prednison) stimulují chuť k jídlu, ulevují od nauzey, mohou mít euforický účinek. Efekt nastupuje rychle, ale trvá jen několik týdnů. Podobně jako progestiny jsou vzhledem k obecně známým nežádoucím účinkům indikovány u pacientů s limitovanou prognózou.

V rámci nefarmakologické intervence je základem nutriční poradenství doplněné o perorální nutriční doplňky (sipping, ONS – *oral nutritional supplements*) s vyšší energetickou hustotou a bílkovin. U mobilních nemocných lze doporučit lehkou fyzickou aktivitu, která pomáhá udržovat svalovou hmotu a funkční kapacitu. Cílem je udržet perorální příjem bez nadměrné zátěže pacienta. Rutinní zavádění výživové sondy (nasogastrická, nasojejunální, jejunostomie, perkutánní endoskopická gastrostomie) se u pacientů s pokročilou/refrakterní podvýživou nedoporučuje. Tato intervence nepřináší zlepšení celkového přežití ani funkčního stavu, naopak pro pacienta a rodinu představuje zátěž.

Rutinní podávání parenterální výživy není u pokročilé kachexie indikováno. Lze ji zvážit výjimečně u pacientů s očekávaným přežitím alespoň v řádu měsíců a s možností bezpečné domácí aplikace. Není doporučována u pacientů v terminální fázi onkologického

i neonkologického onemocnění, v případě refrakterní kachexie, u pacientů s těžkou hemodynamickou nestabilitou či pokud není tato intervence v souladu s preferencemi pacienta. Parenterální výživa může zvyšovat riziko infekce a sepse, trombózu a metabolických komplikací při neschopnosti kachektického pacienta využít makro- a mikronutrienty. Z výše uvedených důvodů je klíčové sdílené rozhodování a přehodnocování přínosů a rizik jakékoliv nutriční intervence u pacientů s pokročilou podvýživou.

Stravování má pro pacienty i jejich pečující zásadní symbolický i emoční význam. Příjem potravy, jídlo a stolování je spojeno s péčí, bezpečím a vyjádřením pozitivních emocí. V kontextu pokročilého onemocnění proto bývá pro pečující obtížné sledovat, jak pacient postupně ztrácí chuť k jídlu, snižuje se příjem potravy a klesá hmotnost. Časté a zcela pochopitelné jsou proto snahy pečujících o zvýšení příjmu potravy, což může vést k nevolnosti, zvracení, (mikro) aspiracím, frustraci nemocného a rodiny. Každý zdravotník by měl rozpor mezi přirozenou touhou pečujících poskytnout pacientovi potravu a realitou progredující anorexie a kachexie pojmenovat a citlivě komunikovat, čímž lze zmírnit či předejít stresu a utrpení (36–41).

Tab. 8. Možnosti farmakoterapie průjmu (upraveno dle 20, 39, 42)

Skupina léčiv	Léčiva	Účinek	Poznámky
Opioidní antidiarika	Loperamid (Loperon, Imodium, Loperamid), difenoxylát + atropin (Reasec)	Snižují střevní peristaltiku a prodlužují průchod stolice	První volba u neinfekčního průjmu; nesmí se podávat při bakteriálním průjmu (toxické megakolon)
Adsorpční látky	Diosmektit (Smecta), aktivní uhlí (Carbosorb)	Absorbuje střevní plyn, enterotoxiny, bakterie, viry, stabilizuje střevní sliznici	Není RTG-kontrastní
Antisekretorika	Recekadotril (Hidrasec, Enditril, Racibum)	Snižuje hypersekreci vody a elektrolytů	Akutní sekretorický průjem
Anticholinergika / spasmolytika	Butylskopolamin (Buscopan), drotaverin (NO-SPA)	Zmírnění křečí	Průjmy s výraznými křečemi, pozor na zácpu
Antibiotika	Rifaximin (Normix), vankomycin per os (Cl. difficile)	Eliminace specifických bakteriálních příčin	
Probiotika	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus</i> spp.	Obnova střevní mikrobioty	Doplňek, zejména u průjmů po antibiotické
Somatostatinový analog	Oktreotid (Sandostatin, Octreotide)	Snižuje střevní motilitu a sekreci	Průjmy při karcinoidovém syndromu, syndrom maligní střevní obstrukce
Enzymatická substitute	Pankreatické enzymy (Pangrol, Kreon)	Zlepšení trávení tuků, bílkovin	Při exokrinní nedostatečnosti pankreatu (operace, nádory)

Průjem

Průjem je definován jako zvýšená frekvence stolic, obvykle 3 a více denně, spojená se zvýšeným obsahem vody ve stolici. Akutní průjem trvá méně než 14 dní, nejčastější je infekční či iatrogenní etiologie. Chronický průjem trvá déle než 4 týdny, obvykle při chronických onemocněních trávicího traktu, metabolických nebo endokrinních poruchách, případně jako důsledek medikace či nádorové infiltrace (39).

LITERATURA

1. Hashimoto H, Kanda K. Development and validation of the total dyspnea scale for cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing*, 2019;41:120-125.
2. Hayen A, Heirigstad M, Pattinson K. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas*, 2013;76(1): 45-50.
3. Ripamonti C, Fulfaro F, Bruera E. Dyspnoea in patients with advanced cancer: incidence, causes and treatments. *Cancer treatment reviews*, 1998;24(1):69-80.
4. Simon S, Bausewein C, Schildmann E, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2013;45(3):561-578.
5. Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;16(2):CD005623.
6. Sundh J, Ekström M. Persistent disabling breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:2805-2812.
7. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(2):145-168.
8. Al-Qadi M, Leverage B, Ford HJ. Epidemiology, pathogenesis, and clinical approach in group 5 pulmonary hypertension. *Frontiers in Medicine*. 2021;7:616720.
9. Von Leupoldt A, Dahme B. Psychological aspects in the perception of dyspnea in obstructive pulmonary diseases. *Respiratory Medicine*. 2007;101(3):411-422.
10. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(8):643-648.
11. Johnson MJ, Clark AL. The mechanisms of breathlessness in heart failure as the basis of therapy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2016;10(1):32-35.
12. Devos E, Jacobson L. Approach to adult patients with acute dyspnea. *Emergency Medicine Clinics*. 2016;34(1):129-149.
13. Berliner D, Schneider N, Welte T, et al. The differential diagnosis of dyspnea. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(49):834.
14. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9743):784-793.
15. Abernethy AP, Uronis HE, Wheeler JL, et al. Pharmacological management of breathlessness in advanced disease.

Prevalence se pohybuje mezi 5–15 % u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, avšak při některých specifických etiologiích (chemoterapie, radioterapie, infekce) může být podstatně vyšší. Nejde pouze o nepříjemný symptom – chronický průjem vede k dehydrataci, minerálovým dysbalancím, malnutrici, zhoršení funkční kapacity a významně snižuje kvalitu života (42).

Z terapeutického hlediska je nezbytné vždy usilovat o identifikaci a odstranění vy-

volávající příčiny, přesto v paliativní medicíně často převažuje potřeba symptomatické kontroly s cílem zachování kvality života.

Součástí komplexní péče je úprava stravy (omezení dráždivých jídel, laktózy, tučné stravy, zvýšení příjmu tekutin), hydratace a korekce elektrolytů. Vhodná je i edukace pacienta a rodiny o režimových opatřeních. Symptomatická léčba průjmu je zaměřena na snížení frekvence stolic, zlepšení konzistence a prevenci komplikací.

Progress in Palliative Care. 2008;16(1):15-20.

16. Obarzanek L, Wu W, Tutag-Lehr V. Opioid management of dyspnea at end of life: A systematic review. *Journal of palliative medicine*. 2023;26(5):711-726.
17. Atrux-Tallau N, Naimi Z, Jaudinot E-O. Pharmacokinetics of morphine sulfate orodispersible tablets and bioequivalence with immediate-release oral morphine sulfate formulations in healthy adult subjects under fasting conditions: Single-dose comparative bioavailability studies. *Clinical Drug Investigation*. 2022;42(12):1101-1112.
18. Simon ST, Köskeroglu P, Bausewein C. Pharmacological therapy of refractory dyspnoea. *Schmerz*. 2012;26(5):515.
19. Beller EM, Van Driel ML, McGregor L, et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1.
20. Cherny NI, Fallon M, Kaasa S, et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 6. vyd. Oxford: Oxford University Press, 2021. ISBN 978-0-19-882132-8.
21. Davis MP, Hallerberg G, & Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(4):756-767.
22. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO open*. 2024;9(2):102195.
23. Glare P, Miller J, Nikolova T, et al. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clinical interventions in aging*. 2011;6:243-259.
24. Wickham RJ. Nausea and vomiting: a palliative care imperative. *Current Oncology Reports*. 2020;22(1):1.
25. Stith SS, Li X, Orozco J, et al. The effectiveness of common cannabis products for treatment of nausea. *Journal of clinical gastroenterology*. 2022;56(4):331-338.
26. Worster B, Hajjar ER, Handley N. Cannabis use in patients with cancer: a clinical review. *JCO oncology practice*. 2022;18(11):743-749.
27. Graham M, Renaud E, Lucas CJ, et al. Medicinal cannabis guidance and resources for health professionals to inform clinical decision making. *Clinical Therapeutics*. 2023;45(6): 527-534.
28. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliative medicine*. 2008;22(7):796-807.
29. Laval G, Arvieux C, Stefani L, et al. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospi-

tal Center. *Journal of pain and symptom management*. 2006;31(6):502-512.

30. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2018;8(1):1-6.
31. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(9):1037-1050.
32. Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience. *Clinical neuropharmacology*. 2010;33(4):179-180.
33. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical nutrition*. 2021;40(5):2898-2913.
34. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(21):2438-2453.
35. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO open*. 2021; 6(3):100092.
36. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology*. 2011;12(5):489-495.
37. Chen H, Ishihara M, Kazahari H, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for cancer cachexia: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Medicine*. 2024;13(17):e70166.
38. Hurlow A. Nutrition and hydration in palliative care. *British Journal of Hospital Medicine*, 2019;80(2):78-85.
39. Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. *Journal of pain and symptom management*. 2008;36(4):413-423.
40. Tsai J-S, Wu CH, Chiu TY, et al. Symptom patterns of advanced cancer patients in a palliative care unit. *Palliative medicine*. 2006;20(6):617-622.
41. Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. *Journal of pain and symptom management*. 2012;43(6):993-1000.
42. Kent AJ, Banks MR. Pharmacological management of diarrhea. *Gastroenterology Clinics*. 2010;39(3):495-507.
43. Vyhlaška č. 12/2025 Sb. – Vyhlaška, kterou se mění vyhláška č. 236/2015 Sb., o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití, ve znění pozdějších předpisů. In: *Sbírka zákonů ČR*. 2025, částka 12. Dostupné z: <https://www.zakonyprolid.cz/cs/2025-12-04>.

Vazoaktivní léky v léčbě erektilní dysfunkce: současné koncepty

Markéta Rafajová

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Erektilní dysfunkce je velmi častým zdravotním problémem, který významně ovlivňuje kvalitu života mužů. Farmakoterapie představuje klíčový pilíř léčby erektilní dysfunkce, přičemž vazoaktivní léky, zejména inhibitory fosfodiesterázy typu 5 a prostaglandin E1, hrají zásadní roli v terapeutických přístupech. Tento přehledový článek se zaměřuje na současné koncepty použití vazoaktivních léků v léčbě erektilní dysfunkce, včetně jejich indikací, mechanismu účinku, dávkování, nežádoucích účinků a farmakologických interakcí.

Klíčová slova: erektilní dysfunkce, farmakoterapie, inhibitory fosfodiesterázy typu 5, prostaglandin E1.

Vasoactive drugs in the treatment of erectile dysfunction: current concepts

Erectile dysfunction is a widespread health problem that significantly affects the quality of life of men. Pharmacotherapy is a key pillar of erectile dysfunction treatment, with vasoactive drugs, particularly phosphodiesterase type 5 inhibitors and prostaglandin E1, playing a crucial role in therapeutic approaches. This review article focuses on current concepts in the use of vasoactive drugs in the treatment of erectile dysfunction, including indications, mechanism of action, dosage, adverse effects and pharmacological interactions.

Key words: erectile dysfunction, pharmacotherapy, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostaglandin E1.

Úvod

Erektilní dysfunkce (ED) je klinicky definována jako přetrvávající nebo opakující se neschopnost dosáhnout a/nebo udržet erekci dostatečnou pro uspokojivý pohlavní styk (1). Prevalence ED narůstá s věkem a postihuje přibližně 40 % mužů ve věkovém rozmezí 40 až 70 let, což z ní činí významný celosvětový zdravotní problém (2). V ČR se podle průzkumů přiznalo k ED 54 % mužů ve věku 35–65 let (3). Ve Spojených státech amerických je postiženo ED více než 10 milionů mužů, celosvětově je to více než 100 milionů mužů, a očekává se, že toto číslo vzroste nad 300 milionů v roce 2025 (4). Tento nárůst prevalence je pravděpodobně způsoben rostoucím výskytem rizikových faktorů, jakými jsou stárnutí populace, obezita, sedavý způsob života, kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, neurologické

poruchy, endokrinopatie včetně hypogonadismu, spánková apnoe, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), deprese či benigní hyperplazie prostaty (BHP) (1, 4). Samostatnou etiologickou jednotkou je iatrogenní ED po léčbě pro karcinom prostaty ozářením či po operační léčbě (5).

Kardiovaskulární systém a sexuální aktivita: pacient v rizikové skupině

Erektilní dysfunkce bývá častým klinickým projevem u mužů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním. Stejně tak může představovat časný indikátor aterosklerotického postižení cévního řečiště. Její přítomnost významně zvyšuje riziko akutního koronárního syndromu či cévní mozkové příhody, a to až o 5 let. Závažnost ED úzce koreluje s tíží

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.* 2025;39(4):236-240

<https://doi.org/10.36290/far.2025.051>

Článek přijat redakcí: 24. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 8. 10. 2025

MUDr. Markéta Rafajová

koldovamarketa@seznam.cz

kardiovaskulárního onemocnění (6, 7). Z klinického hlediska je proto nezbytné vnímat poruchu erekce nikoli pouze jako poruchu sexuální funkce ovlivňující kvalitu života, ale jako potenciální předstupeň závažného systémového onemocnění, a proto je na místě důsledné interní vyšetření (8). Před zahájením léčby zaměřené na zlepšení erektilní funkce je nutné u každého pacienta pečlivě posoudit jeho kardiovaskulární rizikový profil. Jelikož pohlavní aktivita představuje střední fyzickou zátěž, může být u některých nemocných potenciálně riziková. Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU) pro diagnostiku a léčbu mužů s ED byly proto upraveny na základě tzv. Princetonského konsenzu (PK), s cílem optimalizovat sexuální funkci při zachování kardiovaskulárního zdraví (1). Zatímco třetí konference PK doporučovala u mužů ve věku 40–60 let stratifikaci rizika pomocí Framinghamského skóre, aktuální IV. konsenzus z roku 2023 navrhuje využití skórovacího systému ASCVD (Atherosclerotic cardiovascular disease) podle doporučení ACC/AHA (American College of Cardiology a American Heart Association) z roku 2019 pro všechny muže podstupující kardiovaskulární vyšetření v souvislosti s vaskulogenní ED (1, 9). ASCVD systém zohledňuje věk, pohlaví, rasu, hladinu celkového a HDL cholesterolu, systolický krevní tlak a přítomnost rizikových faktorů, jako je hypertenze (a její léčba), diabetes mellitus či kouření. ASCVD poskytuje odhad rizika závažné kardiovaskulární příhody u pacienta v příštích 10 letech na nízké riziko < 5%; hraniční riziko 5% až < 7,5%; střední riziko ≥ 7,5% až < 20%; a vysoké riziko ≥ 20%

(1, 10). ASCVD kalkulačtor je volně dostupný a snadno použitelný v běžné klinické praxi.

Perorální farmakoterapie

Erektilní dysfunkce představuje symptom, který je ve většině případů dobře terapeuticky ovlivnitelný, avšak s výjimkou vybraných etiologií není vyléčitelný. Léčba je převážně symptomatická a obvykle se neodlišuje podle vyvolávající příčiny. Kauzální přístup je možný pouze u specifických forem ED, zejména u psychogenní ED, posttraumatické arterogenní ED u mladých mužů a u ED z hormonálních příčin (např. hypogonadismus, hyperprolaktinémie) (1). Doporučené postupy Evropské urologické společnosti (EAU) pro rok 2025 představují nový algoritmus léčby ED. Ten pacientovi doporučuje nabídnout všechny léčebné modalitty tak, aby si on sám mohl nejlépe vybrat léčbu, která mu vyhovuje (Obr. 1).

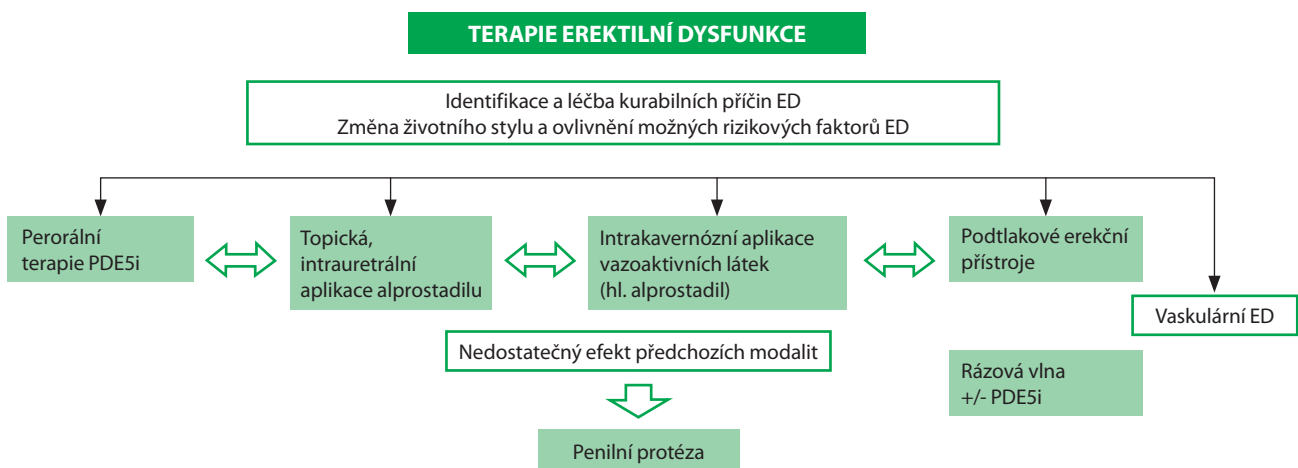
Volba léčebného postupu by měla zohlednit účinnost, rizika nežádoucích účinků a míru invazivity jednotlivých metod. Klíčovou roli hrají také preference pacienta a ekonomické aspekty, neboť léčba ED není hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Rozhodující je také úprava životního stylu. Redukce hmotnosti, pravidelný pohyb, zdravé stravování, omezení příjmu alkoholu a zanechání kouření mohou zlepšit funkci cév tím, že podpoří tvorbu oxidu dusnatého (NO), sníží oxidační stres a zánětlivou aktivitu, a zlepší citlivost na inzulín (11).

Perorální farmakoterapie – inhibitory fosfodiesterázy typu 5

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i) představují základní farmakologickou skupinu

v léčbě ED. Jejich mechanismus účinku spočívá v blokádě enzymu fosfodiesterázy typu 5, který za fyziologických podmínek katalyzuje degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) na neaktivní GMP. Inhibicí tohoto enzymu dochází k akumulaci cGMP v hladké svalovinně topořivých těles, čímž se prodlužuje jeho vazodilatační účinek. Zvýšená hladina cGMP následně podporuje relaxaci svaloviny topořivých těles a zvyšuje arteriální přítok krve, což vede k rozvoji a udržení erekce. Účinek PDE5i se může plně projevit pouze za předpokladu intaktní parasympatické inervace penisu, dostatečné produkce NO a přítomnosti adekvátní erotické stimulace. V případě narušení některého z těchto klíčových komponent (např. po radikální prostatektomii nebo u pokročilé diabetické neuropatie) může být terapeutická odpověď výrazně omezená. Perorální PDE5i jsou běžně preferovány jako léčba první volby vzhledem ke své prokázané účinnosti a příznivému bezpečnostnímu profilu. Až 65% mužů léčených těmito přípravky vykazuje po úvodní terapii dobrou odpověď (12, 13). V ČR jsou k léčbě ED aktuálně schváleny čtyři selektivní PDE5i – sildenafil, tadalafil, vardenafil a avanafil. Zavedení PDE5i, počínaje sildenafilem v roce 1998, představovalo zásadní průlom v léčbě ED. Tato farmakologická inovace nejenže výrazně rozšířila terapeutické možnosti, ale zároveň vedla k výraznému nárůstu povědomí o problematice poruch erekce. Před zahájením léčby by měl být pacient jasně instruován o správném načasování podání léku a možnostech úpravy dávky v případě nedostatečného účinku nebo výskytu nežádoucích účinků. Zároveň je důležité zdů-

Obr. 1. Doporučený algoritmus léčby erektilní dysfunkce (upraveno dle Doporučených postupů Evropské urologické společnosti) (1)



raznit, že absence optimální erekce po prvním užití není důvodem k předčasnému ukončení léčby. Skutečná účinnost těchto přípravků by měla být objektivně hodnocena až po minimálně pěti pokusech.

Sildenafil se podává v jednorázové dávce před plánovaným pohlavním stykem. Obvyklé dávkování je 25, 50 nebo 100 mg. Doporučenou výchozí dávkou je 50 mg, kterou lze následně individuálně upravit podle účinnosti léčby a výskytu nežádoucích účinků. Účinek se obvykle dostavuje mezi 30 až 60 minutami od podání a přetrvává běžně 4–6 hodin, dle guidelines dokonce až 12 hodin (1). Je však třeba upozornit, že nástup účinku může být zpomalen, pokud je lék užit současně s tučným jídlem (14, 15). Novinkou na trhu je sildenafil v podobě filmu dispergovatelného v ústech. Film je potřeba položit na jazyk suchýma rukama, kde se následně během pár sekund rozpustí a polkne slinami. Doporučená dávka je 50 mg, podle účinnosti a snášenlivosti ji lze zvýšit na 100 mg nebo snížit na 25 mg (16).

Tadalafil byl uveden do klinické praxe v roce 2003 a jeho hlavní výhodou je dlouhá doba účinku a nezávislost absorpce na příjmu potravy. První efekt se může objevit již 30 minut po užití. Plného účinku dosahuje přibližně za dvě hodiny a jeho účinnost může přetrvávat až 36 hodin (16, 17). Tadalafil lze užívat buď jednorázově v dávce 10 nebo 20 mg podle potřeby, nebo denně v dávce 5 mg. Výchozí dávkou je obvykle 10 mg, kterou lze následně upravit na základě terapeutického účinku a snášenlivosti (16). Redukovanou dávkou tadalafilu 5 mg denně je vhodné doporučit pacientům trpícím současně příznaky dolních močových cest (LUTS). Tento přípravek může při pravidelném užívání zlepšit příznaky obou onemocnění.

Vardenafil je součástí klinické praxe od roku 2003. Nástup účinku nastává přibližně 30 minut po perorálním podání, přičemž přibližně 30% pacientů udává vznik rigidní erekce již do 15 minut od užití (18, 19). Stejně jako u sildenafilu může být nástup účinku zpomalen při současné konzumaci tučného jídla. V současné době je k dispozici pouze varianta s obsahem 20 mg účinné látky. Výrobce doporučená výchozí dávka je 10 mg před pohlavním stykem, s možností její úpravy v závislosti na terapeutické odpovědi a výskytu

nežádoucích účinků (16, 19). V ČR není tento lék aktuálně k dispozici.

Avanafil, vysoce selektivní PDE5i, byl uveden na trh v roce 2013. Je dostupný ve formách obsahujících 50, 100 a 200 mg účinné látky. Standardně doporučená zahajovací dávka je 100 mg, podávaná 15 až 30 minut před plánovaným pohlavním stykem. Mezi hlavní výhody avanafilu patří velmi rychlý nástup účinku, srovnatelná účinnost s ostatními léky a dobrá snášenlivost u většiny pacientů (16, 20).

Bezpečnostní profil

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 jsou obecně velmi dobře snášeny a jejich bezpečnostní profil je příznivý. Nežádoucí účinky se vyskytují většinou v mírné formě a mají přechodný charakter. K nejčastěji pozorovaným patří bolest hlavy, zarudnutí obličeje (flush), dyspepsie či ucpaný nos (nazální kongesce). Svalová bolest a myalgie jsou nejčastěji uváděny u tadalafilu. Všechny tyto účinky obvykle nevyžadují přerušování léčby a u většiny pacientů spontánně ustupují nebo se zmírňují při opakovaném podání. Nejnížší výskyt nežádoucích účinků je pozorován u avanafilu (16). Přehled všech nežádoucích účinků u jednotlivých léčivých látek je shrnut v tabulce (Tab. 1).

Podávání PDE5i je absolutně kontraindikováno u pacientů užívajících organické nitráty (např. nitroglycerin, isosorbid mononitrát, isosorbid dinitrát) nebo donory oxidu dusnatého (např. amylnitrit, tzv. poppers). Kombinace těchto látek s PDE5i vede k nadměrné akumulaci cGMP, což může vyvolat nekontrolovaný pokles krevního tlaku s potenciálně život ohrožujícím průběhem. V nezbytných případech je možno podat nitráty nejdříve 24 hodin po užití krátkodobých PDE5i (sildenafil, vardenafil, avanafil) či 48 hodin po užití déle působícího PDE5i (tadalafil) (10). Současné po-

dávání PDE5i se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguat, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzii (10). PDE5i jsou metabolizovány převážně enzymem CYP3A4, a proto mohou interagovat s léky, které tento enzym inhibují nebo indukují, což může vést ke zvýšeným nebo sníženým hladinám léčiva. Silné inhibitory CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, inhibitory HIV proteázy) zvyšují koncentraci PDE5i, tím zvyšují riziko systémových nežádoucích účinků, včetně kardiovaskulárních komplikací, zatímco silné induktory CYP3A4 (rifampicin) snižují jejich účinnost. Při současném podávání těchto látek je proto nezbytné zvážit úpravu dávkování nebo volbu alternativní terapie (16). U pacientů se závažnou dysfunkcí ledviny nebo jater může být nutná úprava dávkování (16).

Současné užívání PDE5i s běžně předepisovanými antihypertenzivy (např. ACE inhibitory, sartany, betablokátory nebo diuretiky) může vést k mírnému aditivnímu snížení krevního tlaku, které však bývá klinicky nevýznamné, a to ani v případech, kdy pacient užívá více antihypertenziv současně (1). U pacientů léčených alfa-blokátory a PDE5i je třeba opatrnosti, protože souběžné podání léků může vést u citlivých jedinců k symptomatické hypotenzii. Ta se nejčastěji objeví během čtyř hodin po užití alfa-blokátoru. Vhodná je tedy úprava počáteční dávky PDE5i (1, 16).

Management léčby u non-responderů

Hlavními důvody selhání terapie PDE5i bývá nesprávné užívání léčiva či jeho nedostatečný efekt. Nejprve ověříme správné užití léčivého přípravku. Zásadní je správné dávkování s adekvátním opakováním, dostatečná sexuální stimulace při pohlavním sty-

Tab. 1. Srovnání nejčastějších nežádoucích účinků jednotlivých inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (upraveno dle Doporučených postupů Evropské urologické společnosti) (1)

Název léčivé látky	Sildenafil	Tadalafil	Vardenafil	Avanafil
Nežádoucí účinek				
Bolest hlavy	12,8%	14,5%	16,0%	9,3%
Zarudnutí obličeje	10,4%	4,1%	12,0%	3,7%
Dyspepsie	4,6%	12,3%	4,0%	
Ucpaný nos	1,1%	4,3%	10,0%	1,9%
Nevolnost	1,2%	2,3%	2,0%	0,6%
Poruchy zraku	1,9%		< 2%	
Bolesti zad		6,5%		< 2%
Myalgie		5,7%		< 2%

ku a dodržení intervalu mezi podáním léku a zahájením pohlavního styku, přičemž u některých PDE5i může být absorpce ovlivněna příjmem potravy (16). Velmi častou příčinou selhání léčby bývá nedostatečné poučení pacienta lékařem. Pokud přetrvává suboptimální efekt, eskalujeme dávku na maximální tolerovanou, případně volíme záměnu za jinou molekulu v rámci třídy. Při souběhu ED a LUTS preferujeme režim denního podávání tadalafilu 5 mg. Vhodné je kombinování PDE5i s dalšími léčebnými modalitami (podtlaková pumpa, konstriční kroužek, intrakavernózní či intrauretrální aplikace) po adekvátní edukaci pacienta. Současně indikujeme laboratorní screening k odhalení kauzálních faktorů, zejména hypogonadismu a hyperprolaktinémie (testosteron, prolaktin), a podle nálezu nasazujeme cílenou léčbu.

Intrauretrální farmakoterapie

Alprostadil je syntetická forma prostaglandinu E1 (PGE1), který aktivuje enzym adenylátcyklázu, čímž zvyšuje hladinu cyklického adenosinmonofosfátu, který navozuje relaxaci hladké svaloviny kavernózních těles a dochází tak k nástupu erekce. Na rozdíl od PDE5i, které vyžadují aktivaci NO a sexuální stimulaci, působí alprostadil přímo jako agonista, a proto může vyvolat erekci nezávisle na erotickém podnětu. Alprostadil se nejčastěji aplikuje v podobě krému (200 nebo 300 µg účinné látky), který se vstřebává přes ústí močové trubice. Topická aplikace je méně invazivní v porovnání s intrakavernózní aplikací, ovšem efekt je v porovnání s touto aplikací nižší (1, 16). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou lokální reakce (pálení, edém, erytém, bolestivost a brnění penisu) zejména v počátcích léčby, méně časté jsou závratě (16). Tyto obtíže většinou spontánně odezní do 2 hodin. Léčbu by neměli užívat pacienti s predispozicí k rozvoji priapismu. V ČR byl v minulosti dostupný jediný přípravek, jehož distribuce je však od roku 2022 do ČR zastavena, proto je tato metoda léčby toho času nedostupná.

LITERATURA

1. Salonia A, Minhas S, Betocchi C, et al. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2025. Dostupné také z: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>.

Intrakavernózní aplikace

Alprostadil se v léčbě ED používá také v injekční formě. Míra účinnosti intrakavernózního alprostadilu je téměř 85 % (21). Vazoaktivní látka se aplikuje injekčně přímo do topořivého tělesa penisu. Vzhledem k invazivitě metody je nezbytná řádná edukace pacienta ohledně správné aplikace, dávkování, ředění a uchování léčiva. Počáteční dávka by měla být volena individuálně s ohledem na příčinu ED. Dávku je vhodné postupně titrovat až do dosažení optimálního efektu, přičemž nejčastější dávka potřebná k navození erekce se pohybuje kolem 5–20 µg. Při ředění alprostadilu 10 µg/ml to představuje aplikaci 0,5–2 ml roztoku. Po naředění v lékárně se roztok uchovává v chladničce a je použitelný po dobu 4 týdnů. Pacient si aplikuje léčivou látku pomocí inzulinové stříkačky přímo do topořivého tělesa penisu, přičemž je třeba dbát na správnou techniku vpichu, aby nedošlo k poranění podkožních cév, močové trubice nebo neurovaskulárního svazku. Erekcce se dostaví obvykle do 20 minut po aplikaci a její trvání je závislé na podané dávce. Injekční léčbu lze opakovat 2–3krát týdně, přičemž minimální interval mezi aplikacemi by měl být alespoň 24 hodin (1, 16). Nejčastějším nežádoucím účinkem po intrakavernózní aplikaci alprostadilu je bolest penisu, a to až u 50 % mužů. Další možné komplikace představují bolestivou erekci či hematoma v místě aplikace. Riziko priapismu při monoterapii alprostadilem je při respektování doporučeného dávkování nízké a udává se méně než 1 % případů. O něco častěji, u přibližně 5 % pacientů, se může vyskytnout proloupaná erekce. Přestože se jedná o komplikace s nízkou incidencí, pacient by měl být o jejich možném výskytu předem informován a v případě jejich rozvoje poučen o nutnosti neodkladného vyhledání lékařské pomoci. Mezi další možné komplikace injekční terapie patří vznik fibrózy tunica albuginea v místě vpichu, s následným časným rozvojem plastické indurace penisu, klinicky odpovídající Peyronieho chorobě (22, 23). Tyto změny většinou ustupují po přerušení léčby, nicméně

v případech přetrvávajících obtíží je indikováno další urologické vyšetření a případná úprava léčebného postupu. Navzdory těmto příznivým údajům ukončí intrakavernózní léčbu 41–68 % mužů, a to většinou již v průběhu prvních 2–3 měsíců (22).

Závěr

Erektlní dysfunkce představuje multifaktoriální poruchu s výrazným negativním dopadem na kvalitu života mužů i jejich partnerek. Úspěšná terapie vyžaduje nejen znalost patofyziologických mechanismů, ale především individualizovaný přístup, který bere v úvahu celkový zdravotní stav, přítomnost komorbidit, životní styl a osobní preference pacienta. Základním krokem v léčebném algoritmu by mělo být vyhledání a ovlivnění reverzibilních rizikových faktorů – včetně kompenzace interních onemocnění a podpory zdravého životního stylu. Pouze tento přístup umožňuje kauzální zlepšení erektilní funkce. Všechny ostatní léčebné metody představují pouze léčbu symptomatickou. PDE5i zůstávají léčbou první volby díky své účinnosti, dobré snášenlivosti a relativně nízké invazivitě. U pacientů, u nichž tato terapie není dostatečně účinná, je vhodné zvážit další možnosti. Výběr konkrétní léčebné modalit by měl být výsledkem sdíleného rozhodování s aktivní účastí pacienta. Současný pohled na léčbu erektilní dysfunkce přesahuje rámec samotné obnovy sexuální funkce – zahrnuje také včasné rozpoznání možných systémových onemocnění, zejména kardiovaskulárního a metabolického původu. Efektivní management ED proto vyžaduje mezioborovou spolupráci, zejména mezi urologem, internistou, endokrinologem, kardiologem a případně sexuologem. Nedílnou součástí dlouhodobé péče o pacienta s ED je nejen sledování účinnosti a bezpečnosti zvolené terapie, ale také pravidelné vyhodnocování spokojenosti pacienta. Lékař by měl mít vždy na paměti, že neexistuje univerzální řešení vhodné pro každého – terapie musí být přizpůsobena konkrétním potřebám a očekávaním jednotlivého pacienta.

2. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1(1):35-39.
3. Weiss P, Zvěřina J. Sexuální chování české populace. *Urolog. pro Praxi.* 2009;10(3):160-163.

4. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 2000;163(2):460-463.

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

VAZOAKTIVNÍ LÉKY V LÉČBĚ EREKILNÍ DYSFUNKCE: SOUČASNÉ KONCEPTY

5. Valicenti RK, Bissonette EA, Chen C, et al. Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy. *J Urol.* 2002;168(6):2499-2504.
6. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):99-109.
7. Hodges LD, Kirby M, Solanki J, et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2019-2025.
8. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65(5):968-978.
9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):596-646.
10. Kloner RA, Burnett AL, Miner M, et al. Princeton IV consensus guidelines: PDE5 inhibitors and cardiac health. *J Sex Med.* 2024;30(2):90-116.
11. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian J Androl.* 2015;17(1):5-10.
12. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016;13(4):465-488.
13. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? *Drugs.* 2005;65(12):1621-1650.
14. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1397-1404.
15. Moncada I, Jara J, Subirá D, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol.* 2004;46(3):357-361.
16. SmPC jednotlivých léčivých přípravků, dostupné z Databáze Léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online], SÚKL: ©2035 [cit. 25.05.2025]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/>.
17. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs.* 2003;63(20): 2203-2214.
18. Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting – looking beyond randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):339-344.
19. Chung E, Broc GB. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(8):1341-1348.
20. Corona G, Rastrelli G, Burri A, et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(2):237-247.
21. Coombs PG, Heck M, Guhring P, et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int.* 2012;110(11):1787-1791.
22. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):524-540.
23. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol.* 1990;143(6):1138-1141.



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



INSTAGRAM

https://www.instagram.com/solen_cz/

@solen_cz



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Dapagliflozin v léčbě IgA nefropatie u pediatrického pacienta

Markéta Ručková^{1,2}, Petra Matalová³

¹Dětské lékařství, Městská nemocnice Ostrava

²Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

³Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

IgA nefropatie je nejčastější primární chronická glomerulonefritida u dětí i dospělých. Projevuje se hematurií a proteinurií. Vzhledem k tomu, že u zhruba poloviny pacientů dospěje po 20 letech k selhání ledvin, je prognóza závažná. U dospělých se v posledních letech objevují nové léčebné možnosti – SGLT2 inhibitory, antagonisté endotelinových receptorů a budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu. Tyto léky zatím nejsou schváleny k použití u dětí s IgA nefropatií, ale SGLT inhibitory jsou schváleny u dětí s diabetem mellitem 2. typu (T2DM) nad 10 let. Popisujeme případ chlapce s IgA nefropatií a nedostatečnou léčebnou odpovědí na kortikoidy, u kterého léčba dapagliflozinem pozitivně ovlivnila proteinurii a snad v dlouhodobém horizontu zlepšil i jeho prognózu.

Klíčová slova: IgA nefropatie, dapagliflozin, prednison, renální biopsie.

Dapagliflozin in the treatment of IgA nephropathy in a paediatric patient

IgA nephropathy is the most common primary chronic glomerulonephritis in children and adults. It manifests itself as haematuria and proteinuria. Given that approximately half of patients develop kidney failure after 20 years, the prognosis is serious. In recent years, new treatment options have emerged for adults, including SGLT2 inhibitors, endothelin receptor antagonists, and targeted-release budesonide. These drugs are not yet approved for use in children with IgA nephropathy, but SGLT2 inhibitors are approved for children with diabetes mellitus type 2 (T2DM) over the age of 10. We describe the case of a boy with IgA nephropathy and an inadequate response to corticosteroids, in whom treatment with dapagliflozin had a positive effect on proteinuria and may improve his prognosis in the long term.

Key words: IgA nephropathy, dapagliflozin, prednisone, renal biopsy.

Úvod

IgA nefropatie je nejčastější chronická glomerulonefritida (GN) u dětí i dospělých (1). V patofyziologii onemocnění jsou klíčové IgA imunoglobuliny, které souvisí se slizniční imunitou. Proto ke zhoršení hematurie a proteinurie dochází při infekcích horních cest dýchacích. Souhrou genetických faktorů a vlivem zevního prostředí se tvoří galaktóza-deficitní imunoglobulin A1 (Gd-IgA1) a protilátky proti němu, které vytvářejí imunokomplexy,

ukládají se v mezangiu glomerulů, aktivují komplementový systém, vedou k chronickému zánětu, mezangiální proliferaci, glomeruloskleróze a poklesu glomerulární filtrace (2).

IgA nefropatie se typicky projevuje mikroskopickou hematurií, která v úvodu akutních respiračních infekcí přechází až v makroskopickou hematurii a doprovází ji různě velká proteinurie. Může se vyskytovat spolu s vaskulitidou (dříve nazývaná Henoch-Schönleinova purpura), výjimečně může být spojena i s nefrotic-

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:

Dotace: IGA_LF_2025_009.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):241-244

<https://doi.org/10.36290/far.2025.043>

Článek přijat redakcí: 26. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 14. 7. 2025

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

petra.matalova@fnol.cz

kým syndromem (otoky, hypalbuminemie, dyslipidemie, masivní proteinurie) a ojediněle může probíhat i jako rychle progredující glomerulonefritida s rapidním poklesem glomerulární filtrace (3). Renální biopsii provádíme při vzestupu proteinurie do nefrotických hodnot (tj. nad 1 g/24 h), vzestupu kreatininu či opakovaných atakách makroskopické hematurie. K hodnocení histologického nálezu se užívá Oxfordská klasifikace MEST-C (4) (Tab. 1). Imunofluorescenční vyšetření zhodnotí depozita IgA a event. dalších imunoglobulinů (IgG až v 50–70% případů), IgM či složek komplemenu – nejčastěji C3 (až v 70% biopsií).

V terapii se řídíme zejména kvantitou proteinurie. U dětí zahajujeme léčbu při proteinurii nad 0,5 g/24 h. Prvním krokem jsou ACE inhibitory, které působí renoprotektivně, antiproteinuricky a antihypertenzivně. Při proteinurii nad 1 g/24 h se u dětí užívají léčebně systémové kortikoidy – prednison p.o. či methylprednisolon intravenózně v pulzech. U IgA nefropatie s vaskulitidou se doporučuje podávání cyklofosfamidu (5). Při nedostatečném efektu kortikoidů se doporučují další imunosupresiva jako kalcineurinoví inhibitory či mykofenolát mofetil. V léčbě dospělých pacientů se užívají v posledních letech s dobrým efektem na proteinurii i renální funkci inhibitory sodíkovno-glukózového transportéru 2 (SGLT2 inhibitory – dapagliflozin) a antagonisté endotelinových receptorů (sparsentan) a dále budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu (TRF budesonid) (2).

Popis případu

13letý chlapec byl vyšetřen v dětské nefrologické ambulanci z důvodu mikroskopické hematurie a malé proteinurie zachycené při kontrolním vyšetření moči po akutní tonzilitidě. Rodiče chlapce se s ničím neléčí, jen matčin bratr je sledován pro mikroskopickou hematurii s dobrou renální funkcí.

Předchorobí bylo u chlapce bez pozoruhodností, dosud nebyl sledován v žádné odborné ambulanci a neužíval trvale žádné léky. Pouze trpěl častějšími respiračními infekty, zejména tonzilitidami.

Chlapec byl obézní (hmotnost 79 kg, výška 170 cm, BMI 27,3 – tj. nad 97. percentilem vztaheným k věku pacienta). Další fyzikální nález byl v normě.

Tab. 1. Oxfordská klasifikace IgA nefropatie – upraveno podle (4)

Definice patologických lézí užívaných v klasifikaci IgA nefropatie		
Typ poškození	Definice	Skóre
Mesangiální hypercelularita	< 4 mesangiální buňky/plochu mesangia = 0	M0 ≤ 0,5
	4–5 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 1	M1 > 0,5
	6–7 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 2	-
	≥ 8 mesangiálních buněk/plochu mesangia = 3	-
	(Skóre se kalkuluje jako průměrné skóre ze všech glomerulů)	
Segmentální glomeruloskleróza	Jakýkoli počet glomerulů postižených segmentální sklerotizací či přítomnost adheze	S0 – nepřítomna S1 – přítomna
Endokapilární hypercelularita	Zvýšený počet buněk v glomerulárním kapilárním lumen způsobující jeho zúžení	E0 – nepřítomna E1 – přítomna
Tubulární atrofie/intersticiální fibróza	% kůry postižené tubulární atrofii nebo intersticiální fibrózou	T0 – 0–25 % T1 – 26–50 % T2 – > 50 %

Tab. 2. Diferenciální diagnostika hematurie u dětí – upraveno podle (8)

Prerenální hematurie	Krvácivé stavy	1. koagulační poruchy (např. hemofilie)
		2. trombocytopenie
		3. polékové (např. vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové, warfarinu)
Renální hematurie	Glomerulární hematurie	1. dědičné nefropatie ■ Alportův syndrom ■ benigní familiární hematurie ■ familiární glomerulonefritidy
		2. získané nefropatie ■ akutní postinfekční glomerulonefritida ■ IgA nefropatie ■ fokálně segmentální glomeruloskleróza ■ membranoproliferativní glomerulonefritida ■ glomerulonefritida při systémových onemocněních (např. SLE)
	Neglomerulární hematurie	■ pyelonefritida, tumory ledvin, nefrolitiáza, cystické onemocnění ledvin
Postrenální hematurie		■ urolitiáza ■ hemoragická cystitida ■ úrazy močových cest

Tab. 3. Vyšetřovací postup u dítěte s hematurií – upraveno podle (8)

Wyšetření		Možná příčina hematurie
Anamnéza	Rodinná	■ vrozená onemocnění (např. Alportův sy)
	Farmakologická	■ poléková (např. po warfarinu)
	Nynější onemocnění	■ IMC, urolitiáza
Fyzikální vyšetření	Hypertenze, otoky	■ nefritický syndrom (akutní GN)
Laboratorní vyšetření Moč	■ vyšetření moči rodičů ■ morfologie erytrocytů ■ kultivace moči ■ proteinurie + kvalitativně ■ kamenotvorné látky (vápník, oxaláty, uráty)	■ familiární hematurie ■ glomerulární X neglomerulární hematurie ■ IMC ■ glomerulonefritidy ■ nefrolitiáza
	Krevní odběry	■ biochemie (urea, kreatinin, kyselina močová) ■ složky komplementu: ↓C3, ↓C4 ■ imunologie – ASLO ■ autoprotilátky (ANA, anti-ds DNA, ENA, ANCA, aGBM)
Zobrazovací vyšetření	■ ultrazvukové vyšetření	■ cysty, nefrolitiáza
Genetické vyšetření		■ dědičné onemocnění ledvin (Alportův syndrom, polycystózy)
Bioptické vyšetření	■ zhodnocení histologického obrazu, imunofluorescence, imunohistochemie, elektronový mikroskop	■ glomerulopatie

U chlapce jsme zahájili došetření hematurie. Diferenciální diagnostika hematurie u dětí je poměrně široká (Tab. 2). V moči jsme verifikovali střední hematurii (při vyšetření průtokovou cytometrií 349 erytrocytů, chemicky krev silně pozitivní (+++) a malou proteinurii – ACR (poměr albumin ku kreatininu) 18 mg/mmol, PCR (poměr celkové bílkoviny ku kreatininu) 44 mg/mmol. Hematurie a malá proteinurie tvořila obraz nefritického syndromu. Při vyšetření jsme postupovali dle doporučení (Tab. 3). Sterilní bakteriurie vyloučila infekci močových cest. Ultrazvukové vyšetření urotraktu ukázalo normální ledviny bez litiázy, cyst či jiných ložiskových změn. V moči byl normální odpad oxalátů, kalcia, urátů, citrátů i magnesia, nebyly zachyceny žádné krystaly, vyloučili jsme krystalurii, nefrolitiázu jako příčinu hematurie. Celková proteinurie za 24 h byla 0,48 g. Dle elektroforézy se jednalo o selektivní proteinurii. Doplnili jsme krevní odběry – krevní obraz, vyšetření koagulačních parametrů, podrobné biochemické vyšetření se zaměřením na renální parametry, parametry kostního metabolismu, funkci štítné žlázy a rozšířené imunologické vyšetření spojené zejména s rozbořem složek komplementu (C3, C4, cirkulující imunokomplexy, IgA, IgM, IgG, ANCA, aDS DNA, ACLA, ENA/ANA, aGBM), všechny zjištěné hodnoty byly v normálním rozmezí. Normální hladina C3 složky komplementu vyloučila akutní postinfekční glomerulonefritidu. Vzhledem k tomu, že proteinurie negativně ovlivňuje funkci ledvin a celkovou prognózu a také proto, že na ABPM (24h monitorování TK) byla zjištěna izolovaná noční systolická hypertenze, zahájili jsme podávání ACE-inhibitoru ramiprilu. Ramipril jsme volili pro jeho nefroprotektivní a antiproteinurický efekt a jeho dávku jsme postupně titrovali do maximální dávky 10 mg/den. Chlapci a jeho rodičům jsme dále doporučili dostatečný pitný režim, omezit sůl ve stravě, redukovat hmotnost, snažit se předcházet infektům a také sanovat chrup. Hematurie perzistovala, proteinurie se snížila, ale nevymizela zcela, ACR kolísal kolem 10 mg/mmol.

V dalším sledování jsme pozorovali akcentaci hematurie i proteinurie krátce před a při akutních respiračních infektech, tedy synfaryngicky, což nás vedlo k podezření na IgA nefropatii. Po 2 letech sledování stoupla

proteinurie při akutní tonzilitidě až do nefrotického rozmezí. Následně bohužel proteinurie 1,5 g/den přetrvávala i po odeznění infektu. Terapie ACE-inhibitorom již byla bez dalšího efektu. Vzhledem k nutnosti zpřesnění diagnózy a eskalaci terapie jsme přistoupili k provedení renální biopsie. V biopsii bylo zastiženo 34 glomerulů, jeden glomerulus byl kompletně sklerotický, tři segmentálně sklerotické a některé glomeruly byly zvětšené při hyperfiltraci. Ve 3 glomerulech byla popsána segmentálně velmi mírně zvýšená mezangiální buněčnost. Při imunofluorescenci převažovala pozitivita IgA a C3 složky komplementu. Histologická diagnóza potvrdila naše podezření, jednalo se o IgA nefropatii dle Oxfordské klasifikace používané k hodnocení biopsických nálezů u IgA nefropatie M0E0S1T0-C0 (M-mezangiální proliferace, E-endokapilární proliferace, S-sklerotizace, T-tubulární změny, C-srpký). Při imunohistochemickém vyšetření se projevila depozita C4d difuzně globálně i segmentálně mezangiálně. Jedná se o známku poruchy komplementu a představuje negativní prognostický faktor. Prognóza pacienta bez léčby nebyla dle kalkulátoru (6) prognózy International Pediatric Prediction Tool at Biopsy příliš příznivá, chlapec měl 17% riziko minimálně 30% poklesu eGFR do 5 let od biopsie, tedy ve věku 21 let. Kalkulátor zohlednil proteinurii, krevní tlak, histologický nález a léčbu v okamžiku biopsie.

Započali jsme léčbu kortikoidy, v úvodu jsme chlapci podali 3 pulzy methylprednisolonu à 500 mg obden, po kterých klesla proteinurie z ACR 68 na 48 mg/mmol, po kortikoidních pulzech jsme pokračovali perorálním prednisonem v úvodní dávce 60 mg denně (1 mg/kg/den, max. dávka 60 mg/den), měli jsme v plánu podávat prednison 2 měsíce v plné dávce a následně během 4 měsíců postupně snižovat dávku a vysadit. Bohužel i po 2 měsících kortikoidní léčby doplněné o léčbu hypertenze (ramipril 10 mg/den, amlodipin 10 mg/den, hydrochlorothiazid 25 mg/den) dosahovala proteinurie nefrotických hodnot (1,34 g/den). Vzhledem k nedostatečnému efektu kortikoidů a také jejich nežádoucím účinkům (zejména zhoršení hypertenze a nárůst hmotnosti až ke 117 kg, při výšce 187 cm, tj. BMI 33,4), jsme zvažovali úpravu terapie. U dospělých pacientů se v léčbě

IgA nefropatie s úspěchem využívají inhibitory sodíkovo-glukózového transportéru 2 (SGLT2 inhibitory), sparsentan (duální antagonist receptoru endotelinu a receptoru angiotenzinu II) a budesonid. SGLT2 inhibitory snižují tlak v glomerulu, a tedy snižují hyperfiltraci, jejíž známky byly popsány v biopsii našeho pacienta. I dle doporučení KDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcome) je možné léčbu adolescentních pacientů řídit jako u dospělých, požádali jsme o schválení podání dapagliflozinu u našeho tehdy již 16letého pacienta. U pediatrických pacientů je dapagliflozin schválen jen u dětí nad 10 let s diabetem mellitem 2. typu (7). Již po asi měsíčním podávání dapagliflozinu v dávce 10 mg/den došlo k výraznému poklesu proteinurie, ACR se pohyboval kolem 15 mg/mmol a renální funkce byly v normě. Chlapec léčbu, která nejspíše bude dlouhodobá, dobře toleruje, nemá aktuálně žádné nežádoucí účinky (např. infekce močových cest, polyurie), pozorujeme jen arteficiální glykosurii bez sklonu k hypoglykemií.

Diskuze a závěr

Dapagliflozin je perorální antidiabetikum ze skupiny inhibitorů SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2). Jeho mechanismem účinku je blokáda SGLT2 transportérů v proximálním tubulu ledvin, čímž snižuje zpětnou resorpci glukózy a zvyšuje její vylučování močí. Je indikován u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (samostatně nebo v kombinaci), s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Mezi jeho hlavní benefity patří snížení glykemie (bez rizika hypoglykemie), redukce tělesné hmotnosti a kardiovaskulární a renoprotektivní účinky. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří genitální a močové infekce, riziko dehydratace a hypotenze, vzácně euglykemická ketoacidóza.

Dapagliflozin příznivě ovlivňuje proteinurii u IgA nefropatie, působí renoprotektivně a snižuje kardiovaskulární riziko, které je u pacientů s CKD zvýšené. Oproti imunosupresivům a kortikoidům má příznivější spektrum nežádoucích účinků.

Předložená kazuistika poukazuje na obtížnou léčbu IgA nefropatie u pediatrického pacienta, u kterého standardní terapie ACE-inhibitory a kortikoidy nevedla k dostatečné

kontrole proteinurie. Úspěšné nasazení dapagliflozinu vedlo k výraznému poklesu proteinurie, stabilizaci renálních funkcí a celkovému zlepšení klinického stavu pacienta.

Tento případ naznačuje, že by dapagliflozin mohl představovat slibnou a účinnou alternativu v léčbě IgA nefropatie i u dospívajících, a to zejména u pacientů, u nichž selhala standardní terapie. Úspěšné použití dapagliflozinu v pediatrické populaci zároveň otevírá diskuzi o možnosti rozšířit jeho použití i na děti s chronickým onemocněním ledvin, a to při pečlivém sledování bezpečnostního profilu.

Ačkoliv jsou k definitivnímu zhodnocení role dapagliflozinu v terapii IgA nefropatie u dětí potřeba rozsáhlejší klinické studie, tento případ naznačuje, že SGLT2 inhibitory mají potenciál zlepšit renální prognózu, oddálit progresi renální insuficience a celkově přispět ke zlepšení kvality života pacientů.

Ačkoliv jsou k definitivnímu zhodnocení role dapagliflozinu v terapii IgA nefropatie u dětí potřeba rozsáhlejší klinické studie, tento případ naznačuje, že SGLT2 inhibitory mají potenciál zlepšit renální prognózu, oddálit progresi renální insuficience a celkově přispět ke zlepšení kvality života pacientů.

LITERATURA

1. Coppo R, Amore A. IgA nephropathy. In: Geary D, Schaefer F, editors. Pediatric Kidney Disease. Springer; 2016. p. 515-527.
2. Maixnerová D. Budesonid s cíleným uvolňováním v terminálním ileu v léčbě IgA nefropatie [Internet]. Lékařství vinyhrady; 2024 [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.lekarvinyhrady.cz/publikace/>.
3. Vondrák K, Skálová S, Šuláková T, et al. Glomerulopatie. In: Janda J, Seeman T, editors. Dětská nefrologie. Grada; 2021. p. 287-335.
4. Ryšavá R. Oxfordská klasifikace – krok ke sjednocení diagnostiky a zlepšení odhadu prognózy IgA nefropatie. Postgrad Nefrol. 2009;7(5):71-72.
5. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the management of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and immunoglobulin A vasculitis (IgAV) [Internet]. KDIGO; 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/08/KDIGO-2024-IgAN-IgAV-Guideline-Public-Review-Draft.pdf>.
6. The international IgA nephropathy (IgAN) prediction tool [Internet]. MDCalc; [cited 2025 Jul 2]. Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/10533/international-iga-nephropathy-prediction-tool>.
7. Gross O, Haffner D, Schaefer F, et al. SGLT2 inhibitors: approved for adults and cats but not for children with CKD. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(6):907-909.
8. Janda J, Dušek J, Seeman T. Vyšetření moči. In: Seeman T, Janda J, editors. Dětská nefrologie. Grada; 2021;41-57.

Výběr vhodného močového spasmolytika u geriatrické pacientky

Lada Feřtová^{1,2}, Barbora Brezinová^{1,2,3}, Jaroslava Červeňová^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie Lochoťín, Fakultní nemocnice Plzeň

²Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

³Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Výběr vhodného léčiva pro geriatrického pacienta je náročný proces, který vyžaduje pečlivé zvážení několika faktorů, jako např. přítomnost dalších léčiv ve farmakologické anamnéze pacienta, změny ve farmakokinetice a farmakodynamice provázející stárnutí organismu, funkční stav pacienta a jeho další komorbidity. Pozornost si zaslouží i samotný lékový režim (včetně lékových forem), kde bychom měli dbát na maximální podporu adherence pacienta k farmakoterapii. V prezentované kazuistice bude diskutován individuální přístup při výběru močového spasmolytika u multimorbidní geriatrické pacientky. Porovnány budou jednotlivé skupiny léčiv, ale i jejich zástupci.

Klíčová slova: geriatrická farmakoterapie, močová inkontinence, močová spasmolytika.

Selection of an appropriate urinary spasmolytic in a geriatric patient

The selection of an appropriate medication for a geriatric patient is a complex process that requires careful consideration of several factors, such as the presence of all medications in the patient's pharmacological history, age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, the patient's functional status, and comorbidities. Special attention should also be given to the medication regimen itself (including dosage forms), ensuring maximum support for patient adherence to pharmacotherapy. This case study discusses an individualized approach to urinary spasmolytic selection in a multimorbid geriatric patient. This article provides comparison of different drug classes, as well as individual molecules.

Key words: geriatric pharmacotherapy, urinary incontinence, urinary spasmolytics.

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř je symptomatický klinický syndrom, který se projevuje urgencí na močení, zvýšenou frekvencí močení a nočním močením. Může být provázen urgentní inkontinencí. To vše se pak děje bez prokazatelné infekce nebo jiné patologie dolních močových cest. Hyperaktivita detruzoru močového měchýře je velmi častým problémem geriatrických pacientů, který však může být v mnoha případech podečňován. Je třeba si uvědomit, že se jedná o stav, který významně ovlivňuje kvalitu života a může vést k dalším komorbiditám, jakými jsou psychické komplikace, kožní onemocnění, zvýšené riziko infekcí močových cest, ale

například i vyšší riziko pádů a následných zlomenin (především v případě noční urgencye – nykturie) (1, 2, 3).

Močová spasmolytika jsou léčiva využívající se při léčbě těchto onemocnění. Při výběru vhodného močového spasmolytika máme k dispozici molekuly, které se liší svým mechanismem účinku, ale i výskytem nežádoucích účinků. Právě výskyt nežádoucích účinků je v této skupině léčiv zásadní a pro terapii mnohdy limitující (1, 4).

Vlastní případ

Kazuistika demonstruje případ 78leté geriatrické pacientky s močovou inkontinencí, která byla hospitalizována na interním oddělení.

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:

This article was supported by project *NETPHARM/ New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences* (Project ID. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607) co-funded by the European Union.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):245-248

<https://doi.org/10.36290/far.2025.064>

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 23. 10. 2025

PharmDr. Lada Feřtová

feroval@fnplzen.cz

Kromě známé močové inkontinence se jednalo o hypertoničku s vertebrogenním algickým syndromem páteře a chronickou žilní insuficiencí. Pacientka byla přijata pro podezření na spondylodiscitidu, kterou nebylo pro rozsáhlé degenerativní změny v oblasti páteře možno verifikovat, ale ani vyvrátit. Pro přítomnost kliniky odpovídající spondylodiscitidě byla zahájena několikátýdenní antibiotická léčba s nutným klidem na lůžku (předhospitalizačně byla pacientka mobilní o chodítku). Další hospitalizační diagnózou pak byl erysipel.

V tabulce 1 je uvedena medikace pacientky před intervencí klinického farmaceuta.

V medikaci pacientky je několik potenciálních lékových problémů (mimo jiné i nezcela jasná indikace pro podávání donepezilu). Pro účely naší kazuistiky se budeme nadále věnovat pouze vybranému potenciálnímu lékovému problému, kterým je přítomné močové spasmolytikum – oxybutynin. Ten byl ordinován praktickým lékařem již několik let. Více informací, jako např. typ inkontinence, se bohužel nepodařilo získat.

Během hospitalizace došlo u pacientky ke zhoršení renálních funkcí. Při magnetické rezonanci, která byla provedena k ověření podezření na spondylodiscitidu, byla jako vedlejší nález zjištěna močová retence. Následně byl pacientce zaveden permanentní močový katétr.

Prvním zjištěným lékovým problémem byla indikace oxybutyninu, který se v dané klinické situaci ukázal jako zbytný. Vzhledem k uvedeným okolnostem bylo rozhodnuto o jeho dočasném vysazení. Současně však bylo nutné zvážit další postup pro případ, že by po ukončení hospitalizace bylo vhodné močové spasmolytikum znovu nasadit.

Mechanismus účinku oxybutyninu spočívá v jeho anticholinergním působení. Řadí se tak mezi urologická anticholinergika, která tvoří jednu ze skupin močových spasmolytik (4, 5).

Urologická anticholinergika

Močově spasmolytický efekt této skupiny léčiv je způsoben bloádou účinku acetylcholinu na receptorech v močovém měchýři. Vedle této bloády však dochází k bloádě účinku acetylcholinu i na dalších recepto-

rech, což může vést k výskytu anticholinergních nežádoucích účinků této skupiny léčiv. Problematicke muskarinových receptorů a potenciálních nežádoucích účinků při jejich bloádě se věnuje tabulka 2 (5).

Z důvodu postupného poklesu počtu cholinergních neuronů a aktivity acetylcholintransferázy v oblasti mozkové kůry a limbického systému, ke kterým dochází s přibývajícím věkem, jsou geriatřičtí pacienti k anticholinergním nežádoucím účinkům obzvláště citliví. Riziko anticholinergních nežádoucích účinků je pak ještě vyšší v případě pacientů s již existující kognitivní poruchou (9, 10).

Stupeň anticholinergní zátěže lze vypočítat pomocí skórovacího nástroje Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB kalkulátor), podle kterého představují urologická anticholinergika nejvyšší stupeň anticholinergní zátěže = 3 (11).

První otázkou, kterou si tak při výběru musíme položit, je míra selektivity jednotlivých zástupců z této skupiny léčiv. Oxybutynin, který byl pacientce ordinován, patří obecně mezi molekuly s nízkou selektivitou – a tím i celou řadou nežádoucích účinků (viz tabulka 2). S ohledem na to, že se jednalo o pacientku, která měla ve své lékové anamnéze vedle oxybutyninu i donepezil (léčivo určené k symptomatické léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy demence), můžeme předpokládat, že se jedná o léčivo

pro pacientku nevhodné. Oxybutynin může u geriatrických pacientů s demencí vyvolat i delirium, při dlouhodobém podávání pak může zhoršovat kognici, přispívat k rychlejší progresi demence a částečně antagonistovat efekt donepezilu (1, 5, 9, 12).

Další léčivo s relativně nízkou selektivitou je propiverin, který se tak, podobně jako oxybutynin, jeví jako léčivo nevhodné. O nízké selektivitě můžeme hovořit i v případě trospia, zde je však s výhodou to, že díky fyzikálně-chemickým vlastnostem (trospium je na rozdíl od ostatních zástupců hydrofilní kvarterní amoniová sůl) nedochází k přestupu trospia přes hematoencefalickou bariéru = k centrálním nežádoucím účinkům způsobených bloádou receptoru M1 v centrální nervové soustavě (CNS) nedochází (13–17).

Za relativně selektivní můžeme naopak považovat solifenacin a darifenacin, jejichž selektivita pro M3 je nejvyšší (5, 18).

Vedle selektivity však musíme vzít v úvahu i další, farmakokinetické vlastnosti. Těmto vlastnostem se více věnuje tabulka 3.

Z tabulky je na první pohled patrné, že darifenacin, který by mohl být v mnoha případech preferován pro svoji selektivitu, může být v ordinaci limitován díky potenciálním lékovým interakcím na cytochromu CYP450, kde vykazuje v této skupině léčiv největší interakční potenciál. Naopak trospium má tento potenciál nejnižší (22, 24).

Tab. 1. Medikace pacientky

Léčivá látka	Léková forma, podání	Dávkování
Meropenem 1 g	infuze, intravenózní	à 24 hodin
Vankomycin „dle TDM“	infuze, intravenózní	„dle TDM“
Telmisartan 40 mg	tableta, perorální	1-0-0
Oxybutynin 5 mg	tableta, perorální	0-0-1
Donepezil 10 mg	tableta, perorální	0-0-1
Fentanyl 50 µg/hodinu	náplast	à 3 dny
Enoxaparin 4 000 IU/0,4 ml	injekce, subkutánní	à 24 hodin

TDM = Therapeutic Drug Monitoring (terapeutické monitorování léčiv)

Tab. 2. Muskarinové receptory (6, 7, 8)

Receptor	Hlavní lokalizace	Možný důsledek bloády
M1	CNS, ganglia autonomního nervového systému, žaludeční parietální buňky	Zhoršení paměti, zmatenost, ospalost, snížená sekrece žaludeční kyseliny
M2	Srdce (sinusový uzel, síň)	Tachykardie, palpitace
M3	Hladká svalovina močového měchýře, trávicího traktu, bronchiální svalovina, žlázy (slinné, potní)	Sucho v ústech, zácpa, retence moči, mydriáza, snížené pocení
M4	CNS (bazální ganglia), autonomní ganglia	Potenciální ovlivnění motorických funkcí, zmatenost
M5	CNS (mezencefalon), cévy (endotel)	Možné kognitivní poruchy, snížený průtok krve v CNS

CNS = centrální nervová soustava

V závislosti na aktuálním stavu ledvin a podávané medikaci bychom se v případě výběru vhodného močového spasmolytika z této skupiny léčiv rozhodovali u naší pacientky mezi trospiem (s nutným přihlednutím na možný výskyt nežádoucích účinků, které však nebudou centrálního charakteru) a darifenacinem. Darifenacin bychom před solifenacinem preferovali z důvodu přítomnosti arteriální hypertenze v anamnéze pacientky – darifenacin je pro kardiaky (zejména pokud mají sklony ke QT prolongaci, ischemickou chorobu srdeční, tachyarytmii, ale i izolovanou hypertenzi) bezpečnější volbou (25).

Dle Bearsových kritérií i STOPP-START kritérií jsou močová anticholinergika označena jako „léčiva potenciálně nevhodná ve stáří“ u pacientů s demencí, kognitivními poruchami, glaukomem s uzavřeným úhlem, anamnézou zácpy nebo při vysokém postmikčním reziduu (tj. > 200 ml). Urologická anticholinergika však nejsou jedinou možností. Další skupinu léčiv, kterou lze zvolit, jsou beta-3 adrenergní agonisté (1, 26).

Beta-3 adrenergní agonisté

Beta-3 adrenergní agonisté představují alternativu k anticholinergikům. Díky stimulaci beta-3 adrenergních receptorů v močovém měchýři dochází k relaxaci hladké svaloviny a sníženému nutkání na močení, a to bez rizik, která přinášejí anticholinergika (27).

Často tak představují vhodnou alternativu zejména u geriatrických pacientů (28).

V České republice je v současné době užíván pouze jeden zástupce z této skupiny léčiv – mirabegron (29).

Jeho největším limitem (vedle rizika překlopení účinku do močové retence, které je společné pro všechna močová spasmolytika) je riziko zvýšení krevního tlaku. Kontraindikován je tak u pacientů s obtížně

Tab. 3. Farmakokinetické vlastnosti močových anticholinergik (19–24)

Léčivo	Metabolismus	Dávkování u renální insuficience	Dávkování u jaterní insuficience
Oxybutynin	CYP3A4	„opatrnost“	„opatrnost“
Propiverin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 30 mg/den	KI u středně těžké a těžké poruchy
Solifenacin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 5 mg/den	Středně těžká porucha = 5 mg/den KI těžká porucha
Darifenacin	CYP2D6, CYP3A4 středně silný inhibitor CYP2D6	„opatrnost“	Středně těžká porucha = 7,5 mg/den KI těžká porucha
Fesoterodin	CYP3A4	GF < 30 ml/min – max. 4 mg/den	Středně těžká porucha = 4 mg/den KI těžká porucha
Trospium	nemetabolizuje se přes CYP	GF = 15–59 ml/min – 15 mg 1x denně KI při GF < 30 ml/min	Středně těžká porucha = bez úpravy KI těžká porucha

CYP = cytochrom, GF = glomerulární filtrace, KI = kontraindikováno

kontrolovanou hypertenzí, což však nebyl případ naší pacientky (30).

Doporučená denní dávka je 50 mg denně. Redukce na 25 mg denně je doporučena v případě renální insuficience s GF < 30 ml/min a v případě středně závažného jaterního poškození. V případě GF < 15 ml/min nebo při závažné poruše jaterní funkce není užívání mirabegronu doporučeno (31).

Mirabegron je metabolizován především v játrech a podléhá několika metabolickým cestám. Primárně je metabolizován enzymy CYP3A4 a CYP2D6, ale na jeho eliminaci se významně podílí i hydrolyza a konjugace (glukuronidace a sulfatace). Právě díky přítomnosti několika cest, kterými může být mirabegron metabolizován, je většina jeho potenciálních lékových interakcí na úrovni metabolismu klinicky nevýznamných. Jsou však i situace, kdy bychom svoji pozornost měli zvýšit. Obezřetní bychom měli být v případě, kdy má pacient poruchu eliminačních orgánů a v lékové anamnéze silný inhibitor CYP3A4 (31, 32).

Pozornost si zaslouží také potenciální lékové interakce mirabegronu, který jako inhibitor CYP2D6 a P-glykoproteinu může ovlivňovat účinek dalších současně podávaných léčiv. Zvláštní opatrnost je na místě u přípravků s úzkým terapeutickým rozmezím, jež jsou

substráty CYP2D6 (např. propafenon) nebo P-glykoproteinu (např. digoxin, dabigatran), protože vlivem mirabegronu může dojít k zvýšení jejich plazmatických koncentrací až do toxických hodnot.

Zvýšené pozornosti je třeba i při současném podávání tramadolu, jehož účinnost závisí na aktivitě CYP2D6. Tramadol je proléčivo, které se prostřednictvím tohoto enzymu metabolizuje na aktivní metabolit O-desmethyltramadol s výrazným analgetickým účinkem. Velmi podobná situace nastává u kodeinu, kdy mirabegron inhibicí CYP2D6 snižuje jeho přeměnu na morfin, a tím i analgetický efekt.

K potenciálnímu zesílení účinku může dojít naopak při současném podání metoprololu, neboť inhibice CYP2D6 zpomaluje jeho metabolismus a vede ke zvýšení plazmatických hladin tohoto betablokátoru (31–34).

Závěr

V případě nutnosti návratu močového spasmolytika do terapie bychom jako optimální volbu pro naši pacientku volili mirabegron v dávce odpovídající stavu eliminačních orgánů. S ohledem na známou anamnézu arteriální hypertenze bychom v případě volby mirabegronu doporučili pečlivý monitoring krevního tlaku.

LITERATURA

1. Topinková E. Farmakoterapie urgentní inkontinence a hyperaktivního měchýře u seniorů. Urol. praxi 2017;18(4): 148-153.
2. Drábková P. Hyperaktivní močový měchýř ve stáří jako ošetřovatelský problém. Urol. praxi. 2021;22(3):155-158.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. NeuroUrol Urodyn. 2002;21(2):167-178.
4. Horčíčka L, Topinková E. Hyperaktivní močový měchýř u starších pacientek: zvláštnosti léčby a lékové interakce.

Vnitřní lékařství 2018;64(11):1085-1090.

5. Tůma J. Porovnání účinnosti a vedlejších účinků anticholinergik v léčbě syndromu hyperaktivního močového měchýře. Urol. praxi. 2021;22(3):115-119.
6. Eglen RM, Choppin A, Watson N. Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends Pharmacol Sci. 2001;22(8):409-414.
7. Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. Crit Rev Neurobiol. 1996;10(1):69-99.
8. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev. 1998;50(2):279-290.
9. Fialová D. Specifické rysy geriatrické farmakoterapie z pohledu farmakokinetických a farmakodynamických změn ve stáří. Remedia 2009.
10. Dengler KL, High RA, Moga DC, et al. Overactive Bladder and Cognitive Impairment: The American Urogynecologic Society and Pelvic Floor Disorders Research Foundation State-of-the-Science Conference Summary Report. Urogynecology (Phila). 2023;29(1S Suppl 1):S1-S19.
11. ABC kalkulátor [online]. Available from: <https://www.acbcalc.com/>.

12. Ressler P, Konrád J, Bártlová P. Delirium u geriatrických nemocných. *Neurol. praxi* 2011;12(5):311-316.
13. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs*. 2004;64(21):2433-2446.
14. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous systém. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(6):636-644.
15. Scarpignato C, Pelosini I. Treatment of overactive bladder: are all antimuscarinics the same? *Drugs*. 2008;68(2):245-264.
16. Stangier J, Schug BS, Stähle H, Roth W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trospium chloride in healthy volunteers after single doses. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):664-673.
17. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(8):423-429.
18. Zinner N. Darifenacin: a muscarinic M3-selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(4):511-523.
19. SmPC Uroxal, www.sukl.cz.
20. SmPC Mictonetten, Mictonorm, www.sukl.cz.
21. SmPC Folinar, www.sukl.cz.
22. SmPC Emselex, www.sukl.cz.
23. SmPC Toviaz, www.sukl.cz.
24. SmPC Spasmed, www.sukl.cz.
25. Topinková E, Fialová D. Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů. *Vnitř Lék*. 2023;69(8):516-524.
26. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M, Rosette J. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label, post-marketing surveillance study. *Drug Saf* 2008;31(6):505-514.
27. Chapple CH, Cardozo L, Nitti V, et al. Mirabegron in overactive bladder: a review off efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30.
28. Wagg A, Nitti V, Kelleher C, et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(4):621-638.
29. Enemchukwu E. Beta 3 agonists: A „much-needed alternative“ for patients with OAB. *Urol. Times Innovation Celebration: Expert Insights: Episode 17*.
30. White W, Siddiqui E, Tat T, et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(11):768-778.
31. Betmiga: Summary of product characteristics (SPC). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf.
32. Lee J, Moy S, Meijer J, et al. Role of cytochrome P450 isoenzymes 3A and 2D6 in the in vivo metabolism of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist. *Clin Drug Investig*. 2013;33(6):429-440.
33. Samer CF, Desmeules JA, Dayer P. Individualizing analgesic prescription Part I: pharmacogenetics of opioid analgesics. *Per Med*. 2006;3(3):239-269.
34. Keating GM. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder. *Drugs*. 2013;73(11):1213-1225.

Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2026
1

HLAVNÍ TÉMA: Alergologie a imunologie

PŮVODNÍ PRÁCE

- Významné postavení gliflozínů v terapii diabetes mellitus 2. typu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Léčiva ze skupiny ARTA a jejich lékové interakce se zaměřením na antikoagulancia
- Mikrobiom a farmakoterapie: od mechanismů k důsledkům
- Postavení glukokortikoidů v endokrinologii
- Interval QT, etiopatogeneze arytmií „torsade de pointes“ a riziková farmakoterapie

KAZUISTIKA

- Intoxikace metadonem u dítěte

...a spoustu dalších zajímavých témat...

▼
VYJDE
V BŘEZNU

 SOLEN
let s vámi

AUTOŘI a RECENZENTI, využijte redakční systém Actavia naplno

Časopis **Klinická farmakologie a farmacie** využívá unikátní redakční systém **Actavia**, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.

AUTOR

www.klinickafarmakologie.cz

1 Vložit článek

Pokud nejste přihlášení na www.klinickafarmakologie.cz, systém vás nejdříve vyzve k přihlášení, případně registraci. Pod přihlašovacími okénky naleznete návod, jak postupovat.



Vložit článek

2 Odeslat článek do redakce

Zadejte název článku a autora, přiložte soubory rukopisu. Poté stiskněte „odeslat redakci“. Bez tohoto kroku redakce o vašem textu neví.



Odeslat redakci

Odeslat...

3 Další práce s vaším článkem

Dále již vše probíhá kompletně v redakčním systému Actavia. O všech změnách jste informováni e-mailem

stav
recenzního
řízení



ver. č. 1

Čeká na
recenzi



novou verzi
článku vložíte
opět do
Actavie



ver. č. 2

Autorská úprava
Termín: 17. 7. 2024



potvrzení
o přijetí
článku
k publikaci



ver. č. 1

Článek přijat

RECENZENT

www.klinickafarmakologie.cz

1 Přijetí/odmítnutí recenze

O recenzi budete požádáni e-mailem. **Přijměte/odmítněte recenzi co nejdříve** kliknutím na odkaz v e-mailu. Při případném odmítnutí umožníte redakci oslovit ihned jiného recenzenta. Při přijetí recenze pak máte zpravidla 3 týdny na její zpracování.

Akceptovat, či odmítnout recenzi můžete «ZDE».

2 Přílohy rukopisu

Jakmile recenzi přijmete, zpřístupní vám systém rukopis včetně všech příloh.

Přiložené zdrojové soubory:

Soubor

Fig_1.jpg

Fig_2.jpg

3 Odeslání recenze do redakce

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat, neuložené pasáže nebudete mít k dispozici. Hotovou recenzi je třeba „odeslat redakci“ – před odesláním o ní redakce neví.



Vaše recenze vypadá, že je kompletní, jak to bude možné, odešlete ji do redakce...

Odeslat hotovou recenzi do redakce...

NEVÍTE SI RADY?

KONTAKTUJTE: Mgr. Hana Ševčíková
sevcikova@solen.cz, + 420 778 976 986



SOLEN MEDICAL EDUCATION

