

# Klinická farmakologie a farmacie

2026

1

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 40 | 2026

## PŮVODNÍ PRÁCE

Významné postavenie gliflozínov v terapii diabetes mellitus 2. typu

## HLAVNÍ TÉMA – ALERGOLOGIE A IMUNOLOGIE

Alergická rýma z pohledu alergologa

Alergenová imunoterapie inhalačních alergií

Biologická léčba astmatu na konci první čtvrtiny 21. století

Injekční a neinjekční adrenalinové aplikátory – jejich užití v praxi

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Léčiva ze skupiny ARTA a jejich interakce s perorálními antikoagulancii

Interval QT, etiopatogeneze arytmie „torsade de pointes“ a riziková farmakoterapie

Mikrobiom a farmakoterapie: od mechanismů k důsledkům

Cílená léčba psoriatické artritidy

## KAZUISTIKY

Intoxikace methadonem u dítěte

# OVĚŘENÉ NUTRIČNÍ ŘEŠENÍ PRO CITLIVÁ BŘÍŠKA

S EFEKTEM UŽ OD 1. DNE<sup>1,2\*</sup>

ÚLEVA  
OD ZÁCPY  
A KOLIKY<sup>1\*</sup>



- β-palmitát
- Částečně hydrolyzovaná syrovátková bílkovina
- Prebiotická směs scGOS/lcFOS (9:1)

SNÍŽENÍ  
EPIZOD  
REGURGITACE<sup>2\*</sup>



- Karubin
- Prebiotická směs scGOS/lcFOS (9:1)
- Postbiotika získaná fermentačním procesem Lactofidus™

## ÚVODNÍ SLOVO

- 4 Irena Krčmová  
**Slovo editora**

## PŮVODNÍ PRÁCE

- 5 Mária Kolesárová, Michaela Bučková, Dana Marcinčáková, Zuzana Mačeková, Peter Takáč  
**Významné postavenie gliflozínov v terapii diabetes mellitus 2. typu**

## HLAVNÍ TÉMA – ALERGOLOGIE A IMUNOLOGIE

- 13 Ester Seberová  
**Alergická rýma z pohledu alergologa**
- 19 Jiří Nevrlka  
**Alergenová imunoterapie inhalačních alergií**
- 25 Jakub Novosad, Irena Krčmová  
**Biologická léčba astmatu na konci první čtvrtiny 21. století**
- 34 Irena Krčmová, Jakub Novosad  
**Injekční a neinjekční adrenalinové aplikátory – jejich užití v praxi**

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 41 Kryštof Dobečka, Anna Králová  
**Léčiva ze skupiny ARTA a jejich interakce s perorálními antikoagulancii**
- 47 Přemysl Mladěnka, Josef Kautzner  
**Interval QT, etiopatogeneze arytmiie „torsade de pointes“ a riziková farmakoterapie**
- 56 Lenka Jourová, Eva Anzenbacherová, Pavel Anzenbacher  
**Mikrobiom a farmakoterapie: od mechanismů k důsledkům**
- 61 Leona Procházková  
**Cílená léčba psoriatické artritidy**

## KAZUISTIKY

- 67 Alice Nogolová, Markéta Ručková, Petra Matalová  
**Intoxikace methadonem u dítěte**

## KOMENTÁŘE

- 70 Martin Róbert Grác, Pavel Suk, Jitka Rychlíčková  
**Komentář k článku: Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?**

# Slovo editora

Milé kolegyně a kolegové,  
v tomto čísle se zaměřujeme na klíčová témata, se kterými se setkáváme při každodenní péči o pacienty s alergickými a astmatickými onemocněními. Články na sebe záměrně navazují: od zdánlivě „banální“ alergické rýmy, přes kauzální alergenovou imunoterapii, cílenou biologickou léčbu těžkého astmatu až po život ohrožující anafylaxi a použití adrenalinových autoaplikátorů.

Úvodní článek se věnuje alergické rýmě, jednomu z nejčastějších důvodů, proč pacienti vyhledávají zdravotnickou péči. Připomíná, že nejde jen o „lehké“ alergické příznaky, ale onemocnění s významným dopadem na kvalitu života, spánek, pracovní výkon či školní prospěch a často v těsné souvislosti s astmatem. Text se zaměřuje na racionální využití dostupné léčby, optimalizaci farmakoterapie i na praktické aspekty edukace pacientů.

Na alergickou rýmu organicky navazuje článek o alergenové imunoterapii – jedině

skutečně kauzální léčbě alergických onemocnění. Jejím cílem není pouze tlumit příznaky, ale měnit přirozený průběh onemocnění a snižovat jeho dlouhodobé dopady. Autor vysvětluje principy imunoterapie, indikační kritéria, volbu vhodného přípravku a různé formy podávání, stejně jako význam spolupráce pacienta a důsledného dlouhodobého sledování. Zvláštní pozornost je věnována adhezenci, která zásadně ovlivňuje úspěch několikaleté léčby.

Třetí text se přesouvá k těžším formám onemocnění – k biologické léčbě astmatu. Biologika významně mění prognózu pacientů s těžkým, obtížně kontrolovatelným astmatem. Článek přehledně shrnuje mechanismy účinku jednotlivých léčiv, indikační kritéria, parametry sledování účinnosti a bezpečnosti i praktické aspekty jejich používání v klinické praxi. Poskytuje tak orientaci v rychle se rozvíjející oblasti cílené léčby a jejím místě v současných doporučeních.

Závěrečný článek je věnován anafylaxi a autoaplikátorům adrenalinu – tedy problematice zcela zásadní v rámci akutní alergologické péče. Správná a včasná aplikace adrenalinu může zachránit život, přesto se v praxi stále setkáváme s jeho poddáváním, pozdním použitím či nejistotou pacientů i zdravotníků. Autoři přibližují podstatu anafylaxe a zároveň zdůrazňují potřebu jasných postupů, dostupnosti vhodných adrenalinových autoaplikátorů a systematické edukace pacientů, včetně nácviku správné techniky použití.

Věřím, že toto číslo pro vás bude užitečné při každodenním kontaktu s alergickými a astmatickými pacienty.

Přeji vám příjemné a podnětné čtení.

*MUDr. Irena Krčmová, CSc.*

*Ústav klinické imunologie a alergologie,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové,*

*Univerzita Karlova v Praze  
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové*

## » KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 40, 2026, ČÍSLO 1

## 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 Vitovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

**Vydavatel:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 77900 Olomouc, IČ 25553933

**Adresa redakce:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 77900 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

**Čitační zkratka:**

**Klin. farmakol. farm.**

**Registrace MK ČR pod číslem E 7223**

**ISSN 1803-5353 (online)**

**Časopis je indexován v:**

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa.  
Články prochází dvojí recenzí.

Vydavatel nenes 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.



# Významné postavenie gliflozínov v terapii diabetes mellitus 2. typu

Mária Kolesárová<sup>1</sup>, Michaela Bučková<sup>1</sup>, Dana Marcinčáková<sup>1</sup>, Zuzana Mačeková<sup>2</sup>, Peter Takáč<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

<sup>2</sup>Katedra lekárstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) predstavuje chronický progredujúci syndróm vedúci k poškodeniu väčšiny tkanív organizmu. Cieľom retrospektívnej štúdie bolo analyzovať výsledný efekt kombinovanej farmakoterapie DM2 po pridaní gliflozínov do farmakoterapie. Súbor tvorilo 30 pacientov s kombinovanou farmakoterapiou DM2 s priemerným vekom  $65 \pm 8,71$  rokov. Sledovanými parametrami boli glykémia, glykovaný hemoglobín (HbA1c), index telesnej hmotnosti (BMI), krvný tlak (TK), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a triacylglyceridy (TAG). Zaradení pacienti mali ako súčasť kombinovanej farmakoterapie indikované inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), empagliflozín, dapagliflozín, kanagliflozín, ktoré užívali minimálne 24 mesiacov. Efekt antidiabetickej terapie v kombinácii s SGLT2i bol posudzovaný prostredníctvom sledovaných parametrov, ktoré boli zaznamenávané u každého pacienta pred nasadením SGLT2i a po indikovaní SGLT2i v nasledujúcich dvoch rokoch v šesťmesačných intervaloch. Získané dáta boli štatisticky vyhodnotené jednocestným ANOVA testom, bol použitý Dunnettov porovnávaci test (GraphPad Prism 8.0.1). Hodnoty  $p < 0,05$  boli považované za štatisticky významné. Naše výsledky preukázali signifikantné zníženie glykémie po 24 mesiacoch po pridaní gliflozínov k antidiabetickej terapii ( $8,9 \pm 2,2$  mmol/l vs.  $6,8 \pm 1,5$  mmol/l;  $p < 0,001$ ). Signifikantný klesajúci trend priemerných hodnôt HbA1c bol zaznamenaný už po šiestich mesiacoch terapie SGLT2i, najvýraznejší pokles bol evidovaný po 24 mesiacoch ( $68,3 \pm 18,1$  mmol/mol vs.  $50,3 \pm 7,8$  mmol/mol;  $p < 0,0001$ ). Naše výsledky preukázali významný aditívny benefit gliflozínov na hodnotu glykémie a HbA1c po ich pridaní k antidiabetickej terapii.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu, farmakoterapia, gliflozíny, glykémia, glykovaný hemoglobín.

## The significant role of gliflozins in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a chronic progressive syndrome leading to damage to most tissues in the body. The aim of this retrospective study was to analyze the resulting effect of combined pharmacotherapy of DM2 after adding gliflozins to pharmacotherapy. The study included 30 patients with combined pharmacotherapy for DM2, with an average age of  $65 \pm 8.71$  years. The parameters monitored were blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), blood pressure (BP), LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triacylglycerides (TAG). Patients enrolled in the study were indicated for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), empagliflozin, dapagliflozin, and canagliflozin, as part of combined pharmacotherapy, which they had been taking for at least 24 months. The effect of antidiabetic therapy in combination with SGLT2i was monitored using the monitored parameters, which were recorded for each patient before the initiation of SGLT2i and after the indication

### 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 18<sup>th</sup> 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. 2026;40(1):5-12

<https://doi.org/10.36290/far.2025.072>

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 12. 2025

PharmDr. Zuzana Mačeková, PhD.

[zuzana.macekova@uvlf.sk](mailto:zuzana.macekova@uvlf.sk)

of SGLT2i in the following two years, at 6-month intervals. The data obtained were statistically evaluated using a one-way ANOVA test, and Dunnett's comparative test was used (GraphPad Prism 8.0.1). Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Our results showed a significant reduction in blood glucose levels 24 months after adding gliflozins to antidiabetic therapy ( $8.9 \pm 2.2$  mmol/l vs.  $6.8 \pm 1.5$  mmol/l;  $p < 0.001$ ). A significant downward trend in mean HbA1c values was observed after only 6 months of SGLT2i therapy, with the most pronounced decrease recorded after 24 months ( $68.3 \pm 18.1$  mmol/mol vs.  $50.3 \pm 7.8$  mmol/mol;  $p < 0.0001$ ). Our results demonstrated a significant additive benefit of gliflozins on glycemic control and HbA1c levels after their addition to antidiabetic therapy.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, gliflozins, glycemia, glycated hemoglobin.

## Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je syndróm narušenej látkovej premeny sacharidov, tukov a bielkovín, ktorý je spôsobovaný oktetom prelínajúcich sa patogenetických mechanizmov (1). Tento typ diabetu sa prejavuje približne v 90 % prípadov ochorenia diabetes mellitus (DM). Diabetes mellitus 2. typu je definovaný porušenou sekréciou inzulínu v kombinácii s jeho pôsobením na cieľové tkanivá, teda s inzulínovou rezistenciou (IR), pričom podiel týchto dvoch faktorov môže byť odlišný. K poruchám dochádza nielen na základe genetických, ale aj vonkajších faktorov (2). Incidencia a prevalencia tohto syndrómu celosvetovo neustále narastá. Podľa údajov Medzinárodnej federácie diabetu bolo v roku 2021 v Európe evidovaných 61 miliónov diabetikov a predpokladá sa, že do roku 2045 ich počet dosiahne 69 miliónov, preto sa DM2 právom označuje ako globálna epidémia tretieho tisícročia (3). Vychádzajúc z údajov zverejnených Národným centrom zdravotníckych informácií (NCZI) v Bratislave (2023 – Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2022), počet dispenzarizovaných diabetikov DM (spolu) vzrástol v rokoch 2009 – 2022 z počtu 337 187 na 349 595, z toho počet pacientov s DM2 predstavoval nárast z 303 365 na 319 049 osôb. Pri prepočte na 100 000 obyvateľov malo v roku 2009 diagnózu DM2 5 590,2 a v roku 2022 až 5 877 obyvateľov. Trend počtu chorých je dlhodobostúpajúci (4).

DM2 nebýva až u tretiny pacientov diagnostikovaný alebo je až u tretiny pacientov diagnostikovaný oneskorene. V čase, keď je syndróm už plne rozvinutý, sú prítomné komplikácie zhoršujúce celkovú prognózu diabetu, ktorým by sa dalo predísť včasnou liečbou (5). Častou komorbiditou DM2 je artériová hypertenzia, dyslipidémia, dysfunkcia endo-

telu, zmeny cievnej reaktivity, zvýšená proagregačná a prokoagulačná aktivita a hyperurikémia, ktoré prispievajú k procesu aterosklerozy a k vzniku aterosklerózu podmienených kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). Okrem toho, DM2 zohráva úlohu v poškodení obličiek s rozvojom chronickej choroby obličiek (CKD) a prispieva aj k vzniku nealkoholovej tukovej choroby pečene (6). Mnohé štúdie poukazujú na skutočnosť, že DM2 je spojený so zvýšeným rizikom kognitívnej dysfunkcie, ktorá často postihuje viacero kognitívnych domén (7, 8, 9). Aj keď je potrebný ďalší výskum možných mechanizmov vplyvu DM2 v kognitívnej dysfunkcii diabetikov, dostupné údaje naznačujú, že príčina kognitívnej dysfunkcie u pacientov s diabetom by mohla spočívať v kombinácii vaskulárneho a neurodegeneratívneho poškodenia (10). Z toho vyplýva, že prísna kontrola hodnôt glykémie u pacientov s DM2 predstavuje dôležitý modifikovateľný rizikový faktor pre zníženie populačnej záťaže demenciou (11, 12).

Úspešná terapia DM2 vyžaduje individualizovaný prístup a zvyčajne kombinovanú a komplexnú terapiu s využitím nefarmakologickej liečby, ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach (6). Medzi jednotlivými skupinami antidiabetík existujú rozdiely nielen v efektívnosti a bezpečnosti kontroly hodnôt glykémie, ale hlavne v priaznivom účinku vs. riziku kardiovaskulárnej a renálnej morbidity a mortality (13).

Medzi základné aspekty starostlivosti o diabetes patrí podpora zdravého životného štýlu prostredníctvom zdravého stravovania, fyzickej aktivity a psychologickéj intervencie, ako aj poradenstvo v oblasti regulácie hmotnosti a zneužívania tabaku/návykových látok podľa potreby. Stúpajúci počet intervencií na zníženie koncentrácie glukózy od behaviorálnych až po farmakologické možnosti

a narastajúce množstvo informácií o ich výhodách a rizikách poskytuje viac možností pre pacientov s diabetom a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale komplikuje rozhodovanie. Preukázané prínosy pre vysokorizikových jedincov s ASKVO, srdcovým zlyhávaním (SZ) alebo CKD, ktoré poskytujú agonisty receptora glucacone-like peptide (GLP-1 RA) a inhibítory sodíkovno-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i), predstavujú významný pokrok v liečbe zameranej na zníženie progresie a záťaže diabetu a jeho komplikácií. Prínosy sú do značnej miery nezávislé od ich účinkov na zníženie koncentrácie glukózy. Cieľom terapie gliflozínmi bola pôvodne optimalizácia glykémie, v súčasnosti sú však indikované aj na prevenciu poškodenia orgánov (14). Dosiahnutie odporúčaných cieľových hodnôt glykémie vedie k podstatnému a trvalému zníženiu nástupu a progresie mikrovaskulárnych komplikácií (15, 16). Z tohto dôvodu je včasná intervencia nevyhnutná (17). Najvýznamnejší pokles rizika spočíva v redukcii vysokých hodnôt glykémie (18, 19). Vplyv kontroly glukózy na makrovaskulárne komplikácie je menej istý, ale je podporený viacerými metaanalýzami a epidemiologickými štúdiami (7, 8, 14). Aj keď výhody intenzívnej kontroly glukózy sa prejavujú oneskorene, poškodenia môžu byť okamžité, preto pacienti s dlhšou očakávanou dĺžkou života majú z včasnej intenzívnej liečby glykémie väčší úžitok (14).

Podľa odporúčaní Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) a Americkej diabetologickej asociácie (ADA) z roku 2022 a ADA z roku 2026 sa za liek prvej voľby síce považuje metformín, ale jeho pozícia už nie je taká vyhranená a stále viac sa akceptujú aj iné postupy (14, 20). Metformín sa tradične odporúča ako liek prvej voľby u pacientov s DM2 pre svoju relatívnu vysokú účinnosť na úpravu glykovaného hemoglobínu (HbA1c), minimálne

riziko hypoglykémie, hmotnostnú neutralitu s potenciálom mierneho úbytku hmotnosti, dobrý bezpečnostný profil, dlhodobé klinické skúsenosti a nízku cenu vrátane potenciálu makrovaskulárneho prínosu (6).

Pri preskripcii antidiabetík u diabetikov 2. typu sa zdôrazňuje efektívnosť kontroly glykémie pri nízkom riziku hypoglykémie, s priaznivým účinkom na telesnú hmotnosť, ktorú najviac spĺňajú GLP1-RA, najmä semaglutid a dulaglutid, GIP/GLP1-RA (tirzepatid) a inhibítory SGLT2, tzv. gliflozíny. Výhodou týchto nových antidiabetík je, že znižujú krvný tlak a prejavujú priaznivý efekt na krvné lipidy a chronický subklinický zápal. GLP1-RA a SGLT2i predstavujú farmaká s plnohodnotne dokázaným individuálne špecifickým kardioprotektívnym a nefroprotektívnym efektom (6).

Inhibítory SGLT-2 boli prvýkrát uvedené na americký trh v roku 2013 ako nová trieda liekov na liečbu DM2 (21). V Európe sú dostupné štyri perorálne inhibítory SGLT2. Európska agentúra pre lieky (EMA) a Federálny úrad pre liečivá (FDA) schválili kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín a ertugliflozín (22). Inhibítory SGLT2 inhibujú reabsorpciu glukózy v obličkách, čo vedie k výraznej glykozúrii. Väčšina gliflozínov je o mnoho selektívnejšia, a to o 200 – 2500-krát pre SGLT2, ktorý sa nachádza v proximálnych tubuloch obličiek, než pre SGLT1, ktorý sa vyskytuje v obličkách a črevách (23, 24, 25). Pri terapeutických dávkach sa močom vylúči približne 60 – 100 g glukózy, čím sa glukóza priamo odstraňuje zo systémového obehu a znižuje sa koncentrácia glukózy v krvi. Tento jednoduchý spôsob účinku zvyšuje vylučovanie glukózy močom a osmotická diuréza je spojená s viacerými a komplexnými sekundárnymi účinkami. V odporúčanej hierarchii zastávajú gliflozíny spolu s GLP1-RA prvú pozíciu výberu k metformínu a sú tiež alternatívou iniciálnej liečby pri intolerancii, resp. kontraindikácii metformínu. Inhibítory SGLT2 sú preferovanou a odporúčanou liečbou, a to nezávisle od hodnoty HbA1c na akomkoľvek stupni liečby u pacientov so SZ, prítomným kardiovaskulárnym (KV) ochorením s dominanciou rozvoja SZ alebo s rizikom opakovanej aterosklerotickej KV príhody a CKD. Dôvodom ich preskripcie je redukcia kardiovaskulárnej aj celkovej mortality, zníženie počtu hospitalizácií pre SZ a opakovaných

KV príhod a redukcia novej alebo progresie existujúcej CKD (6). Cieľom našej štúdie bolo preukázať pozitívny vplyv gliflozínov v kombinovanej farmakoterapii DM2 v klinickej praxi.

## Metodika práce

Údaje boli získané zo zdravotnej dokumentácie pacientov s DM2 dispenzarizovaných v diabetologickej ambulancii na Slovensku. Pri zbere dát boli dodržané pravidlá ochrany osobných údajov. Z celkového súboru dispenzarizovaných diabetikov 2. typu boli do štúdie zaradení 30 pacienti (počas rokov 2022 – 2024), ktorí v rámci komplexnej antidiabetickej terapie užívali aj gliflozíny počas najmenej 24 mesiacov. Zo získaných údajov sa vyhodnocovalo pohlavie, vek, typy diagnóz DM2, komorbidity. Zvlášť sa posudzovala farmakoterapia DM2, pri ktorej bola analyzovaná farmakoterapia DM2 pred použitím gliflozínov a po 24 mesiacoch od užívania gliflozínov. V súbore 30 pacientov boli indikované tri typy gliflozínov. Desať pacientov užívalo okrem inej antidiabetickej liečby počas 24 mesiacov 10 mg empagliflozínu, ďalších desať pacientov užívalo 10 mg dapagliflozínu a posledná skupina desiatich pacientov užívala 100 mg kanagliflozínu. Všetky typy gliflozínov sa užívali v dávke jedenkrát denne. Účinnosť antidiabetickej terapie, ku ktorej boli pridané gliflozíny, bola monitorovaná a následne vyhodnotená prostredníctvom sledovania dosahovaných hodnôt indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI), krvného tlaku (KT) a laboratórných markerov (glykémia, glykovaný hemoglobín – HbA1c, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a triacylglyceridy – TAG) u pacientov s DM2 počas kontrolných návštev u diabetológa pred pridaním gliflozínov do

liečby a po ich pridaní do terapie DM2, a to každých 6 mesiacov (6, 12, 18, 24 mesiacov) v priebehu dvoch rokov. Hodnoty jednotlivých parametrov boli štatisticky vyhodnotené jednocestným ANOVA testom, bol použitý Dunnettov porovnávací test (GraphPad Prism 8.0.1). Hodnoty  $p < 0,05$  boli považované za štatisticky významné ( $n = 30$ ).

## Výsledky práce

### Charakteristika pacientov

Súbor pacientov tvorilo 60 % (18) mužov a 40 % (12) žien. Priemerný vek pacientov bol  $65 \pm 8,71$  roka. Podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10) bol u pacientov najčastejšie diagnostikovaný E11.20 Diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, kompenzovaný (46 %). K najčastejším komorbidity u diabetikov 2. typu patrili: E78. – Porucha metabolizmu lipoproteínov (100 %), I10. – Primárna artériová hypertenzia (97 %) a E79. – Poruchy metabolizmu purínu a pyrimidínu (43 %), ku ktorým patrí aj diagnóza E79.0 – Hyperurikémia bez znakov zápalovej artritídy alebo tofovej dny, ktorá sa vyskytla u 27 % pacientov s DM2 (Tab. 1).

### Analýza farmakoterapie diabetes mellitus 2. typu

V čase pred pridaním gliflozínu malo 93 % pacientov s DM2 predpísanú kombinovanú antidiabetickú terapiu najčastejšie v zložení metformín + deriváty sulfonylurey + inhibítory DPP-4 (27 %) alebo metformín a inhibítory DPP-4 (23 %). U pacientov s DM2 boli v priebehu 24 mesiacov v kombinovanej antidiabetickej terapii inhibítory DPP-4 nahradené gliflozínmi. Po 24 mesiacoch bola u diabetikov

Tab. 1. Charakteristika pacientov,  $n = 30$

Vek pacientov	Typy diabetes mellitus 2. typu podľa MKCH-10	Komorbidity pacientov podľa MKCH-10
< 40 rokov (3 %)	E11.20 (46 %)	E78. – Porucha metabolizmu lipoproteínov (100 %)
41 – 50 rokov (3 %)	E11.21 (10 %)	I10. – Primárna artériová hypertenzia (97 %)
51 – 60 rokov (20 %)	E11.50 (25 %)	E79. – Poruchy metabolizmu purínu a pyrimidínu (43 %)
61 – 70 rokov (40 %)	E11.73 (7 %)	E00 – E07 Choroby štítnej žľazy (33 %)
71 – 80 rokov (34 %)	E11.75 (7 %)	I25. – Chronická ischemická choroba srdca (27 %)
	E11.90 (7 %)	I73. – Iné choroby periférnych ciev (23 %)
		N40. – Hyperplázia prostaty (23 %)

E11.20 – diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, kompenzovaný, E11.21 – diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými komplikáciami, dekompenzovaný, E11.50 – diabetes mellitus 2. typu: s periférnymi cievnymi komplikáciami, kompenzovaný, E11.73 – diabetes mellitus 2. typu: s inými mnohopočetnými komplikáciami, dekompenzovaný, E11.75 – diabetes mellitus 2. typu: s mnohopočetnými komplikáciami, so syndrómom diabetickej nohy, dekompenzovaný, E11.90 – diabetes mellitus 2. typu: bez komplikácií, kompenzovaný

2. typu najčastejšie predpisovaná dvojkom-  
binácia metformínu s SGLT2i (27 %) alebo troj-  
kombinácia metformínu s SGLT2i a GLP1-RA  
(17 %) (Tab. 2).

### Vplyv gliflozínov na glykémiu a HbA1c u pacientov s DM2

Po pridaní gliflozínov do kombinovanej  
antidiabetickej farmakoterapie sa koncentrá-  
cia glykémie signifikantne znížila po 24 mesia-  
coch ( $8,9 \pm 2,2$  mmol/l vs.  $6,8 \pm 1,5$  mmol/l;  
 $p < 0,001$ ). Pozitívny efekt gliflozínov bol za-  
znamenaný aj vo výraznom znížení HbA1c  
počas 24 mesiacov terapie. V porovnaní s prie-  
mernou hodnotou HbA1c pred terapiou gli-  
flozínmi bolo zaznamenané signifikantné zní-  
ženie priemernej hodnoty HbA1c po šiestich  
mesiacoch ( $68,3 \pm 18,1$  mmol/mol vs.  $63,1 \pm$   
 $16,3$  mmol/mol;  $p < 0,01$ ), po 12 mesiacoch  
( $68,3 \pm 18,1$  mmol/mol vs.  $59,9 \pm 13,6$  mmol/mol;  
 $p < 0,01$ ), po 18 mesiacoch ( $68,3 \pm 18,1$  mmol/mol  
vs.  $54,8 \pm 8,9$  mmol/mol;  $p < 0,001$ ) a 24 mesia-  
coch ( $68,3 \pm 18,1$  mmol/mol vs.  $50,3 \pm 7,8$  mmol/  
mol;  $p < 0,0001$ ) (Obr. 1).

### Vplyv gliflozínov na BMI a krvný tlak u pacientov s DM2

Po pridaní gliflozínov do farmakoterapie  
DM2 došlo k nesignifikantnému zníženiu  
BMI počas 24 mesiacov. Klesajúci trend bol  
zaznamenaný aj v prípade krvného tlaku pa-  
cientov. K signifikantnému zníženiu priemer-  
ných hodnôt diastolického tlaku došlo už po  
12 mesiacoch po pridaní gliflozínov k terapii  
DM2 ( $89,6 \pm 9,6$  mmHg vs.  $83,1 \pm 7,5$  mmHg;  
 $p < 0,05$ ) (Obr. 2).

### Vplyv gliflozínov na lipidy u pacientov s DM2

V priebehu 24 mesiacov počas terapie  
gliflozínmi bol zaznamenaný mierny nesig-  
nifikantný klesajúci trend priemerných hodnôt  
LDL-cholesterolu a TAG. Priemerné hodnoty  
HDL-cholesterolu neboli výrazne zmenené  
(Obr. 3).

### Diskusia

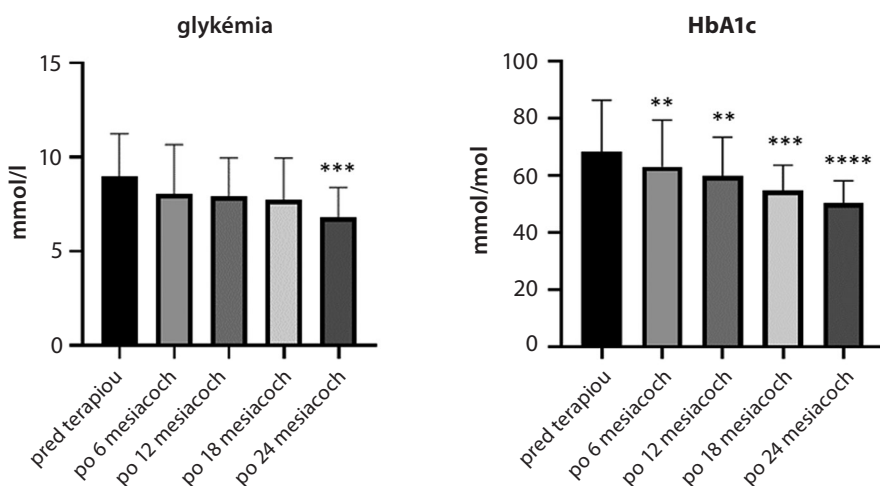
Cieľom našej štúdie bolo preukázať po-  
zitívny efekt a prínos inhibítorov SGLT2 v terapii  
DM2. Slovenská republika patrí medzi krajiny  
s vysokou prevalenciou DM. Priemerný vek  
v súbore 30 pacientov bol  $65 \pm 8,71$  rokov

**Tab. 2.** Zastúpenie antidiabetickej farmakoterapie u pacientov s DM2 pred/po pridaní gliflozínov s od-  
stupom 24 mesiacov,  $n = 30$

Farmakoterapia			
pred pridaním gliflozínu		s gliflozínom	
metformín + deriváty SU + inhibítory DPP-4	27 %	metformín + SGLT2i	27 %
metformín + inhibítory DPP-4	23 %	metformín + SGLT2i + GLP1-RA	17 %
metformín + inhibítory DPP-4 + GLP1-RA + inzulín	10 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i + GLP1-RA	13 %
metformín	7 %	metformín + SGLT2i + GLP1-RA + inzulín	13 %
metformín + deriváty SU	7 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i	10 %
metformín + deriváty SU + inhibítory DPP-4 + GLP1-RA + inzulín	7 %	deriváty SU + SGLT2i	7 %
metformín + inzulín	3 %	metformín + SGLT2i + inzulín	3 %
metformín + GLP1-RA	3 %	metformín + deriváty SU + SGLT2i + inzulín	3 %
metformín + GLP1-RA + inzulín	3 %	SGLT2i + GLP1-RA	3 %
deriváty SU + inhibítory DPP-4	3 %	deriváty SU + SGLT2i + GLP1-RA	3 %

deriváty SU – deriváty sulfonylurey, SGLT2i – inhibítory sodíko-glukózového kotransportéra 2, DPP-4 – dipepti-  
dylpeptidáza -4, GLP1-RA – agonisty receptora pre glukacone-like peptide

**Obr. 1.** Vyhodnotenie glykémie a HbA1c pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflo-  
zínmi,  $n = 30$

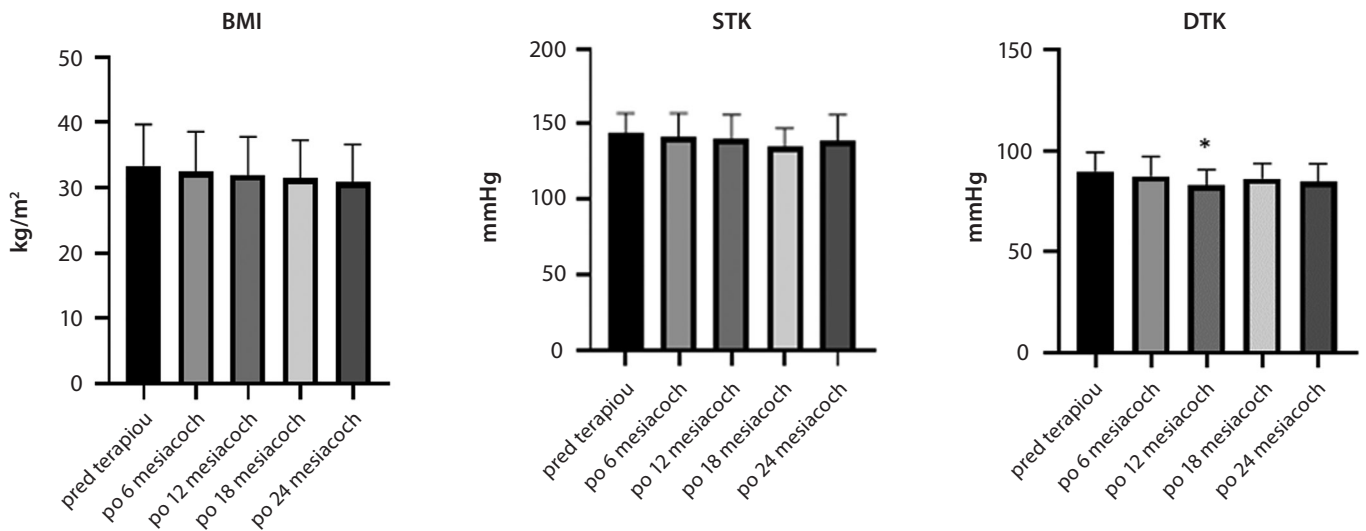


štatistická významnosť \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*\*\* $p < 0,0001$ , HbA1c – glykovaný hemoglobín

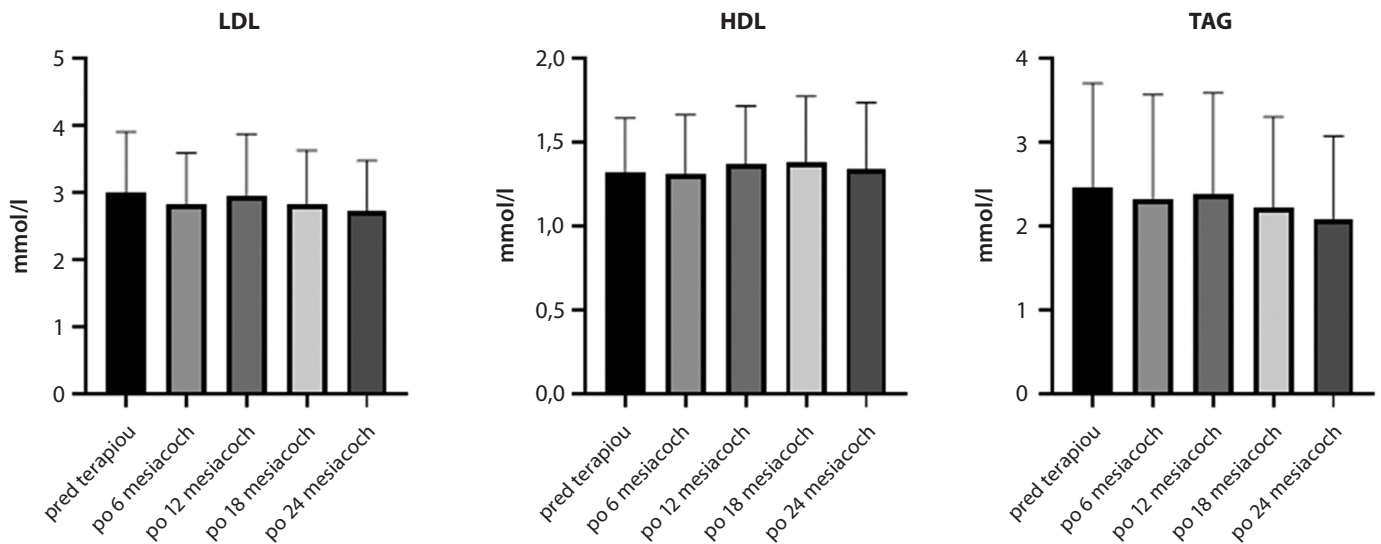
a najčastejšie sa u nich vyskytovala diagnóza  
*E11.20 Diabetes mellitus 2. typu: s obličkovými  
komplikáciami, kompenzovaný*. Zo štatistic-  
kých výstupov pre diabetológiu NCZI 2023  
na Slovensku vyplýva, že z celkového počtu  
306 728 dispenzarizovaných pacientov s DM2  
v roku 2023 bolo 84,1 % osôb vo veku 50 a viac  
rokov, čo svedčí o výskyte tohto syndrómu  
najmä u osôb vo vyššom veku (26). Z vyhod-  
notených výsledkov zo súboru 30 pacientov  
vyplýva, že pacienti mali popri DM2 najčastej-  
šie diagnostikovanú aj artériovú hypertenziu  
a dyslipidémiu. Tieto výsledky potvrdzujú aj  
iné štúdie, ktoré uvádzajú, že DM2 má často  
pridruženú hypertenziu, vysoké koncentrácie  
LDL-cholesterolu v sére, nízke koncentrácie  
HDL-cholesterolu v sére, ktoré podobne ako  
samotný DM2 zvyšujú kardiovaskulárne rizi-  
ko. Tento súbor klinických stavov sa označuje

ako metabolický syndróm. Hyperinzulinémia,  
ktorá sa vyskytuje ako reakcia na inzulínovú  
rezistenciu, môže zohrávať dôležitú úlohu pri  
vzniku týchto abnormalít. Štúdie u dospelých  
naznačujú, že DM2 je spôsobený komplexnou  
interakciou environmentálnych a genetických  
faktorov u vnímavých jedincov (4). Približne  
tretina diabetikov v našom súbore mala dia-  
gnostikovanú aj hyperurikémiu, ktorá mô-  
že prispieť k procesu aterogenézy v cievach  
a vzniku ASKVO (6).

V terapii DM2 je potrebná individualizácia  
a zvyčajne kombinovaná a komplexná liečba  
s využitím nefarmakologických intervencií,  
ako aj farmák s účinkom na rôznych úrovniach  
pôsobenia (4). O individualizovanom terapeu-  
tickom prístupe svedčí zároveň rôznorodosť  
kombinovanej antidiabetickej terapie u našich  
30 pacientov. V čase pred pridaním gliflozín-

**Obr. 2.** Vyhodnotenie BMI a krvného tlaku pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflozínmi, n = 30

štatistická významnosť \* $p < 0,05$ , BMI – body mass index, STK – systolický krvný tlak, DTK – diastolický krvný tlak

**Obr. 3.** Vyhodnotenie LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triacylglyceridov pred terapiou gliflozínmi a počas 24 mesiacov terapie gliflozínmi, n = 30

nov malo až 93 % pacientov kombinovanú antidiabetickú terapiu, kým 24 mesiacov po pridaní gliflozínov do terapie boli všetci pacienti nastavení na kombinovanú terapiu DM2. Vo všetkých kombináciách v období pred pridaním gliflozínov boli k metformínu pridané buď deriváty sulfonylurey, inhibítory DPP-4, GLP1-RA, alebo aj inzulín.

Podľa odporúčaní EASD/ADA 2022, SDS 2024 a najnovších odporúčaní ADA 2026 sú do kombinácie s metformínom na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu GLP1-RA alebo inhibítory SGLT2 (4, 20). GLP1-RA a GIP/GLP1-RA sú spolu s SGLT2i ideálnou voľbou dočasnej kombinácie s metformínom u všetkých pacientov s DM2, ak nie sú kontraindikované alebo netolerované. V porovnaní s inými

antidiabetikami lepšie kontrolujú glykémiu aj upravujú Hb1A1c pri nízkom riziku hypoglykémie. Poskytujú priaznivý efekt na kontrolu telesnej hmotnosti, krvného tlaku, lipidov, markerov chronického subklinického zápalu. GLP1-RA sú preferované u pacientov s už rozvinutým ASKVO alebo vysokým rizikom ochorenia, alebo CKD, pretože vedú k signifikantnej redukcii aterosklerotických príhod a redukcii novej alebo progresii existujúcej CKD. Na Slovensku od marca 2023 došlo k významnému rozšíreniu možnosti využívania GLP1-RA ako liečby hradenej zo zdravotného poistenia vrátane voľných a fixných kombinácií s inzulínom nezávisle od hodnoty BMI a pokračovania liečby nezávisle od poklesu HbA1c (6). Aj to mohol byť v našom súbore

dôvod zvýšenia počtu pacientov, ktorí užívajú v terapii DM2 aj GLP1-RA 24 mesiacov od pridaní gliflozínov v liečbe.

Deriváty sulfonylurey patria medzi najstaršie skupiny perorálnych antidiabetík. Spoločným účinkom je stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne výrazný účinok na pokles glykémie a nízka cena. Ich miesto je predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými antidiabetikami vrátane inzulínu. Preferenčné postavenie medzi derivátmi sulfonylurey majú gliklazid a glimepirid, ktoré sa považujú za KV bezpečné. KV bezpečnosť gliklazidu preukázala štúdia ADVANCE. Terapia s intenzívnou kontrolou glykémie, ktorej súčasťou bol aj gliklazid, dosiahla redukcii miery rizika makrovaskulárnych

a mikrovaskulárných príhod o 10 % (27). Aj v terapii sledovaných 30 pacientov boli zo skupiny derivátov sulfonylurey indikované hlavne gliklazid a glimepirid. Avšak problémom derivátov sulfonylurey je vyššie riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti, preto v odporúčanej hierarchii zastávajú až tretiu pozíciu výberu (6). Z tohto dôvodu bola zrejme prehodnotená a znížená preskripcia derivátov sulfonylurey po 24 mesiacoch od pridania gliflozínov do terapie DM2.

Inhibítory DPP4 sú pomerne širokou skupinou farmák. Ich výhodou je v porovnaní s derivátmi sulfonylurey nižšie riziko hypoglykémie a nežiaducich účinkov, ako aj možnosť ich použitia v celom spektre renálnych funkcií vrátane koncových štádií zlyhania obličiek. Majú veľmi dobrý bezpečnostný profil s nízkym rizikom interakcií (28, 29, 30). Avšak niektoré klinické štúdie a metaanalýzy preukázali riziko akútnej pankreatitídy, na druhej strane riziko karcinómu pankreasu nebolo potvrdené (31). Podľa najnovších odporúčaní SDS 2024 zastávajú inhibítory DPP4 druhú líniu výberu k metformínu. Preferovaným výberom sú sitagliptín a linagliptín, ktoré majú kardiovaskulárny neutrálny efekt (6, 4). Ako ukazuje vyhodnotená preskripcia antidiabetík u našich pacientov, inhibítory DPP4 boli nahradené inhibítormi SGLT2, ktoré sú spolu s GLP1-RA podľa odporúčaní EASD/ADA 2022, SDS 2024 a ADA 2026 na prvej preferenčnej pozícii hierarchie výberu k metformínu (4, 20).

Terapia inzulínom patrí medzi najstaršiu a najdlhšie používanú liečbu DM. Jeho nevýhodou je vyššie riziko hypoglykémie, prírastku na hmotnosti a retencie sodíka a tekutín. V klinickej praxi sú preferované bazálne a prandiálne inzulínové analógy, ktoré majú nižšie riziko hypoglykémie a zvyšovania hmotnosti. Inzulín degludek a glargin majú potvrdenú kardiovaskulárnu a onkologickú neutralitu. V odporúčanej hierarchii zastávajú tretiu pozíciu výberu (6, 4).

Inhibítory SGLT2 predstavujú relatívne novú farmakoterapeutickú skupinu perorálnych antidiabetík s viacerými špecifickými účinkami a s významným prínosom pre medicínsku prax. Dôležitým aspektom je, že gliflozíny upravujú glykémiu nezávisle od sekrecie inzulínu aj od citlivosti tkanív na inzulín. Úprava glykémii sa dosahuje pri minimálnom

riziku hypoglykémie, tiež prispievajú k poklesu zvýšenej telesnej hmotnosti s redukciami najmä viscerálneho tuku s úpravou rovnováhy adipokínov (32, 33). Priaznivý efekt inhibítorov SGLT2 pri znižovaní hmotnosti je spôsobený energetickou depriváciou pri vylučovaní glukózy močom (34). Gliflozíny vedú k poklesu krvného tlaku s redukciami afterloadu bez vzostupu frekvencie srdca. Spôsobujú pokles TAG, vzostup HDL, pokles kyseliny močovej, tuhosti ciev, plazmatických koncentrácií PAI-1 (35, 36). Preukazujú diuretický účinok, ktorý vedie k redukcii extracelulárneho objemu a zníženiu preloadu a majú priaznivý účinok na remodeláciu srdca (6). Okrem toho znižujú ischemicko-reperúzne poškodenie myokardu a inhibujú Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> výmenník v srdci. Chránia srdce pred energetickým vyčerpaním prostredníctvom AMP-kinázy spolu so zníženou autofágiou a nižšími koncentraciami CD36 a kardiotoxických lipidov v srdci. Tiež vedú k redukcii prejavov chronického subklinického zápalu zvýšenou expresiou protizápalových markerových proteínov v makrofágoch s redukciami koncentrácií hsCRP (37). Zlepšujú energetický metabolizmus myokardu uprednostňovaním substrátov menej náročných na kyslík, ako sú ketolátky (38). Početné RCT-CVOT-štúdie ukázali, že terapia gliflozínmi prináša viaceré morbiditno-mortalitné benefity zásadného významu (6). Diabetici majú zvýšené riziko vaskulárnych ochorení. Metaanalýza Emerging Risk Factors Collaboration preukázala, že diabetici mali 2-násobne vyššie riziko ischemickej choroby srdca (IChS), 2,3-násobné riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP), 1,6-násobné riziko hemoragickej CMP, 1,8-násobné riziko nezaradenej CMP a 1,7-násobné riziko pre ďalšie vaskulárne úmrtia (39). Mnohé štúdie s SGLT2i preukázali ich účinnosť pri znižovaní rizika závažných nežiaducich kardiovaskulárných príhod, kardiovaskulárnej smrti, infarktu myokardu, hospitalizácií pre SZ a úmrtnosti zo všetkých príčin a pri zlepšovaní renálnych výsledkov u pacientov s DM2 so stanoveným/vysokým rizikom kardiovaskulárných ochorení (14).

Účinnosť gliflozínov v terapii DM2 dokazuje aj naša štúdia, kde pridanie inhibítorov SGLT2 k antidiabetickej kombinovanej terapii v súbore 30 pacientov spôsobila plynulú redukciiu glykémie a HbA1c počas 24 mesiacov.

Z fyziologického hľadiska glykémia nalačno odráža hepatálnu produkciu glukózy. Je menej ovplyvniteľná prívodom sacharidov a pohybovou aktivitou. Glykémia nalačno následne ovplyvňuje postprandiálne a preprandiálne glykémie v priebehu dňa. Na rozdiel od mikrovaskulárných komplikácií, kde riziko stúpa pri vzostupe glykémie nad 7 mmol/l, kardiovaskulárne riziko stúpa kontinuálne so stúpajúcou glykémiou nad 4,2 mmol/l (4).

Účinnosť gliflozínov bola potvrdená aj signifikantne klesajúcim charakterom HbA1c v priebehu 24 mesiacov v porovnaní s priemernou hodnotou HbA1c pred pridaním inhibítorov SGLT2 v našom súbore pacientov. Hodnota HbA1c informuje o glykémii uplynulého obdobia. Koncentrácie HbA1c zodpovedajú priemernej hodnote glykémie v priebehu posledných 2 – 3 mesiacov. Hodnoty HbA1c sú indikátorom rozvoja mikrovaskulárných a makrovaskulárných komplikácií. Za optimálnu hodnotu HbA1c u dobre kompenzovaných pacientov sa považuje hodnota HbA1c pod 53 mmol/mol, ale iné hodnoty môžu byť vhodné pre individuálneho pacienta, pričom sa môžu meniť v priebehu času (4).

Okrem týchto účinkov prejavili gliflozíny priaznivý efekt aj na pokles BMI a krvného tlaku. BMI je jednoduchý nástroj na hodnotenie hmotnosti. V našej štúdii je preukázaný plynulý nesignifikantný pokles BMI v priebehu 24 mesiacov. Za obdobie 24 mesiacov bol zaznamenaný 7,5 % pokles BMI. Podľa niekoľkých štúdií sa redukcia hmotnosti vníma ako stratégia na zlepšenie HbA1c a zníženie rizika komplikácií súvisiacich s hmotnosťou. Odporúča sa, aby úbytok hmotnosti o 5 – 15 % bol primárnym cieľom liečby pacientov s DM2 (39). Vyššia redukcia hmotnosti prináša lepšie výsledky. Redukcia hmotnosti o 5 – 10 % pôsobí na zlepšenie metabolizmu; úbytok hmotnosti o 10 – 15 % alebo viac môže mať účinok modifikujúci priebeh diabetu a viesť k remisii (40), ktorá je definovaná ako normálna koncentrácia glukózy v krvi počas troch mesiacov alebo dlhšie bez farmakologickej liečby (41). Redukcia hmotnosti môže mať výhody, ktoré presahujú rámec liečby glykémie, a to na zlepšenie rizikových faktorov kardiometabolického ochorenia a kvality života (40).

Vyhodnotené hodnoty krvného tlaku preukázali nesignifikantný pokles systolického a diastolického krvného tlaku vplyvom pridania gliflozínov do terapie pacientov počas 24 mesiacov. Signifikantný pokles bol zaznamenaný iba po 12 mesiacoch terapie s gliflozínmi pri diastolickom krvnom tlaku. Priaznivý účinok gliflozínov na krvný tlak potvrdzujú mnohé štúdie, napr. terapia dapagliflozínom v dávke 10 mg denne viedla k poklesu systolického krvného tlaku o 4 mmHg a k poklesu diastolického krvného tlaku o 2,1 mmHg oproti počiatočným hodnotám (42). Pacientom doposiaľ liečených metformínom klesol po 76 týždňoch od pridania 10 mg empagliflozínu systolický krvný tlak oproti placebo o 4,4 mmHg a diastolický krvný tlak o 2,0 mmHg (43). Z výsledkov viacerých štúdií vyplýva, že kanagliflozín priemerne znižuje systolický krvný tlak o 3,5 mmHg a diastolický krvný tlak o 1,8 mmHg (44).

Gliflozíny pozitívne ovplyvňujú aj aterogénnu dyslipidémiu. Metaanalýza 48 klinických štúdií preukázala, že terapia s gliflozínmi sa spája s poklesom hodnôt TAG a vzostupom HDL-cholesterolu (45). Tieto zmeny súvisia so zlepšením inzulínovej rezistencie a sekrécie, čo má za následok zníženú tvorbu TAG v pečeni a zvýšený katabolizmus lipoproteínov bohatých na TAG. V cirkulácii sa vplyvom redukovanej aktivity proteínu transferujúceho cholesterolové estery zvyšuje koncentrácia veľkých HDL<sub>2</sub> častíc a znižuje

množstvo malých denzných sLDL častíc (46, 47). Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdili túto skutočnosť nesignifikantným znížením TAG po 24 mesiacoch terapie gliflozínmi, avšak hodnoty HDL-cholesterolu boli bez výraznejších zmien v priebehu celého sledovaného obdobia terapie. Pri priemerných hodnotách LDL-cholesterolu bol zaznamenaný iba veľmi mierny pokles v priebehu 24 mesiacov. Metaanalýza klinických štúdií potvrdila, že terapia gliflozínmi sa spája s miernym vzostupom celkového cholesterolu spolu s nárastom LDL-cholesterolu, na ktorom sa môže podieľať aj znížená expresia LDL-receptorov v hepatocytoch. Avšak je dôležité poznamenať, že aj pri miernom náraste koncentrácie LDL-cholesterolu dochádza k zníženiu malých denzných sLDL-častíc, čo len potvrdzuje priaznivý KV benefit liečby inhibítormi SGLT2 (45, 48).

Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdzujú prínos gliflozínov v terapii pacientov s DM2. Hlavnými preukázanými benefitmi použitia inhibítorov SGLT2 u nami sledovaných pacientov bolo zníženie glykémie, koncentrácií HbA<sub>1c</sub>, BMI, krvného tlaku a mierne zníženie LDL-cholesterolu a TAG. V hodnotách HDL-cholesterolu nedošlo k výraznej zmene. Limitáciou tejto štúdie boli chýbajúce biochemické parametre, ktoré by mohli komplexne dotvoriť klinický stav pacientov (kyselina močová, C-peptid a. i.). Ďalšou limitáciou bol

relatívne malý súbor pacientov, nedostatočné informácie o dĺžke celkového trvania diabetu, ako aj o trvaní/zmene inzulínoterapie po nasadení gliflozínov. Celkové terapeutické výsledky pri DM2 sú podmienené mierou adherencie pacientov k farmakoterapii a k režimovým opatreniam.

## Záver

Výsledky našej retrospektívnej štúdie potvrdili priaznivý vplyv terapie inhibítormi SGLT2 na viaceré kardiovaskulárne rizikové faktory a poukazujú aj na ich potenciálny dlhodobý preventívny účinok u pacientov s ASKVO. Tieto výsledky sú v súlade s odporúčaniami EASD/ADA 2022, SDS 2024 a ADA 2026, ktoré antidiabetiká ako GLP1-RA a inhibítory SGLT2 posúvajú do primárnej prevencie hlavne z dôvodu vysokého KV rizika u väčšiny pacientov s DM2. Terapia gliflozínmi sa odporúča aj u pacientov s DM2 so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním, resp. s chronickým ochorením obličiek v zmysle kardio- a nefroprotektívnej terapie. Gliflozíny predstavujú významný pokrok vo farmakoterapii DM2 zameranej na spomalenie progresie a prevencie ďalších komplikácií diabetu.

*Podakovanie patrí MUDr. Márii Vaškovej za spoluprácu a poskytnutie potrebných údajov na uskutočnenie štúdie.*

## LITERATÚRA

- DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1. 2009;58(4):773-795.
- Olšovský J. *Diabetes mellitus 2 typu – Druhé aktualizované a doplnené vydání*. Praha: Maxdorf; 2018:118 s.
- IDF Atlas 10th Edition 2021. [Internet]. Available from: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/>.
- Lacka J, Martinka E, Uličiansky V, et al. Štandardný postup, č. 315R1 Komplexný manažment diabetikov 2. typu 1. revízia. 2024.
- Štandardný postup pre výkon skríningu porúch glukózového metabolizmu a diabetes mellitus 2. typu v podmienkach verejných lekární. ŠP 057. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. Osobitné vydanie. 15. 1. 2024. Ročník 72.
- Martinka E, Tkáč I, Mokáň M, et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. *Forum Diabetologicum*. 2023;12(2):93-133.
- Umegaki H, Hayashi T, Nomura H, et al. Cognitive dysfunction: an emerging concept of a new diabetic complication in the elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013;13:28-34.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:591-604.
- Casagrande SS, Lee C, Stoeckel LE, et al. Cognitive function among older adults with diabetes and prediabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;178:108939.

- Cholerton B, Baker LD, Montine TJ, et al. Type 2 diabetes, cognition, and dementia in older adults: toward a precision health approach. *Diabetes Spectr.* 2016;29:210-219.
- Zheng B, Su B, Price G, et al. Glycemic Control, Diabetic Complications, and Risk of Dementia in Patients With Diabetes: Results From a Large U.K. Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1556-1563.
- Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care*. 2015;38:588-595.
- Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(1):47-53.
- Davies M J, Aroda V R, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786.
- Sun S, Hisland L, Grenet G, et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised control trials. *Therapie* 2021;77:413-423.
- Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al. VADT Study Group.

Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2018;61:295-299.

- Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA<sub>1c</sub> values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44:2231-2237.
- Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S83-S96.
- Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR, et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care*. 2018;41:1121-1124.
- Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care*. 2026;49(1):1-377.
- Pishdad R, Auwaerter PG, Kalyani RR. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. *Curr Diab Rep*. 2024;24(5):108-117.
- Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*. 2021;398(10296):262-276.
- Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(suppl 2):9-18.

24. Wilding, JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-1237.
25. Yakovleva T, Sokolov V, Chu L, et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21:2684-2693.
26. NCZI, štatistické výstupy 2023. [Internet]. Available from: [https://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx](https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Diabetologia/Pages/default.aspx).
27. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
28. Galwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-483.
29. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, et al. Vildagliptin addition to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):780-789.
30. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-576.
31. Tkac I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials With Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):284-286.
32. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-2107.
33. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med*. 2015;66:255-270.
34. Galajda P, Samoš M, Bolek T, et al. Desať rokov liečby pacientov s diabetes mellitus 2. typu gliflozínmi. *Forum Diabetologicum*. 2023;12(2):76-83.
35. Bosch A, Ott C, Jung S, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44.
36. Covie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-772.
37. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-644.
38. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A „Thrifty Substrate“ Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-1114.
39. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration; Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222.
40. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399:394-405.
41. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2438-2444.
42. Uličianský V, Schroner Z. Inhibitory sodíkového-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) vs. Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4). *Súčasná klinická prax*. 2016;13(2):16-25.
43. Prázný M, Slíva J. Empagliflozin – nový zástupca inhibítora transportéru SGLT2 pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu. *Vnitř Lék*. 2015;61(2):175-178.
44. Schroner Z. Inhibitor SGLT2 kanagliflozín: benefity v liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 2023;23(45): 63-64.
45. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020;160:105068.
46. Kern M, Klötting N, Mark M, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves insulin sensitivity in db/db mice both as monotherapy and in combination with linagliptin. *Metabolism*. 2016;65(2):114-123.
47. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, et al. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018;14(11):1113-1121.
48. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. 2016;65(7):2032-2038.

Společná konference farmakologických a toxikologických společností

# SAVE THE DATE

Datum: **9.–11. 9. 2026**

Místo: **Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 753/5, Brno**

**Společná konference farmakologických a toxikologických společností:**

73. Česko-slovenské farmakologické dny

31. konference TOXCON

29. Česká konference TDM

25. Česká konference klinické farmakologie

# Alergická rýma z pohledu alergologa

Ester Seberová

RESPIRAL, s. r. o., Plzeň

Alergická rýma je chronické onemocnění nosní sliznice vznikající na podkladě IgE přecitlivělosti, které negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů i jejich pracovní produktivitu a může vést k závažným komplikacím, především rozvoji astmatu. Komplexní léčba zahrnuje farmakoterapii (nazální steroidy, orální a topická antihistaminika, antileukotrieny, nosní a orální vazokonstriktory a výplachy nosu) a v indikovaných případech také alergenovou imunoterapii. Pro zlepšení situace v péči o pacienty je důležitá spolupráce pacientů, lékařů všech zúčastněných oborů a farmaceutů s využitím moderních informačních technologií.

**Klíčová slova:** alergická rýma, alergický zánět, farmakoterapie, alergenová imunoterapie, spolupráce.

## Allergic rhinitis – allergist's point of view

Allergic rhinitis is a chronic immunoglobulin E-mediated nasal illness that affects quality of life and productivity of patients and can lead to serious complications such as asthma. The complex therapy includes conventional pharmacotherapy (intranasal corticosteroids, oral and intranasal antihistamines, leukotriene antagonists, intranasal and oral vasoconstrictors, and nasal rinses), and in some cases also allergen immunotherapy. Good cooperation of patients, physicians of different specialities and pharmacists is necessary for improving standards of care. Modern informatic technologies can be helpful in this field.

**Key words:** allergic rhinitis, allergic inflammation, pharmacotherapy, allergen immunotherapy, cooperation.

Alergická rýma je **chronické zánětlivé onemocnění nosní sliznice**, které se projevuje jako soubor nosních příznaků, vyvolaných u senzibilizovaného jedince expozicí příslušnému alergenu. Kontakt s alergenem vede u atopického jedince k produkci alergen-specifických IgE protilátek (tj. senzibilizaci), která může být zpočátku klinicky němá. Opakovaná setkání s alergenem pak vyvolává manifestaci obtíží.

Ačkoli alergická rýma nepatří k onemocněním ohrožujícím přímo život pacienta, představuje **globální zdravotnický problém**. Její společenská významnost je dána především:

■ **vysokou prevalencí:** epidemiologické studie uvádějí rozptyl v prevalenci 1,4–39,7% (1). Podle kvalifikovaných odborníků trpí chronickou rýmou

nejméně 1/5 celosvětové populace s rozdíly v různých zemích a oblastech (od 10 do 40%). Nejvíce postiženy jsou děti, adolescenti a mladí dospělí,

- **negativním vlivem** chronické rýmy **na kvalitu života pacientů** (pokles schopnosti koncentrace, výkonnosti, společenského uplatnění a narušení spánku (2),
- **zdravotními komplikacemi:** alergická rýma je považována za jeden **z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj astmatu** (3),
- **ekonomickými dopady:** po sečtení přímých a nepřímých nákladů (4).

Alergické rýmě je proto v posledních letech věnována zvýšená pozornost. Prohlubují se poznatky o mechanismech jejího vzniku,

## 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 18<sup>th</sup> 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. 2026;40(1):13-18

<https://doi.org/10.36290/far.2026.013>

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2026

Článek přijat k tisku: 8. 4. 2026

**MUDr. Ester Seberová**

seb@volny.cz

jejím vztahu k ostatním chorobám a samozřejmě se rozšiřují i diagnostické možnosti a přibývají léky a léčebné postupy k jejímu ovlivnění.

**Moderní přístup k alergické rýmě lze charakterizovat těmito hlavními aspekty:**

- 1) přijetím **nové klasifikace**, která kromě klinických projevů, frekvence, resp. trvání a intenzity nosních příznaků zohledňuje i jejich vliv na kvalitu života pacienta,
- 2) detailnějším **poznáním mechanismů alergického zánětu** na sliznici dýchacích cest,
- 3) pochopením úzkého **vztahu alergické rýmy k ostatním projevům alergie:** ARIA, ARIA-MeDALL hypotézy,
- 4) zaváděním **jednotných vyšetřovacích postupů** do běžné praxe s cílem stanovit nejen **precizní diagnózu**, ale pokud možno i **fenotyp** onemocnění,
- 5) **komplexní terapií** dle mezinárodních doporučení, která jsou průběžně aktualizována.

**Ad 1) Klinické projevy a klasifikace alergické rýmy**

Typickými **projevy** alergické rýmy jsou **svědění** nosní sliznice, **kýchání** a **vodnatá hypersekrece** vznikající náhle během několika minut po expozici alergenu. Často dochází současně i k **podráždění oční spojivky** (alergická rinokonjunktivitida). Při trvalé přítomnosti nebo častější expozici alergenu dochází k chronizaci potíží, pro niž je typické zduření nosní sliznice a často i její **hyperreaktivita** na nejrůznější specifické i nespecifické podněty.

Kromě jmenovaných základních nosních příznaků se u pacientů s alergickou rýmou velmi často vyskytují i **další obtíže**. Část z nich je lokalizována do **nosní dutiny a jejího bezprostředního sousedství** (např. poruchy čichu, svědění patra a orofaryngu někdy s propagací do uší, retrográdní zatékání hlenu do hrdla, sinusitidy a záněty středouší, bolesti hlavy a další). Můžeme se však setkat i s **celkovými příznaky** (především únava, snížená koncentrace, poruchy spánku, méně často i subfebrilie).

Původní klasifikace, vycházející z etiologie, rozlišovala alergickou rýmu sezonní a celoroční a jako zvláštní skupinu vyčleňovala rýmu

profesní. **Nová klasifikace alergické rýmy** (3) definuje **stupeň alergického zánětu** nosní sliznice a popisuje vliv nosních symptomů na **kvalitu života pacientů**. Rozlišuje **rýmu intermitentní a perzistující** podle frekvence výskytu příznaků a jejich trvání, každá z nich může být podle intenzity obtíží **mírná nebo středně těžká a těžká**.

Pozn: V praxi je výhodné zachovat a v dokumentaci uvádět i **původní rozlišení sezonní a celoroční alergické rýmy**, které vychází z výskytu alergenů a má zásadní dopad na terapii včetně preventivních režimových opatření.

**Ad 2) Patofyziologie alergické rýmy**

Bohaté zastoupení složek imunitního systému a aktivní záchyt alergenů z inhalovaného vzduchu v nosní dutině vytváří u alergiků ideální podmínky pro rozvoj alergické reakce. Kontakt alergenu s imunokompetentními buňkami iniciuje u senzibilizovaného jedince složité řetězovité procesy označené jako **alergická reakce 1. typu** (IgE zprostředkovaná).

**Časná fáze alergické reakce:** po reakci alergenu s alergen-specifickými IgE protilátkami navázanými na receptory FcεRI v membránách žírných buněk a bazofilů dochází k aktivaci těchto buněk s následným uvolněním, event. novotvořením vazoaktivních a spasmogenních mediátorů (především **histamin, ale i četné další mediátory a cytokiny:** prostaglandiny, leukotrieny, destičky aktivující faktor PAF, bradykinin, interleukiny 4, 5, 6, 13, 25, 33 a další). Uvolněné mediátory působí prostřednictvím svých receptorů na struktury přítomné v nosní sliznici. Drážděním zakončení sensorických nervů a cholinergních vláken parasymptiku dochází ke kýchání a svědění, je provokována sekrece mucinózních žláz a současně se zvyšuje permeabilita cévní stěny, kapilární průtok a náplň kapacitních cév. **Do několika málo minut po kontaktu s alergenem** se rozvíjejí **typické časné příznaky** alergické rýmy: **svědění, kýchání, vodnatá hypersekrece a přechodná kongesce sliznice**.

**Pozdní fáze alergické reakce (za 4–6 hodin):** projevuje se především **otokem nosní sliznice často provázeným poruchou čichu**

**a slizniční hyperreaktivitou** na různé (i nespecifické a podprahové) podněty. Podkladem pozdní fáze alergické reakce je **eozinofilní zánět**, na jehož vzniku se podílejí původní uvolněné mediátory i nově vytvořené mediátory, prozánětlivé cytokiny, adhezivní molekuly a celé spektrum aktivovaných buněk nosní sliznice i buněk, které do ní vcestovaly z krevního oběhu. Jde o buňky endotelu, eozinofilní a bazofilní leukocyty, žírné buňky a T-lymfocyty. Zánětlivé buňky jsou zdrojem sekundárních mediátorů a cytokinů amplifikujících probíhající proces a vedoucích k **přetrvávání reakce a dalším atakám nosních obtíží**. Na jejich vzniku participuje i **složka nervová** (sekrece neuropeptidů, převaha parasymptiku) a **složka vaskulární** (zvýšení náplně cévní pleteně v nosní sliznici, která tak nabývá na objemu a značnou měrou přispívá ke snížení průchodnosti nosu).

Na rozvoji alergen specifické reakce 1. typu na sliznici nosu se zejména v jejím počátku významnou měrou podílí i **nespecifický imunitní systém** reprezentovaný především **epiteliálními buňkami**, které jsou součástí slizniční bariéry, a tkáňovými **IL-C2 buňkami** (6). Obojí je důležitou součástí základní obranné linie nosní sliznice. Jsou aktivovány prostřednictvím různých receptorů na jejím povrchu (nejznámější tzv. **toll-like receptory**) a produkují celou řadu působků (**alarminy**), schopných zahájit obranné reakce. **Podle typu stimulace** těchto složek přirozené imunity (vedle alergenů i různými nealergenními podněty) **se rozvíjí u zdravého člověka obranná reakce** s aktivací dalších buněk, zatímco **u alergika se průběh odchyluje směrem k alergickému zánětu** (5).

**Ad 3) Vztah alergické rýmy k dalším onemocněním, ARIA, ARIA-MeDALL**

Alergický zánět v dýchacích cestách pacientů není nikdy omezen pouze na některou jejich etáž, ale je přítomen současně na sliznici nosu i bronchů, často i na sliznici vedlejších dutin nosních (alergická rinosinusitida). Bylo proto zavedeno označení „**společné onemocnění jednotných dýchacích cest**“ (one airway-one disease) (7).

V praxi se můžeme setkat s **celou škálou klinického postižení:** od pacientů s plně

vyvinutými projevy rýmy i astmatu až po pacienty s manifestací pouze jednoho z obou onemocnění. U pacientů trpících současně rýmou i astmatem **vede zhoršení rýmy k provokaci astmatických obtíží** a naopak, **účinná léčba nosních symptomů ovlivňuje příznivě průběh astmatu** i bronchiální hyperreaktivitu (8).

Těsný oboustranný vztah mezi alergickou rýmou a astmatem vedl k zavedení koncepce společného postižení dýchacích cest. V roce 2001 byla založena **iniciativa ARIA** (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Alergická rýma a její vliv na astma), pod jejíž záštitou publikovala mezinárodní skupina expertů ve spolupráci s WHO zásadní zprávu sloužící v současné době jako mezinárodní doporučení diagnostiky a léčby pacientů s alergickými projevy na dýchacích cestách (3).

### Konkrétní praktická doporučení ARIA:

1. U všech pacientů s perzistující **chronickou rýmou** je nezbytné **důkladné vyšetření pátrající po známkách bronchiálního astmatu nebo bronchiální hyperreaktivity**.
2. Obdobně všichni **pacienti s astmatem mají být cíleně vyšetřeni k vyloučení nebo potvrzení přítomnosti chronické rýmy**.
3. **Terapie** vychází z platných doporučení pro léčbu obou chorob a má být optimálně volena tak, aby **potlačila alergický zánět v celém průběhu dýchacích cest**.

Vyšetření s využitím moderních technologií vedly k upřesnění původních ARIA postulátů. Současná **ARIA-MeDALL hypotéza** (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – MEchanisms of the Development of ALLergy) (9) definuje koncept dvou odlišných fenotypů:

- 1) **samostatná alergická rýma** (70–80 % pacientů),
- 2) **systemové onemocnění zahrnující alergickou rýmu + astma multimorbiditu** (20–30 % pacientů). Ukazuje se, že tyto dvě jednotky se liší v patofyziologii a zapojení složek imunitního systému, průběhu onemocnění, jeho závažnosti a odezvě na terapii.

## Ad 4) Diagnostika alergické rýmy

Diagnostika alergické rýmy vychází z podrobné anamnézy s popisem příznaků a průkazu přecitlivělosti na kauzální alergen. Nezbytné je samozřejmě podrobné otorinolaryngologické vyšetření s vyhodnocením stavu nosní sliznice. Podrobný návod diagnostických postupů je uveden v mezinárodních doporučených postupech, které jsou pravidelně aktualizovány (10).

### Anamnéza

Je základem při diagnostice AR. Zaměření má být na charakter potíží, okolnosti jejich vzniku (čas a místo), trvání, frekvenci, pacientovo podezření na vyvolávající faktor. Dotazujeme se i na celkový zdravotní stav se zaměřením na jiné alergické projevy v osobní anamnéze, užívané léky a konkomitantní onemocnění. Cenné údaje poskytuje i rodinná anamnéza se zaměřením na alergické projevy.

### Fyzikální vyšetření

**Aspexe:** u pacientů s déletrvající alergickou rýmou (zejména u dětí) můžeme pozorovat tzv. **facies allergica** (prosáklá oční víčka, halonované oči, pootevřená ústa). Typický je také tzv. **pozdrav alergika**, při němž si dítě dlaní tře nos směrem vzhůru, aby ulevilo svědění, vzniká transversální rýha u kořene nosu. Časté je i zarudnutí a slzení očí.

**Přední rinoskopie, případně endoskopie:** obvykle odhalí edém sliznice se zarudnutím nebo lividním zbarvením a zvýšenou sekrecí nejčastěji řídkou, vodnatou.

Dle charakteru potíží otorinolaryngolog indikuje **vyšetření zobrazovacími metodami**.

Vždy je nutné provést **vyšetření k vyloučení nebo průkazu astmatu** – viz ARIA.

### Kožní testy alergenem

Provádíme **prick testy** základní řadou inhalačních alergenů. Možnosti vyšetření kožními testy jsou omezené na hlavní inhalační alergeny, jejichž zdrojem jsou pyly, roztoči, kočka, pes a vzdušné plísňe.

### Laboratorní vyšetření

Alternativou kožních prick testů je **stanovení hladiny sérového IgE proti extraktům alergenu** (pozn: stanovení hladiny celkového

IgE v séru pro diagnostiku AR nemá větší význam, potvrzuje pouze alergickou diatézu).

V současné době je stále více využívána tzv. **komponentová diagnostika (CRD = component resolved diagnostic)**, která umožňuje zpřesnění diagnostického procesu a pomáhá v predikci závažnosti onemocnění a v indikaci alergenové imunoterapie (11).

**Při vyhodnocení kožních i laboratorních testů je nezbytné výsledky konfrontovat s anamnézou a klinickým vyšetřením! Pouhý průkaz senzibilizace není indikací k terapii.**

Problémem při stanování diagnózy AR může být tzv. **lokální alergická rýma**, která se vyznačuje typickými příznaky vznikajícími po kontaktu s alergenem a současně zcela negativními nálezy při alergologickém vyšetření (kožní testy, hladina specifických IgE protilátek). Obtíže jsou způsobeny lokální produkcí IgE protilátek přímo na sliznici nosu (12).

Kromě uvedených dostupných a běžně užívaných vyšetření jsou k dispozici i další, která nejsou v diagnostice AR obvykle v běžné praxi užívána. Patří k nim **rinomanometrie, akustická rinomanometrie a měření vrcholového nosního inspiračního/expiračního průtoku**.

U alergiků je možno využít i **měření hladiny oxidu dusnatého NO ve vydechaném vzduchu (FeNO)**, které je dnes už běžnou součástí vyšetření pacientů s astmatem a jehož hodnota je zvýšena při alergickém zánětu dýchacích cest.

## Ad 5) Terapie alergické rýmy

Komplexní dlouhodobý léčebný plán léčby alergika má tři vzájemně se doplňující složky: **režim s eliminací alergenu, farmakoterapii, alergenovou imunoterapii** (13).

### Eliminace alergenu

Režimová opatření s cílem zcela omezit nebo minimalizovat expozici alergenu jsou základním doporučením v léčbě každého alergika. Alergický pacient musí být informován o kauzálním vlivu alergenů na jeho potíže a možnostech jejich eliminace. Vedle podrobných **písemných edukačních materiálů** v ordinacích alergologů jsou široce využívány i různé moderní informační technologie. Aktuální informace o výskytu pylů

Ize získat v denních zprávách a na stránkách pylové informační služby (<http://www.pylovasluzba.cz>).

## Farmakoterapie

Při zahájení léčby je nezbytné pacienta **seznámit s mechanismem účinku** léku, jeho **nástupem a trváním**, vysvětlit rozdíly v působení různých lékových skupin (**symptomatické vs. dlouhodobá profylaxe**). Důležitý je i **nácvik aplikace topických forem léků**.

### Hlavní užívané lékové skupiny

**Nesedativní (hyposedativní) antihistaminika 2. generace** jsou k dispozici k systémovému podávání ve formě **tablet nebo roztoků** i ve formě **topické nosní a oční**. Jejich hlavním účinkem je potlačení příznaků vznikajících působením histaminu, tj. svědění sliznic, kýčání a vodnatá hypersekrece, případně slzení a svědění očí. V porovnání s dříve užívanými antihistaminiky I. generace mají výhodnější vlastnosti: vyšší selektivitu k receptorům H1 a delší vazbu na ně a současně výrazně snížené riziko sedace vzhledem k omezenému průniku přes hematoencefalickou bariéru. Kromě antihistaminového efektu je u antihistaminik 2. generace *in vitro* popsán širší antialergický efekt daný ovlivněním mediátorů a buněk účastných na různých úrovních časné i pozdní fáze alergické reakce. Není však zcela jasné, do jaké míry se tento účinek uplatňuje *in vivo* v doporučených terapeutických dávkách. Antihistaminika 2. generace mají rychle nastupující účinek (obvykle do 0,5–1 hodiny, topické formy do několika minut), přetrvávající asi 10 hodin a současně minimální až žádné sedativní působení. Jsou užívána profylakticky, soustavně po celou dobu působení alergenu. Výhodou antihistaminik podávaných systémově je, že kromě nosních příznaků tlumí současně i další alergické projevy, které jsou u alergiků velmi časté. **K antihistaminikům 2. generace patří cetirizin, loratadin, ebastin a levokabastin.**

Nejnovější nesedativní antihistaminika 2. generace jsou někdy označována jako **antihistaminika 3. generace (antihistaminika s imunomodulačním účinkem)**. Díky svému příznivému farmakologickému profilu jsou tyto léky nejen vysoce účinnými blokátory receptorů H1 s rychlým nástupem účinku a dlouhodobým působením, ale mají i důležitý

**antialergický a imunomodulační efekt**, nezávislý na H1 receptoru. Ten je umožněn dosažením vyšší koncentrace účinné látky v místě alergické reakce. V časné fázi alergické reakce tyto léky tlumí syntézu a produkci některých mediátorů a cytokinů i expresi adhezivních molekul, v pozdní – zánětlivé – fázi brání aktivaci a migraci zánětlivých buněk a rozvoji eozinofilního zánětu. **Do této skupiny řadíme desloratadin, levocetirizin, fexofenadin, bilastin a rupatadin.**

Pozn: Dříve užívaná **antihistaminika 1. generace nejsou v tabletové formě k léčbě alergické rýmy v současné době doporučena** vzhledem k možným rizikům vyplývajícím z tlumivého efektu. Přesto někteří pacienti na základě svých předchozích zkušeností tyto léky stále vyhledávají (oblíbené jsou především bizulepin, klemastin, dimetinden, prometazin a ketotifen).

### Topické nosní kortikosteroidy (INS)

Ovlivňují **všechny příznaky chronické rýmy včetně hyperreaktivity a neprůchodnosti nosu**. U pacientů s rinokonjunktivitidou mohou zmírnit i příznaky oční.

Zavedení **topických (inhalačních a nosních) forem** kortikosteroidů umožnilo rozšířit podávání těchto léků alergickým pacientům všech věkových skupin. Riziko vzniku systémových vedlejších účinků je v běžných dávkách i při dlouhodobém užívání zcela minimální. Pacienta je třeba upozornit na **nutnost soustavného užívání a na opožděný nástup účinku**: plného efektu je dosaženo obvykle za týden až 10 dní. Topické nosní steroidy jsou dobře snášeny a při správném používání nevede ani dlouhodobé podávání k atrofií nebo jinému poškození nosní sliznice. Pacient, který je dlouhodobě nosními steroidy léčen, má být pravidelně kontrolován otorinolaryngologem. **Na našem trhu jsou dostupné beklometazon, budesonid, flutikazon, mometazon a triamcinolon.**

**Kombinace topického nosního kortikosteroidu a topického antihistaminika** v jednom aplikátoru představuje v současné době nejúčinnější způsob léčby alergické rýmy. Obě složky se ve svém působení doplňují. Výhodou je velmi rychlý nástup účinku během několika minut díky přítomnému antihistaminiku a dlouhodobý protizánětlivý efekt (14).

**K dispozici jsou dvě kombinovaná léčiva: flutikazon + azelastin a mometazon + olopatadin.**

**Topické kromony (nosní a oční roztok)** jsou léky se slabším protizánětlivým působením. Jejich nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku a nutnost časté aplikace několikrát denně. Přesto si zachovaly svoje místo jako velmi šetrná oční a nosní profylaxe u dobře spolupracujících pacientů, zejména v léčbě dětí a těhotných žen. **Lékem této skupiny je chromoglykát sodný.**

**Antagonisté leukotrienu** jsou primárně užívány jako antiastmatika. U některých pacientů potlačují současně i projevy alergické rýmy. **U nás je k dispozici montelukast.**

**Systémové kortikosteroidy** jsou podávány pouze **v nejtěžších případech** rezistentních na ostatní terapii. Jsou indikovány pokud možno **ke krátkodobému podávání** v perorální formě, u níž lze snadno regulovat dávky podle odezvy na léčbu (obdobně jako při zvládnání těžkých exacerbací astmatu).

**Topická nosní alfa-adrenergika** (dekongestanty) jsou pacienty vyhledávána (a většínou nadužívána), protože jako jediné přinášejí **bezprostřední úlevu** při rezistentní neprůchodnosti nosu způsobené dilatací a zvýšenou náplní cév. Úleva je však krátkodobá a následně zhoršení stavu vede pacienta k opakovaní aplikace, která je spojena s rizikem návyku. Při užívání přesahujícím doporučenou dobu vzniká léčebně velmi špatně ovlivnitelná **rhinitis medikamentóza**. Pacienty je nutné na rizika upozornit a doporučit jen krátkodobé užívání. **Léky této skupiny jsou nafazolin, oxymetazolin, xylometazolin.**

U pacientů s rezistentní kongescí nosní sliznice je možno doporučit **perorální tabletové formy alfa-adrenergik, v kombinaci s antihistaminiky (k dispozici je pseudoefedrin v kombinaci s loratadinem nebo desloratadinem)**. Ani tato léčba však není určena k dlouhodobému užívání.

**Do doplňkové nosní léčby patří především roztoky solí, případně obohacené dalšími látkami** (např. mangan, měď, zinek) a dále **bariérové (tixotropní) přípravky** vytvářející ochranný film na nosní sliznici. Doplňková léčba je vhodná jako pomocná terapie u všech typů rýmy. Lze je aplikovat v různých topických formách (jako nosní kap-

ky, sprej, výplachy nosu pomocí konvičky, jako nosní sprcha nebo inhalace). Proplachy nosu izotonickými nebo slabě hypertonickými solnými roztoky mají blahodrný vliv na nosní sliznici, pomáhají v jejím zvlhčení a očištění od hlenu a zachycených nečistot. Solné roztoky s příměsí manganu mají protialergický efekt, příměs mědi působí antisepticky. U pacientů s otokem sliznice se doporučují solné roztoky hypertonické. V léčbě alergické rýmy se dále používají koncentrované výtažky z různých rostlin – **rostlinné silice (éterické oleje)**, např. z levandule, eukalyptu, máty, heřmánku, mateřídoušky a dalších. Ačkoli je přírodní léčba považována za bezpečnou a pacienti k ní tak přistupují, je třeba počítat při jejím použití i s riziky. Vysoké koncentrace rostlinných léčiv mohou dráždit a vysušovat sliznici. U alergiků (zejména pylových) se často setkáváme s nečekanou alergickou reakcí. Některé z těchto látek mohou být rizikové při použití těhotnými ženami.

### Alergenová imunoterapie (AIT)

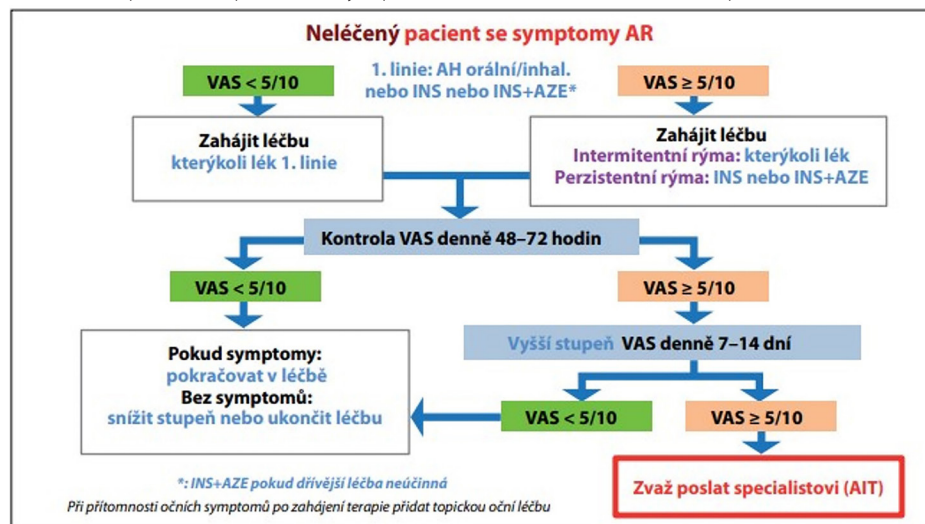
Alergenová imunoterapie, někdy nazývaná desenzibilizace, spočívá v **regulovaném přísunu přesných dávek extraktu alergenu** do organismu alergika s cílem **navodit jeho toleranci**. Nejedná se tedy o léčbu onemocnění, ale o léčbu jeho podstaty: poruchy odpovědnosti imunitního systému na konkrétní alergen, tedy o léčbu **kauzální**.

Alergická rýma je nejčastější diagnózou, u níž je alergenová imunoterapie indikována. Podmínkou dosažení očekávaného efektu je správné stanovení diagnózy s určením kauzálního alergenu a jeho dostupnost v terapeutické formě.

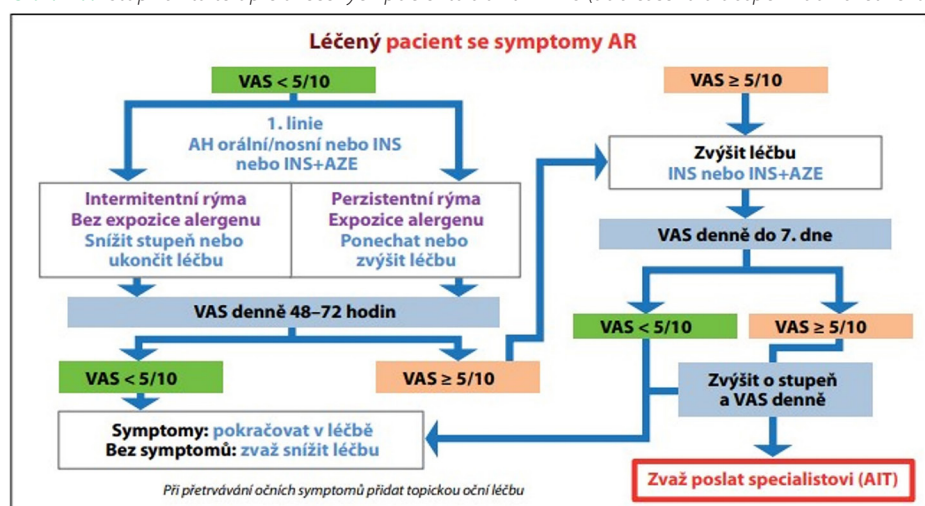
**Indikace AIT je individuální.** Záleží na typu a intenzitě onemocnění, dostupnosti kauzálního terapeutického alergenu požadované kvality a v nemalé míře i na ochotě pacienta k dlouhodobé spolupráci.

Nejčastěji jsou podávány extrakty pylů (travin, stromů, pelyňku) a roztoců, méně často extrakty zvířecích alergenů (kočky a psa). Dle preferencí pacienta lze volit formu **subkutánní nebo sublinguální** (tablety nebo roztok), která v současné době převládá. Za indikaci a léčbu alergenovou imunoterapií zodpovídá odborný lékař – **alergolog**. Je proto velmi důležité, aby každý pacient

**Obr. 1a.** Stupňovitá terapie u neléčených pacientů s užitím VAS (adolescenti a dospělí nad 16 let věku) (16)



**Obr. 1b.** Stupňovitá terapie u léčených pacientů s užitím VAS (adolescenti a dospělí nad 16 let věku)



s projevy alergické rýmy byl alergologem vyšetřen.

Stejně jako pro astma byl i pro chronickou rýmu mezinárodním týmem expertů vypracován návrh stupňovité terapie (16) vycházející z intenzity a frekvence nosních obtíží (Obr. 1a, 1b). K jejich sledování je doporučeno užívat VAS (visual analog score), kde intenzita příznaků vyšší než 5 indikuje zvýšení stupně terapie. Tento postup je obecně navržen tak, aby bylo možno jej uplatnit v zemích s různou úrovní zdravotnictví. U nás dlouhodobou péči o pacienty s alergickou rýmou zajišťují specialisté z oboru alergologie a ORL ve spolupráci s praktickými lékaři.

U pacientů s nejléčlivější formou onemocnění s občasnými obtížemi při kontaktu s alergenem podáváme léky pouze intermitentně, symptomatically. U pacientů s perzistující aler-

gickou rýmou volíme k soustavné profylaxi vždy léky s protizánětlivým účinkem (15).

### Závěr

**Alergická rýma je v praxi velmi často podceňována** lékaři i samotnými pacienty, což vede k nedostatečné nebo nesprávné léčbě. Následkem je nejen snížená kvalita života pacientů, ale často i zbytečný rozvoj komplikací, především průduškového astmatu.

Pro zlepšení situace je velmi **důležitá spolupráce praktických lékařů s odbornými lékaři**, především alergology, otorinolaryngology a pneumology. Velmi důležitým článkem v tomto řetězci jsou i **farmaceuti**, kteří jsou vzhledem k široké nabídce volně prodejných léků často jediným erudovaným odborníkem, s nímž pacient s alergickou rýmou přichází do kontaktu. Jejich úkolem je proto nejen poučit pacienta o správném užívání léků, ale

také doporučit pacientovi, jehož potíže nejsou vhodné k samoléčení, vyšetření lékařem. Aktuální mezinárodní doporučení terapie alergické rýmy (17) zdůrazňují také potřebu získat

**spolupráci samotného pacienta.** Ukazuje se, že zohlednění jeho očekávání a preferencí zlepšuje adherenci k terapii a její výsledky. Při komunikaci s pacientem je možno doporu-

čit celou řadu moderních technologií, které umožňují např. sledovat výskyt pylů, pomáhají pacientům kontrolovat jejich stav a připomínají jim pravidelné užívání léků (18).

## LITERATURA

1. Mahesh PA. Epidemiology and Risk Factors for Allergic Rhinitis. *J Adv Lung Health.* 2022;2(1):2-4.
2. Hoehle LP, Speth MM, Phillips KM, et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life. *Am J Rhinol Allergy.* 2017; 31(4):235-239.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5 Suppl): S147-334.
4. Colás C. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN study. *Allergy.* 2017;72(6):959-966.
5. Seberová E. Alergická rýma. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf; 2017.
6. Toppila-Salmi S, Renkonen J, Joenvaara S, et al. Allergen interactions with epithelium. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:29-32.
7. Chang CC. Sinusitis, Rhinitis, Asthma, and the Single Airway Hypothesis. In: *Diseases of the Sinuses.* 2013:173-194.
8. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy.* 2003;58:691-706.
9. Bousquet J, Melén E, Haahtela T, et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2023;78(5):1169-1203.
10. Dykewicz M, Wallace D, Amrol D, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146:721-767.
11. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, et al. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. *J Appl Lab Med.* 2019;3(5):883-898.
12. Rondón C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1192-1197.
13. Klimek L, Mullol J, Ellis AK, et al. Current Management of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(6): 1399-1412.
14. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:25.
15. Rybníček O, Seberová E, et al. Průvodce specifickou alergickou imunoterapií (SIT). Doporučení ČSAKI 2009. ČIPA, o. p. s.; Tigris. 2009.
16. Bousquet J, Holger J, Scheunemann C, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:70-80.e3.
17. Seberová E, Bachert C, Wytske EJ, et al. ARIA 2019. Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice. *Alergie Suppl.* 2020;1.
18. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):864-879.

# Alergenová imunoterapie inhalačních alergií

Jiří Nevrlka

Farmakologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

UPIRA, s. r. o., Brno

Specifická alergenová imunoterapie je jedinou kauzální a chorobu modifikující metodou léčby respiračních alergií. Představuje personalizovaný přístup k pacientovi, který může vést k navození dlouhodobé imunotolerance vůči příčinným alergenům. Může tak snížit nebo zcela eliminovat příznaky alergické rýmy, případně i alergického astmatu, zmenšit spotřebu farmakoterapie, zlepšit kvalitu života pacientů a v neposlední řadě jej ochránit před progresí alergického onemocnění. Článek se zabývá mechanismem účinku a efektivitou alergenové imunoterapie v léčbě onemocnění s vazbou na inhalační alergeny a také indikací a dostupnými terapeutickými možnostmi v podmínkách České republiky.

**Klíčová slova:** alergenová imunoterapie, inhalační alergie, alergická rýma, alergické astma.

## Allergen immunotherapy for respiratory allergies

Specific allergen immunotherapy is the only causal and disease-modifying treatment modality for respiratory allergies. It represents a personalized approach that may induce long-term immunotolerance to causal allergens. It can thus reduce or even completely eliminate symptoms of allergic rhinitis and, in some patients, allergic asthma, decrease the need for pharmacotherapy, improve patients' quality of life and, last but not least, protect them against progression of the allergic disease. This review summarizes the mechanisms of action and clinical efficacy of allergen immunotherapy in diseases related to inhalant allergens and discusses indications and available therapeutic options in the Czech Republic.

**Key words:** allergen immunotherapy, inhalant allergy, allergic rhinitis, allergic asthma.

## Úvod

Inhalační alergeny (zejména rostlinné pyly, roztoči domácího prachu, alergeny zvířat a spory plísní) se jako etiologický faktor významně podílejí na spektru chronických respiračních chorob zvláště v průmyslově vyvinutých zemích. Prevalence inhalačních alergií v Evropě se podle dostupných epidemiologických údajů odhaduje přibližně na třetinu populace a představuje závažný zdravotnický a socioekonomický problém (1).

Standardní farmakoterapie (H1-antihistaminika a intranazální a inhalační kortikosteroidy) poskytuje jen symptomatické až

semikauzální řešení bez vlivu na podstatu alergického procesu. Specifická alergenová imunoterapie (AIT) se naproti tomu řadí mezi choroby modifikující léčebné postupy a její efektivita je prokázána evidencí založenou na důkazech (EBM) (2). Představuje v současnosti jedinou možnost příčinné (kauzální) léčby respiračních alergií a je součástí komplexního přístupu ke zvládnutí inhalačních alergií také v podmínkách České republiky.

Aplikace tohoto léčebného postupu v praxi vyžaduje v souladu s doporučeními České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) a Evropské akademie alergologie a kli-

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

Tento článek je vypracován na základě autorových vlastních publikací a aktuální literatury. Článek nebyl dosud publikován ani zaslán k recenznímu řízení do jiného periodika.

### 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 18<sup>th</sup> 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:

Autor prohlašuje, že v přímé souvislosti s tématem tohoto článku není ve střetu zájmů. V uplynulých 24 měsících obdržel autor finanční podporu na přednášky na odborných akcích od farmaceutických firem – výrobců terapeutických alergenů: ALK-Abelló a Stallergenes Greer.

### Funding/Support:

Tato práce vznikla s podporou specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1722/2024, kterou poskytl MŠMT.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):19-24

<https://doi.org/10.36290/far.2026.011>

Článek přijat redakcí: 6. 2. 2026

Článek přijat k tisku: 22. 3. 2026

**MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka**

[jiri.nevrlka@seznam.cz](mailto:jiri.nevrlka@seznam.cz)

nické imunologie (EAACI) přesné diagnostické stanovení příčinného alergenu, správnou klinickou indikaci, výběr vhodné terapeutické formy a monitorování efektu léčby (3, 4). Pro Českou republiku jsou autoritativními dokumenty „Průvodce alergenovou imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP“ v poslední podobě z roku 2021 a SPC nabízených terapeutických alergenů (3, 5).

## Mechanismy účinku AIT

Specifická alergenová imunoterapie sahuje do fundamentálních mechanismů patogeneze alergie jako hypersenzitivní reakce přecitlivělosti typu I podle Coombsa a Gella. Její mechanismus účinku je v dnešní době chápán primárně jako komplexní reorganizace regulačních funkcí T-lymfocytů vedoucí k odklonu od nadměrně vystupňované Th2-mediované odpovědi, která je typická pro inhalační alergie (6).

Za klíčové mechanismy účinku AIT se považují (7):

- indukce alergen specifických regulačních T-lymfocytů (Treg) s produkčním profilem IL-10 a TGF- $\beta$ ,
- ovlivnění maturace antigen prezentujících dendritických buněk směrem k tolerogenní odpovědi,
- posun v produkci protilátek se snížením podílu vůči příčinnému alergenu specifických IgE oproti zvýšení specifických IgG4 protilátek (ve funkci „blokujeících“ protilátek),
- potlačení aktivačních signálů v mastocytech a bazofilech a redukce jejich alergenem vyvolané degranulace s uvolňováním biologicky aktivních mediátorů,
- redukce hyperreakivity sliznic v cílových orgánech se snížením lokální eozinofilní infiltrace a snížením tvorby proalergických cytokinů v místě expozice alergenu.

To vše může vést k vytvoření stabilní imunitolerance vůči příčinnému alergenu a navození dlouhodobého efektu, který přetrvává i po ukončení terapie (2, 8).

## Efektivita AIT

Specifická alergenová imunoterapie je vysoce účinná v přímém léčebném ovlivnění

respiračních alergií. Vede prokazatelně ke snížení nazální, resp. bronchiální hyperreakivity, k ústupu projevů alergické rýmy, resp. bronchiálního astmatu, ke snížení spotřeby standardní (úlevové) farmakoterapie a konečně ke zlepšení kvality života léčených pacientů (8). Účinnost AIT byla EBM prokázána při léčbě respirační alergie pylové, roztočové, plísňové, zvířecí i latexové (9). Nejvíce zkušeností, důkazů, ale také největší rozsah použití této léčebné metody alergologie v praxi je v rámci pylové (sezónní) a roztočové (celoroční) alergické rýmy. Součástí respektovaných doporučení Global Initiative for Asthma (GINA) pro léčbu bronchiálního astmatu je od roku 2017 aplikace roztočového sublinguálního tabletového extraktu (10).

V léčbě alergické rýmy je AIT plně srovnatelná a dle mnoha studií dokonce účinnější než standardní farmakoterapie, tj. H1-antihistaminika a nazální kortikosteroidy (např. metaanalýza Devillier JF et al. 2014 pro terapii alergické rýmy způsobené pylem travin (11)). Ostatně základní (registrační) klinické studie dokladující efekt moderních AIT léků pro terapii alergické rýmy jsou postaveny právě na průkazu dalšího prospěchu vůči standardní farmakoterapii (označované často zmatečně jako „placebo“) (5).

Abychom dosáhli v praxi při léčbě AIT optimálních výsledků a včas odhalili případné non-respondéry, je třeba včas a adekvátně zhodnotit její efekt (12). To se provádí obvykle po jednom roce nebo po první (max. druhé) sezóně včasné nasazené léčby. Optimální je přitom využít standardizované klinické parametry (13, 14).

AIT má nejen přímý léčebný efekt, ale současně i jedinečnou pozici vzhledem ke svému chorobu modifikujícímu účinku. Představuje v současnosti jedinou možnost kauzální léčby respiračních alergií. Je schopna, na rozdíl od standardní farmakoterapie, zlepšit až zvrátit vývoj (zhoršování) alergického onemocnění. Jde o triádu potenciálních benefitů, kdy AIT má při dostatečně dlouhém podávání (doporučuje se obvykle podávání 3 až 5 předsezónně-sezónních kurzů nebo u celoročních alergenů plných let) (4):

- 1) poskytovat dlouhotrvající účinnost s efekty přetrvávajícími i po jejím ukončení (2),
- 2) u vybraných skupin pacientů snižovat riziko progresu alergického onemocnění,

zejména přechodu z izolované alergické rýmy k manifestnímu průduškovému astmatu, i když dostupné studie jsou počtem i kvalitou zatím omezené a tento efekt nelze považovat za univerzálně prokázaný (2, 15),

- 3) potenciálně zpomalit rozvoj alergického procesu ve smyslu přechodu od alergenové monosenzibilizace k široké polyvalentní senzibilizaci; dosavadní data jsou však nejednotná a ochranný účinek proti vzniku nových senzibilizací zatím nelze vnímat jako jednoznačně potvrzený u všech skupin pacientů (2, 15).

AIT je vhodné indikovat dle zásady „čím dříve, tím lépe“. S postupem alergického procesu a rozvojem zánětlivého postižení šance na úspěch klesá a není rozhodně žádoucí čekat v indikaci až na selhání efektu standardní farmakoterapie. Naopak u vhodně a časně indikovaných pacientů (i dospělého věku) dochází někdy až k plné remisi alergického onemocnění. Také ekonomické analýzy dokumentují, že AIT je cost-effective strategie zejména při zahájení v raných stádiích onemocnění, s kumulativními úsporami dosahujícími významné hodnoty v horizontu 5–10 let (16).

Je třeba také zmínit častou interakci inhalační alergie a dalších etiologických faktorů v rámci respiračních onemocnění. V prostředí aktivního alergického zánětu obvykle stoupá nazální, resp. bronchiální hypersenzitivita i pro obecné iritanty jako chlad, prach, těkavé látky a pachy (17). Neléčená inhalační alergie má také potenciálně negativní důsledky pro četnost a tíži respiračních infekcí (18). Včasný léčebný zásah prostřednictvím AIT tak může mít pozitivní důsledky i pro primárně nealergické respirační potíže.

## Indikace AIT

V České republice je za indikaci i provedení léčby zodpovědný lékař specialista oboru alergologie a klinická imunologie (3). AIT je typickým příkladem personalizované léčby, kde lékař musí pečlivě zvážit indikaci, kontraindikace, možnosti spolupráce i vhodnost typu administrace a konkrétního terapeutika individuálně pro každého pacienta.

Správná indikace AIT vyžaduje splnění následujících kritérií (3, 4, 5):

- Klinická diagnóza respirační alergie: alergická rýma (resp. alergická astma) prokazatelně související s expozicí zvažovanému inhalačnímu alergenu.
- Objektivizace příčinného alergenu: potvrzení IgE-mediované přecitlivělosti pomocí kožních prick testů (SPT) a/nebo pozitivitou specifických IgE (sIgE) v krevním odběru. Preferenčně s průkazem dominantní přecitlivělosti na tzv. hlavní a druhově specifické alergeny pomocí komponentové (molekulární) diagnostiky. Sekundárně lze použít také bazofilní aktivací test (BAT). Ideálně lze verifikovat (v praxi obvykle nedostupné) provokačními testy alergenem (nazální, konjunktivální, bronchiální).
- Tíže choroby: tradičně byla AIT nahlížena jako léčba určená pro stavy perzistující středně těžké až těžké symptomatologie s nedostatečnou kontrolou při standardní farmakoterapii. Tento přístup dodnes předkládají indikační kritéria v rámci SPC některých terapeutických přípravků. Logickým a výhodnějším pro prognózu kvality života pacienta i společensko-ekonomicky je však indikovat tuto léčbu už v časně fázi onemocnění i při jeho lehčí formě. Tento přístup zohledňují současná doporučení ČSAKI i EAACI a postupně je inkorporován jako „pacientova preference léčby ovlivňující podstatu nemoci“ i do SPC nabízených terapeutik.
- Dostupnost terapeutického alergenu: jako standardizovaného a kvalitního terapeutického alergenu s prokázanou účinností v klinických studiích.
- Věk pacienta: AIT obvykle zahajujeme ve věku 5 až 65 let. Horní věková hranice není striktně stanovena – léčbu lze indikovat i u starších pacientů při zachované spolupráci a absenci závažných kontraindikací. Arbitrární omezení jsou uvedena v SPC konkrétních terapeutik.
- Psychosociální připravenost pacienta: pacient je plně informován o charakteru a okolnostech léčby vč. požadavku na její dlouhodobost (obvykle 3–5 let) a zavázal se k adherenci.

## Kontraindikace AIT

Specifická alergenová imunoterapie je při správné indikaci a provádění považována za

bezpečnou léčebnou metodu s nízkým výskytem závažných nežádoucích reakcí, zejména pokud jsou důsledně respektovány kontraindikace a požadavky na úpravu dávky podle aktuálního stavu pacienta a dalších rozhodných okolností (3, 4, 5).

### Absolutní kontraindikace

- těžké a/nebo nedostatečně kontrolované astma,
- aktivní systémové autoimunitní nebo maligní onemocnění,
- těhotenství v době zahajování AIT (u již probíhající dobře tolerované léčby lze po individuálním zvážení pokračovat bez navyšování dávky).

### Relativní kontraindikace

- závažná kardiopulmonální či jiná onemocnění (včetně psychických poruch), u nichž by AIT mohla představovat neadekvátní zátěž pacienta,
- závažná systémová nežádoucí reakce po AIT v anamnéze,
- léčba betablokatory (včetně topických forem) jako potenciální příčiny selhání adrenalinu při řešení případné závažné systémové nežádoucí reakce po AIT,
- závažná kardiopulmonální či jiná onemocnění, u nichž by potenciální systémová reakce na AIT nebo potřeba podání adrenalinu k jejich řešení znamenaly nepřiměřené riziko,
- nestabilní a jen částečně kontrolované astma.

**Situace vyžadující úpravu léčby** (tj. odložení dávky a/nebo snížení dávky, event. až ukončení podávání AIT)

- akutní febrilní či jiná závažnější infekce,
- akutní dekompenzace astmatu nebo jiného chronického onemocnění,
- další významné změny celkového zdravotního stavu pacienta,
- systémová nebo závažnější lokální reakce na předchozí dávku AIT,
- narušení sliznice ústní (čerstvá poranění, rány po stomatochirurgickém výkonu nebo extrakci zubu, stomatitida atd.) u sublinguální AIT,
- přerušování podávání AIT nad předepsaný interval.

## Dostupné formy AIT v České republice

Specifická alergenová imunoterapie je léčebný postup, při kterém se do organismu alergika v pravidelných časových intervalech vpravují přesně definované dávky terapeutického alergenu, na který je přecitlivělý. Pro léčbu inhalačních alergií jsou standardně dostupné dvě metody podávání terapeutického alergenu. Je to tradiční podávání cestou subkutánní injekce do paže (SCIT) a podávání sublinguální (SLIT) ve formě kapek nebo tablet (přesněji orodispergovatelných tablet).

Léčbu je třeba zahájit na pracovišti, které je připraveno (vybavením i personálně) ke zvládnutí případných nežádoucích reakcí včetně event. anafylaxe. Pacient má být srozuměn s indikací, formou a časovými souvislostmi podávání, ale i riziky léčby, včetně způsobu řešení případných nežádoucích reakcí. Akceptaci léčby SCIT má stvrdit podpisem informovaného souhlasu. Při podávání SCIT se dávka terapeutického alergenu zvyšuje jen postupně (například u přípravku Alutard SQ při obvyklém iniciačním protokolu v 16 aplikacích a 1–2 týdny) a po každé aplikaci je třeba pacienta pozorovat minimálně po dobu 30 minut. SLIT je zahajována také v ordinaci alergologa, ale další podávání je už plně v rukou pacienta a probíhá doma (3, 4, 5).

Při volbě způsobu podávání AIT postupujeme primárně dle zásady, že účinnost každého dlouhodobějšího léčebného postupu závisí v první řadě na spolupráci pacienta (19). SLIT přípravky je třeba aplikovat pravidelně denně a případné přerušování dávek bez ohledu na příčinu (obvykle ovšem pro non-adherenci pacienta) hrozí selháním efektu léčby. Skutečnost, že po dosažení cílové udržovací dávky je extraktová SCIT podávána po zbytek léčby s frekvencí až 8 týdnů, tak některým pacientům vyhovuje lépe. Potenciální principiální výhody a nevýhody aplikačních forem SCIT a SLIT jsou uvedeny v tabulce 1. Indikující alergolog samozřejmě zvažuje i jiné skutečnosti, například sílu EBM důkazů nebo empirické zkušenosti pro konkrétní typ alergenu a přípravek.

Nabídku dostupných AIT léčiv vč. jejich aplikačních cest a hrazeného režimu pro podávání k 31. 1. 2026 najdete v tabulce 2.

Oproti jiným (i evropským) zemím je nabídka v České republice poněkud omezená, ale dodávaná léčiva splňují požadavek na vysokou standardizaci složení terapeutického alergenu a plnou reprodukcibilitu výrobních šarží, která je podmínkou pro žádoucí efekt tohoto typu terapie (4).

### Závěr

Specifická alergenová imunoterapie inhalačních alergií je v České republice dobře dostupná léčebná metoda s kauzálním a chorobu modifikujícím efektem a EBM důkazy. Její správné využití v souladu s doporučeními ČSAKI a EAACI přispívá k dlouhodobému zlepšení zdravotního stavu a kvality života pacientů s respiračními alergiemi. Současně představuje unikátní možnost, jak potlačit přirozený průběh alergického onemocnění a zabránit jeho progresi nebo v příznivých případech dosáhnout i jeho plné remise. Implementace AIT do klinické praxe, podpořená správnou indikací a individualizovaným výběrem vhodné terapeutické formy a monitorováním efektu, přispívá k významnému snížení přímých i nepřímých nákladů na zdravotní péči a představuje zásadní celospolečenský benefit. Vzhledem k tomu, že jsou indikace, preskripce a vedení AIT vyhrazeny specialistům v oboru alergologie a klinické imunologie, je

Tab. 1. Srovnání aplikačních forem AIT

SCIT – výhody:
1. průběžná monitorace pacienta při aplikacích
2. není potřeba edukovat pacienta a spoléhat se na něj v principech samotné aplikace
3. adekvátní úprava dávky dle data návštěvy, stavu pacienta a dalších okolností
4. pro některé pacienty v udržovací fázi „méně zatěžující“ (7–12 aplikací ročně)
5. oproti SLIT menší frekvence lokálních nežádoucích účinků
SLIT kapková – výhody:
1. neintervenční (neinjekční) aplikace
2. pro většinu pacientů „méně zatěžující“ z hlediska času a vynaloženého úsilí
3. velmi nízké riziko systémových nežádoucích účinků a anafylaxe
4. možnost postupného zvyšování dávky při event. intoleranci (oproti tabletám)
5. není vázáno na místo ordinace, možná aplikace i mimo ČR
SLIT tabletová – výhody (viz SLIT kapková + navíc):
1. usnadňuje aplikaci, předpoklad lepší compliance oproti kapkám
2. stabilní léková forma (nejsou zvláštní podmínky skladování)

vaným výběrem vhodné terapeutické formy a monitorováním efektu, přispívá k významnému snížení přímých i nepřímých nákladů na zdravotní péči a představuje zásadní celospolečenský benefit. Vzhledem k tomu, že jsou indikace, preskripce a vedení AIT vyhrazeny specialistům v oboru alergologie a klinické imunologie, je

pro včasnou identifikaci vhodných kandidátů léčby klíčová úzká mezioborová spolupráce. Nezastupitelnou roli zde hrají zejména praktičtí lékaři a specialisté v oboru ORL a TRN, jejichž součinnost je nezbytná pro včasný záchyt pacientů a jejich odeslání k této léčbě dříve, než dojde k rozvoji ireverzibilních změn.

Tab. 2. Přehled terapeutických alergenů (vč. hmyzích) dostupných v ČR (k 31. 1. 2026) (5)

Výrobce	Název (další označení)	SPC – posl. revize	Obsah – terapeutický alergen	Aplikace a režim podávání (hrazený ZP)
Allergy Therapeutics	Pollinex Tree*	2021-03-25	Pyl: stromy (břízovité, směs líska, olše, bříza)	SCIT předsezónní
	Pollinex Rye*	2022-07-07	Pyl: traviny (směs 12 druhů travin a žita)	SCIT předsezónní
ALK-Abelló	Alutard SQ bříza (SQ108)	2024-11-29	Pyl: bříza	SCIT celoroční
	Alutard SQ bojíněk (SQ225)**	2025-01-15	Pyl: traviny (bojíněk)	SCIT celoroční
	Alutard SQ roztoči (SQ510)**	2024-08-26	Roztoči: směs druhů <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> a <i>Dermatophagoides farinae</i>	SCIT celoroční
	Alutard SQ pes (SQ553)**	2024-08-26	Zvířata: pes	SCIT celoroční
	Alutard SQ kočka (SQ555)**	2024-08-26	Zvířata: kočka	SCIT celoroční
	Alutard SQ hmyzí alergen – včela (SQ801)	2021-04-16	Jed hmyzu: včela	SCIT celoroční
	Alutard SQ hmyzí alergen – vosy (SQ802)	2021-04-16	Jed hmyzu: vosy	SCIT celoroční
	Itulazax (12 SQ-Bet)	2025-12-04	Pyl: bříza	SLIT tbl. předsezónní-sezónní
	Grazax (75000 SQ-T)	2024-12-19	Pyl: traviny (bojíněk)	SLIT tbl. předsezónní-sezónní
	Ragwizax (12 SQ-Amb)***	2025-12-04	Pyl: ambrosie	SLIT tbl. předsezónní-sezónní
Stallergenes Greer	Acarizax (12 SQ-HDM)	2024-12-12	Roztoči: směs druhů <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> a <i>Dermatophagoides farinae</i>	SLIT tbl. celoroční
	Staloral (10, 100 IR/ml, ref. 507)	2025-03-25	Zvířata: kočka	SLIT gtt. celoroční
	Staloral (10, 100 IC/ml, ref. 400)	2025-03-25	Plísně: <i>Alternaria</i>	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 350)	2024-07-23	Roztoči: směs druhů <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> a <i>Dermatophagoides farinae</i>	SLIT gtt. celoroční
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 752)	2024-07-23	Pyl: 3 stromy (břízovité, směs líska, olše, bříza)	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 615)	2024-07-23	Pyl: bříza	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 688)	2024-07-23	Pyl: 5 trav (směs 5 druhů trav)	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 605)	2024-07-23	Pyl: pelyněk	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Staloral 300 (10, 300 IR/ml, ref. 604)	2024-07-23	Pyl: ambrosie	SLIT gtt. předsezónní-sezónní
	Actair (100, 300 IR)	2023-01-12	Roztoči: směs druhů <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> a <i>Dermatophagoides farinae</i>	SLIT tbl. celoroční
Oralair (100, 300 IR)	2024-03-22	Pyl: 5 trav (směs 5 druhů trav)	SLIT gtt. předsezónní-sezónní	

Pozn.: SCIT = subkutánní (injekční) AIT, SLIT = sublinguální (kapková nebo tabletová) AIT

\*nejde o nativní extraktový alergen, ale o tzv. alergoid, kdy pylová směs je chemicky modifikována glutaraldehydem

\*\*aktuálně jsou dodávány pro ČR v úhradě ZP pouze udržovací dávky (nelze zahájit léčbu)

\*\*\*t. č. nemá stanovenou úhradu ze ZP

svědění očí , termín u lékaře , antihistamin

, nosní sprej



# Překonejme spolu alergie

Překonejte současnou i budoucí zátěž  
v podobě respirační alergie u dětí  
a přerušete cyklus respiračních alergií  
v raném věku, řešte podstatu problému  
pomocí ALK SLIT tablet\*

ACARIZAX®

GRAZAX®

ITULAZAX®

RAGWIZAX®



#### Zastoupení v ČR:

ALK Slovakia s.r.o. – odštěpný závod  
Türkova 2319/5b, 149 00 Praha 4  
tel.: + 420 233 312 907  
[www.alk.net/cz](http://www.alk.net/cz)

CZ-TBL-2600003

Datum přípravy materiálu: únor 2026

\*ALK SLIT tablety se indikují pro užití v následujících věkových skupinách ACARIZAX® u dětí (5-17 let) a dospělých s klinickou anamnézou a pozitivním testem citlivosti na roztocě domácího prachu (kožní prick test a/nebo specifické IgE) se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou způsobenou roztoci domácího prachu přetrvávající i přes léčbu přípravky ulevujícími od příznaků a dospělých (18-65 let), kteří mají alergické astma způsobené roztoci domácího prachu<sup>1</sup>, GRAZAX® jako onemocnění modifikující léčba rinitidy a konjunktivitidy vyvolané travním pylem u dospělých pacientů a dětí (starších 5 let) s klinicky významnými příznaky a diagnostikované pozitivním kožním prick testem a/nebo specifickým IgE testem na travní pyl<sup>2</sup>; ITULAZAX® k léčbě dospělých a dětí (od 5 let) se středně závažnou až závažnou alergickou rinitidou a/nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem ze skupiny alergenů homologních s břízou<sup>3</sup>; RAGWIZAX® u dospělých a dětí (od 5 let) na alergickou rinitidu způsobenou pylem ambrozie s konjunktivitidou nebo bez ní přes užívání léků ulevujících od příznaků<sup>4</sup>. Pro více informací viz souhrn údajů o přípravcích ACARIZAX®<sup>1</sup>, GRAZAX®<sup>2</sup>, ITULAZAX®<sup>3</sup>, RAGWIZAX®<sup>4</sup>.

**ALK**

Rise Above Allergies  
ALK SLIT-tablets\*

**LITERATURA**

1. EAACI. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology Advocacy Manifesto [Internet]. EAACI; 2024 [cited 2026-01-06]. Available from: [https://eaaci.org/wp-content/uploads/2024/02/EAACI\\_Advocacy\\_Manifesto.pdf](https://eaaci.org/wp-content/uploads/2024/02/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf).
2. Muraro A, et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews. EAACI; 2017. ISBN 978-3-9524815-0-9.
3. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. Praha: Tigris; 2021.
4. Muraro A, Roberts G. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations. EAACI; 2017. ISBN 978-3-9524815-1-6.
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrny údajů o přípravku (SPC) registrovaných terapeutických alergenů [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2026-01-06]. Available from: <https://www.sukl.cz>.
6. Passalacqua G. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2014. World Allergy Organ J. 2014;7(1):21.
7. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J. 2015;8(1):17.
8. Viswanathan RK, Busse WW. Allergen Immunotherapy in Allergic Respiratory Diseases: From Mechanisms to Meta-analyses. Chest. 2012;141(5):1303-1314.
9. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2012;8(10):1499-1512.
10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 update [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2017 [cited 2026-01-06]. Available from: <https://ginasthma.org>.
11. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, et al. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Med. 2014;12:71.
12. Nevrkla J. Hodnocení efektu alergenové imunoterapie v rámci léčby respiračních alergií. Vnitř Lék. 2025;71(7):468-472.
13. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy. 2014;69(7):854-867.
14. Kappen J, Diamant Z, Agache I, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. Allergy. 2023;78(11):2835-2850.
15. Gradman J, Halken S. Preventive Effect of Allergen Immunotherapy on Asthma and New Sensitizations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(5):1813-1817.
16. Asaria M, Dhimi S, van Ree R, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. Allergy. 2018;73(2):269-283.
17. Klimek L, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the precision medicine era. Allergy. 2019;74(12):2386-2398.
18. Cirillo I, Marseglia G, Klersy C, et al. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects. Allergy. 2007;62(9):1087-1090.
19. Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S, et al. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy. Allergy. 2010;65(10):1341-1342.

# Biologická léčba astmatu na konci první čtvrtiny 21. století

Jakub Novosad, Irena Krčmová

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové  
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Bronchiální astma postihuje celosvětově více než 339 milionů lidí, přičemž tradiční léčba dosahuje maximálního úspěchu jen u cca 50–60% pacientů. Od přelomu 21. století pozorujeme revoluci v astmatologii, spočívající v zavedení precizované medicíny zaměřené jednak na identifikaci patogeneticky kauzálních molekulárních endotypů choroby (type 2-high a type 2-low) pomocí biomarkerů (eozinofily, FeNO, IgE), a dále zavedení cílené biologické léčby monoklonálními protilátkami: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, depemokimab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R), dupilumab (anti-IL-4R) a tezepelumab (anti-TSLP). Biologická léčba těžkého refrakterního astmatu dokáže stabilizovat onemocnění i za situací, kdy konvenční terapie selhávala, redukuje těžké exacerbace a snižuje či dokonce umožňuje vysadit systémovou kortikoterapii. To vše vede ke zlepšení kvality života pacientů. V následujícím textu je shrnuta patogeneze astmatu, mechanismy účinku jednotlivých biologik a jejich klinická aplikace v kontextu precizované terapie.

**Klíčová slova:** astma, imunopatogeneze, biologická léčba.

## Biological treatment of asthma at the end of the first quarter of the 21<sup>st</sup> century

Bronchial asthma affects more than 339 million people worldwide, with traditional treatment achieving ultimate success in only about 50–60% of patients. Since the turn of the 21<sup>st</sup> century, we have been facing a revolution in asthmatology, consisting in the introduction of precision medicine focused on identifying pathogenetically causal molecular endotypes of the disease (type 2-high and type 2-low) using biomarkers (eosinophils, FeNO, IgE) and the introduction of targeted biological treatment with monoclonal antibodies: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, depemokimab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R), dupilumab (anti-IL-4R) and tezepelumab (anti-TSLP). Biological treatment of severe refractory asthma can stabilise the disease even in situations where conventional therapy has failed, reduce severe exacerbations and reduce or even allow the discontinuation of systemic corticosteroid therapy. All of the mentioned factors lead to improved quality of life for patients. The following text summarises the pathogenesis of asthma, the mechanisms of action of individual biologics, and their clinical application in the context of precision therapy.

**Key words:** asthma, immunopathogenesis, biological treatment.

## Krise tradičního modelu léčby astmatu

Od poloviny 20. století pozorujeme exponenciální nárůst nákladů na výzkum a vývoj nových léků a zdravotní péči jako takovou.

Tato v dnešní době představuje již největší položku v rozpočtech většiny ekonomik zemí světa. Není bez zajímavosti, že pravděpodobnost uvedení nově studované substance na trh v podobě klinicky a komerčně dostupného

### 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 18<sup>th</sup> 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.* 2026;40(1):25-33  
<https://doi.org/10.36290/far.2026.010>

Článek přijat redakci: 26. 1. 2026

Článek přijat k tisku: 28. 2. 2026

**doc. MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.**

[jakub.novosad@fnhk.cz](mailto:jakub.novosad@fnhk.cz)

léčiva nepřekračuje 8 %, přičemž největší počet molekul (až 66 %) selže ve 2. fázi klinických testů. Průměrná doba celého procesu představuje cca 12–15 let, a náklady na vývoj jednoho nového preparátu činí cca 2,87 miliard dolarů. Musíme dále vzít v potaz i skutečnost, že jen asi 3 léčiva z 10 uvedených na trh generují zisk, který náklady spojené s vývojem skutečně pokryje (1).

Ani registrace léku ještě nemusí být konečnou zastávkou. Např. jen v letech 1994–2015 americký úřad FDA (U. S. Food and Drugs Administration) zrušil registraci u 215 léčivých přípravků z důvodů nově se objevivších bezpečnostních rizik a předpokládá se, že např. až 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu (1).

Problematická je i obecná účinnost léčby. Odhaduje se, že i správně indikovaná léčba u správně zvoleného pacienta se správně diagnostikovaným onemocněním může mít podle některých zdrojů v průměru jen cca 50 % pravděpodobnost úspěchu. Například u bronchiálního astmatu podle některých zdrojů může léčba naplnit naše očekávání maximálně u cca 60 % nemocných (1, 2) i vzhledem k alarmující nízké adherenci (zpravidla nepřekračující 50 %), a to i u jeho nejtěžších forem (3).

Součtem komplikované diagnostiky a málo efektivní terapie spojené i s nedostatečnou adherencí k léčbě ze strany samotných nemocných zjišťujeme, že u 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává onemocnění pod nedostatečnou kontrolou (4). Je zjevné, že tento model péče o nemocné není dlouhodobě udržitelný, viz Tab. 1.

### Precizovaná medicína

Odpovědí na otázku enormní nákladnosti zdravotní péče a potřeby zvýšení efektivity léčby chorob je mimo jiné i inovativní přístup k jejich definici, klasifikaci a přísně individu-

alizované terapii, tzv. „precizovaná medicína“ (existuje diskrétní definiční rozdíl mezi „personalizovanou“ a „precizovanou“ léčbou). Precizovaná či přesná medicína je Institutem pro precizovanou medicínu definována jako „cílená a individualizovaná péče o pacienty, která se opírá o jejich specifický genetický profil a lékařskou anamnézu s cílem klasifikovat jednotlivce do subpopulací s rozdílnou vnímavostí k chorobám, jejich prognózou a citlivostí k léčbě. Terapie by pak měla být použita pouze v případech, kdy dosahuje nejvyšší efektivity a bezpečnosti“ (1, 5).

Rozvoj precizované medicíny se nevyhnul ani astmatologii. Skutečné docenění významu a implementace těchto postupů představuje přesnou patogenetickou klasifikaci konkrétní formy choroby (tzv. fenotypizace/endotypizace zánětu bronchiálního astmatu). Je zároveň i nezbytnou podmínkou aktuálně doporučované léčby, zejména biologické (6).

### Bronchiální astma, jeho diagnostika, fenotypy a endotypy

Bronchiální astma je velmi heterogenní chronické onemocnění dýchacích cest, které je způsobeno jednak jejich zánětem a jednak tzv. hyperreaktivitou vedoucí k jejich variabilní obstrukci. Klinicky se tyto změny projevují intermitentně či trvale se vyskytujícími potížemi v podobě: 1) dušnosti v průběhu dne či v noci, 2) tísně na prsou, 3) hvízdavého dechu, 4) kašle či 5) omezením tolerance fyzické zátěže (7).

Podle světové zdravotnické organizace (WHO) se jedná o jedno z nejčastějších (a mezi dětmi vůbec nejčastější) nepřenositelných onemocnění. Předpokládá se, že v současné době trpí astmatem více než 339 milionů nemocných (8). Česká republika je díky datům Státního zdravotního ústavu (SZÚ) od 90. let 20. století řazena mezi země s nízkým výskytem alergických onemocnění, včetně astmatu. Poslední analýzy výskytu astmatu

v Moravskoslezském kraji z roku 2015 odhadují prevalenci u dětí ve věku 5–17 let 11,2 % (9). Strážlivým odhadem lze předpokládat, že se v ČR vyskytuje minimálně 500 000 astmatiků.

Jak vyplývá z definice astmatu, jeho diagnostika se opírá o dva základní pilíře, 1) průkaz variabilní obstrukce dýchacích cest a 2) průkaz zánětu v dýchacích cestách se zaměřením na přítomnost specifických známek vypovídajících o jeho povaze. Klíčovou úlohu v tomto směru sehrává funkční vyšetření plic (spirometrie, bronchomotorické testy), kvalitativní vyšetření vydechaného vzduchu (vyšetření frakce NO ve vydechaném vzduchu – FeNO), alergologické vyšetření (anamnéza, kožní prick testy) a dále vyšetření periferní krve (zejména přítomnost eozinofilů, známek atopické reaktivity, tj. celkového a specifického imunoglobulinu E, IgE). Spíše výjimečně dochází ještě k vyšetření cytologie indukovaného sputa.

Samotné stanovení diagnózy je však teprve prvním krokem k definitivnímu popisu biologické povahy onemocnění, který vyžaduje i stanovení jeho tíže a zánětlivého fenotypu (tj. souhrnu klinických charakteristik onemocnění) či endotypu (tj. konkrétních molekulárních a buněčných mechanismů na jejich pozadí). Aktuální česká i mezinárodní doporučení tak definují tři základní subtypy astmatu – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní. Zjednodušeně lze říci, že jejich definice reflektuje imunopatogenezi konkrétní formy zánětu.

V souladu s aktuálním pohledem na základní modely zánětlivé reakce imunitního systému se vžila i další (se jmenovaným dělením plně kompatibilní) klasifikace opírající se o přítomnost známek zánětu typu 2 (zánět, který je charakteristický aktivací pomocných Th2 lymfocytů, ILC2 buněk a eozinofilů): Type 2-high (eozinofilní, často steroid-senzitivní) a Type 2-low (noneozinofilní, zpravidla steroid-rezistentní).

Tab. 1. Krize tradičního modelu léčby astmatu

Vývoj léků je neefektivní a nákladný	Léčba selhává a má svá rizika	Astma zůstává nedostatečně kontrolováno
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ &lt; 8 % pravděpodobnost uvedení na trh studované substance</li> <li>■ 66 % nových molekul selže ve 2. fázi klinických testů</li> <li>■ 12–15 let je průměrná doba vývoje</li> <li>■ ~2,87 miliardy USD náklady na jeden nový preparát</li> <li>■ jen 3 z 10 léků na trhu generují zisk, který pokryje náklady</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ průměrná pravděpodobnost úspěchu správně indikované léčby je jen ~50 %</li> <li>■ u astmatu léčba naplní očekávání maximálně u ~60 % nemocných</li> <li>■ 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává pod nedostatečnou kontrolou</li> <li>■ nízká adherence k léčbě (často &lt; 50 %)</li> </ul>

Type 2-high endotyp lze dále rozdělit na dominantně alergický (Th2-high – klíčová role Th2 lymfocytů, jimi produkovaných cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13 a dále IgE protilátek, zpravidla citlivější na léčbu kortikosteroidy) anebo nealergický subendotyp (ILC2-high – dominantně působící ILC2 buňky a jimi produkované cytokiny IL-5 a IL-13, často méně citlivý na kortikoterapii). Diagnosticky se využívají minimálně 3 základní biomarkery – počet eozinofilů v periferní krvi (marker zejména aktivity IL-5), FeNO (marker zejména IL-13) a konečně alergologické vyšetření + celkové a specifické IgE (marker dominantně IL-4 a dále IL-13) (10).

Oproti detailně popsané imunopatogenezi eozinofilního astmatu (Type 2-high) toho o subtypech non-eozinofilních (Type 2-low) víme mnohem méně. Jako spouštěcí faktory jsou zpravidla podezřívány infekce a poškození dýchacích cest oxidativním stresem. Ve středu řídicích mechanismů stojí zejména pomocné lymfocyty Th1 a Th17 a dále buňky ILC1 a ILC3. Mezi klíčové humorální regulátory se řadí mj. IL-8, interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), IL-17, IL-1 $\alpha$ , granzym B či např. tumor-nekrotizující faktor  $\alpha$  - TNF $\alpha$  (11).

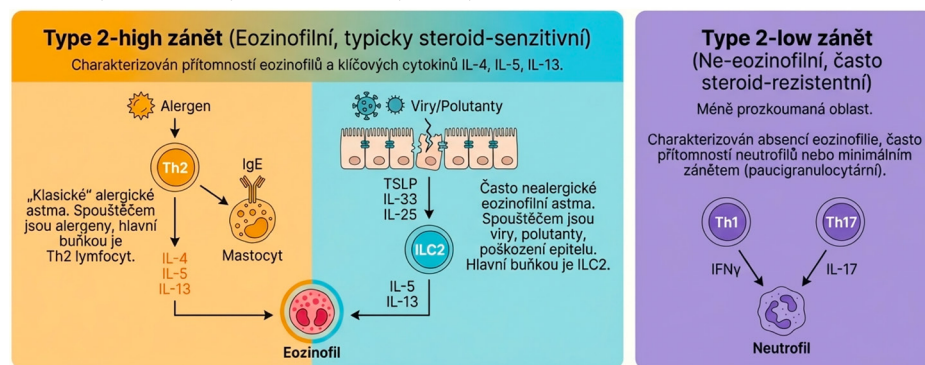
Doplňme dále, že oba imunopatogennícky značně odlišné fenotypy mají důležitý průsečík, kterým je poškození epitelu a indukce tvorby tzv. alarminů (poplašných molekul informujících imunitní systém o tkáňovém poškození), jako jsou thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25. Tohoto faktu využívají léčiva namířená proti těmto molekulám, která díky tomu mohou působit jak u Type 2-high tak Type 2-low astmat (12).

Z časového hlediska lze zánětlivý proces rozdělit na fázi iniciační (poškození epitelu a uvolnění alarminů), aktivační (interakce mezi dendritickými buňkami a naivními T-lymfocyty, popř. přímá aktivace ILC-2 buněk), amplifikační (produkce prozáněťových cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13) a konečně fázi efektorovou (aktivace a infiltrace buňkami přirozené imunity, zejména eozinofily a mastocyty a dále produkce IgE protilátek plazmatickými buňkami).

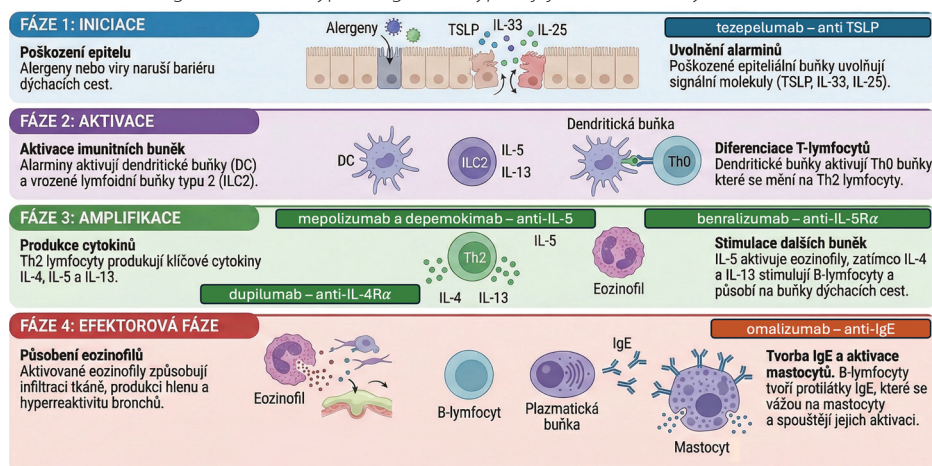
Zapojení cytokinů v patogenezi odlišných zánětlivých fenotypů/endotypů astmatu je znázorněno na obrázku 1, fáze aktivace zánětu jsou schematicky znázorněny na obrázku 2.

Z hlediska tíže onemocnění dělíme na: 1) intermitentní astma, 2) lehké astma, 3)

**Obr. 1.** Type 2-high a Type 2-low zánětlivý endotyp astmatu



**Obr. 2.** Imunologická kaskáda Type 2-high endotypu a její ovlivnění léčivy



středně těžké astma, 4) těžké astma a 5) těžké refrakterní astma. Klasifikace se odvíjí zejména od intenzity léčby potřebné na udržení kontroly choroby. Jedním z hlavních klinických projevů těžkého astmatu jsou opakované exacerbace. Exacerbace je definována jako akutní či subakutní zhoršení příznaků nemoci a/nebo plicních funkcí nad rámec běžného kolísání, trvající minimálně dva dny a vyžadující změnu léčby. Pokud je nezbytné nasadit systémovou kortikoterapii na dobu tří a více dnů, pak se exacerbace označuje jako těžká (10). Těžké refrakterní astma je takové astma, které se nedaří udržet pod kontrolou i přes dobrou spolupráci pacienta a maximální konvenční terapii, včetně adekvátní léčby komorbidit.

Předpokládá se, že v našem prostředí se vyskytuje cca 10 % astmatiků, kteří nemají své onemocnění pod kontrolou (toto číslo je ještě relativně nízké při srovnání s výsledky např. ve Velké Británii, kde nedosáhne optimální kontroly cca 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou (4), respektive 38 % u těžkých forem (13)). Dále byla odhadnuta prevalence

nemocných trpících tou nejtěžší formou astmatu refrakterního ke konvenční léčbě 2,1 % (14). Tito nemocní mají sklon k těžkým exacerbacím s nutností pulzní nebo dokonce kontinuální ( $\geq 50$  dní v předchozím roce) terapie systémovými steroidy (15). Některé analýzy dokládají, že péče o těžké astmatiky zkonsumuje až 60 % všech nákladů na léčbu astmatu (16).

Terapie astmatu byla historicky zaměřená dominantně na ovlivnění průchodnosti dýchacích cest prostřednictvím cholinergních a adrenergických receptorů vegetativního nervového systému, nicméně se zavedením protizánětlivě působících inhalačních kortikosteroidů v 70. letech 20. století se stalo jejich užití naprostým základem u všech tíží astmatu. Jejich hlavní přínos kromě zefektivnění léčby představuje i zásadní redukci rizika nežádoucích účinků systémové kortikoterapie, která i nadále představuje ve strategii léčby astmatu „ultimum refugium“. Zaměření na zánět dýchacích cest je společným jmenovatelem i pro léčbu biologickou, i když její mechanismus je daleko specifitější, než je tomu u glukokortikoidů (7).

Důležitým milníkem v terapeutických strategiích byl rok 2003, kdy bylo americkým úřadem FDA k léčbě astmatu registrováno vůbec první biologikum (molekula omalizumab – anti-IgE). V roce 2015 pak byla tato léčba upřednostněna před dlouhodobou systémovou kortikoterapií (17). Shrňme v úvodu, že hlavní přínos biologické léčby těžkého astmatu, které je refrakterní ke konvenční léčbě, je snížení rizika těžkých exacerbací, snížení spotřeby či dokonce úplné vysazení systémové kortikoterapie a zvýšení kvality života nemocných.

## Principy biologické léčby astmatu obecně

Biologická léčba astmatu využívající monoklonální protilátky namířené proti klíčovým signálním či efektorovým molekulám (konkrétně IgE – omalizumab, IL-5 – mepolizumab, benralizumab, depemokimab, IL-4 a IL-13 – dupilumab či TSLP – tezepelumab) ať už cestou přímé inaktivace cytokinu či cestou blokády jeho receptoru s následnou indukci apoptózy terčových buněk) vstoupila do astmatologie na počátku 21. století.

Tradičně byla biologická léčiva definičně dělena na 3 skupiny preparátů: 1) cytokiny, 2) monoklonální protilátky a 3) fúzní proteiny (solubilní receptory pro cytokiny a solubilní buněčné ligandy) (18). Novější a poněkud širší definice řadí do této skupiny jakékoli léčivo, které je přímo produkováno či extrahováno z živých biologických systémů. Mohou to tedy být: 1) deriváty krve a krevní plazmy, 2) vakcíny, 3) toxiny a antitoxiny, 4) terapeutické alergeny, 5) rekombinantní a fúzní proteiny, 6) monoklonální protilátky, 7) geny a genová terapie, 8) buňky a živé tkáně.

Monoklonální protilátky (o kterých bude dále pojednáno) jsou jedním z jejich nejdůležitějších a nejintenzivněji se vyvíjejících reprezentantů, nicméně zejména v terénu atopické reaktivity a alergického astmatu bychom neměli zapomínat ani na klíčovou roli specifické alergenové imunoterapie, která splňuje definici biologické léčby a je jejím autentickým zástupcem. Její využití je navíc typickým příkladem precizované medicíny.

Mezi základní charakteristiky biologických preparátů obecně (na rozdíl od nízkomolekulárních syntetických léčiv) patří jejich

proteinová či glykoproteinová struktura, která je mnohdy jen obtížně definovatelná a je potenciálně imunogenní a alergenní, což je spojeno se specifickým spektrem možných nežádoucích účinků. U biologik je dále významně odlišná farmakokinetika – není možné vstřebávání ze zažívacího traktu, důležitou roli v jejich distribuci sehrává kompartmentalizace lipidovými membránami, a proto musejí být podávány parenterálně (subkutánně či intravenózně). Mají zpravidla i menší distribuční objem s pomalým přestupem do periferních tkání v průběhu cca dvou dnů po podání. Liší se rovněž mechanismy své degradace, která může být ovlivněna glykací proteinů či jejich vazbou na receptory, což prodlužuje jejich biologický poločas (na cca 20 až 60 dnů) (19). U těchto preparátů dále nelze snadno definovat generika, preparáty s identickou specificitou jsou proto označovány jako „biosimilární léčiva“ (20). První biosimilární léčivo již vstoupilo i do léčby astmatu (generická forma omalizumabu – omalizumab-igec) (21, 22).

Dodejme, že WHO aktualizovala nomenklaturu monoklonálních protilátek. Od roku 2022 se pro nově registrovaná léčiva přestala používat dříve univerzální přípona -mab a byla nahrazena čtyřmi novými kategoriemi podle typu protilátky: 1) -tug (unmodified immunoglobulins – monospecifické protilátky s nemodifikovanými konstantními oblastmi), 2) -bart (artificial immunoglobulins – monospecifické protilátky s uměle upravenými aminokyselinami v konstantních oblastech), 3) -mig (multi-specific immunoglobulins – bi-specifické a multi-specifické protilátky bez ohledu na jejich formát nebo tvar) a 4) -ment (immunoglobulin fragments – fragmenty protilátek (např. scFv-Fc), které obsahují alespoň jednu variabilní doménu, ale nejsou kompletními imunoglobuliny). Došlo i k dalším inovacím: 5) konec infixů (vpon) označujících původ – dřívější infixy jako -zu- (humanizovaná) nebo -xi- (chimérická) byly zrušeny, protože moderní technologie činí tyto rozdíly nejednoznačnými a 6) změny v cílových infixech – některé infixy označující cíl léčby byly upraveny pro lepší čitelnost. Důležité je, že léčiva schválená před touto změnou si své původní názvy s koncovkou -mab ponechávají (23).

## Blokáda IgE (omalizumab)

Omalizumab (Xolair) je humanizovanou, z rekombinantní DNA odvozenou protilátkou (IgG<sub>1</sub>, κ), namířenou proti Fc fragmentu molekul IgE (doména CH3). Navázání omalizumabu na molekulu IgE následně zabrání její vazbě na příslušný vysokoafinní receptor FcεRI, nacházející se zejména na povrchu žírných buněk a bazofilů, čímž inhibuje jejich degranulaci v rámci časné alergické odpovědi. Jeho účinky jsou však daleko komplexnější.

Byl popsán příznivý efekt na redukcii ztlustění subepiteliálního retikulárního vaziva (24). Bez zajímavosti není ani posilující účinek na produkci interferonu α (IFNα), díky němuž zvyšuje protivirovou obranyschopnost a tím snižuje sklon k exacerbacím astmatu indukovaným virovými infekcemi (25).

Metaanalýza sedmi kontrolovaných studií s omalizumabem u bronchiálního astmatu potvrdila klinicky významný efekt léčby těžkého astmatu snížením četnosti exacerbací o 38 % ve srovnání s placebem, a to navzdory snížení celkové dávky inhalačních steroidů. Dále bylo jednoznačně prokázáno, že u pacientů léčených omalizumabem dochází ke snížení četnosti návštěv lékaře, pohotovosti a hospitalizací z důvodu exacerbací (26). Postregistračně byla provedena celá řada pozorování z reálné klinické praxe (tzv. RWE /real-world evidence/ studie), např. studie PERSIST (27), eXperience (28) či sledování v rámci českého registru CAR (Czech Anti-IgE registry). I tyto analýzy potvrdily významný efekt léčby na kvalitu života nemocných (29).

Klinicky důležitá je dále otázka perzistence efektu léčby po jejím přerušení či ukončení (v současné době k tomu dochází jen v případě její inefektivity, intolerance či na výslovnou žádost pacienta). Ukázalo se, že velmi pravděpodobně dochází k pozvolnému relapsu potíží, opětovnému nárůstu spotřeby terapie a snížení kontroly astmatu, které je doprovázeno vzestupem volného IgE a exprese FcεRI (30), nicméně některé účinky jsou patrné ještě jeden rok po vysazení (31).

Omalizumab je účinný i u chronické idiopatické kopřivky rezistentní na léčbu antihistaminiky (32) (pro tuto indikaci byl omalizumab registrován v roce 2014) a dále u paci-

entů s chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy (CRSwNP – registrován v roce 2020). V současné době jsou intenzivně studovány potenciální benefity pro pacienty s potravinovou alergií (33) (v USA již registrováno od roku 2024). Dodejme, že léčivo není indikováno k léčbě akutních stavů.

Léčbu alergického astmatu omalizumabem lze zahájit u pacientů starších 6 let, pokud onemocnění není pod kontrolou i přes intenzivní kombinovanou léčbu inhalačními steroidy a dlouhodobě působícími beta-mimetiky a má sklon k těžkým exacerbacím (minimálně dvě za posledních 12 měsíců). Alergologickým vyšetřením musí být dále prokázána klinicky relevantní senzibilizace na minimálně jeden celoroční alergen (např. roztoči či plísňe) a hladina celkového IgE v rozmezí 30–1 500 IU/ml u dětí ve věku 6–11 let, u starších pacientů v rozmezí 30–700 IU/ml. SÚKL a plátcí zdravotní péče dále schválili úhradu terapie i v indikaci chronické spontánní urtikárie pro nemocné nad 12 let věku ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

### Blokáda IL-5 a inhibice eozinofilů (mepolizumab, depemokimab, reslizumab a benralizumab)

Mepolizumab (Nucala) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG<sub>1</sub>, κ) proti IL-5, hlavnímu růstovému faktoru eozinofilů. První studie u pacientů s astmatem na počátku 21. století překvapivě neprokázaly očekávaný klinický efekt i přes přesvědčení o kauzální roli eozinofilů v patogenezi astmatu. Trvalo pak dalších téměř 10 let, než bylo objasněno, že nepodkročitelnou podmínkou příznivého účinku je přítomnost známek aktivního eozinofilního zánětu. Jednalo se tak o jeden z prvních důkazů nezbytnosti fenotypizace zánětu před rozhodnutím o zahájení cílené terapie (34).

Nově vytvořený rámec výběru vhodných pacientů pro léčbu byl aplikován v registračních studiích fáze III – DREAM (i. v. mepolizumab u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů ve sputu,  $\geq 3\%$ ) (35) a MENSA (i. v. mepolizumab vs. s. c. mepolizumab u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi  $\geq 150/\mu\text{l}$ , nebo minimálně 1× za předchozí rok  $\geq 300/\mu\text{l}$ ) (36). Tyto studie byly zaměřeny na četnost

těžkých exacerbací astmatu. Následující studie SIRIUS (37) zkoumala šetřící účinek na léčbu steroidy a konečně studie MUSCA (38) analyzovala kvalitu života pacientů ve vztahu k jejich zdravotnímu stavu rovněž u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi.

Ukázalo se rovněž, že u těžkých eozinofilních astmatiků léčených mepolizumabem dochází k redukci příznaků chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP). Tato pozorování byla následně cíleně studována i v této indikaci (studie fáze III – SYNAPSE (Study in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab)) a výsledky potvrdily, že mepolizumab snižuje počet chirurgických zákroků, nutnost užití systémových kortikosteroidů a zlepšuje příznaky spolu s významnou redukcí počtu eozinofilů v krvi (39).

Vedle onemocnění postihujících primárně horní a dolní cesty dýchací (astma a CRSwNP), byl potvrzen účinek u hypereozinofilního syndromu bez průkazu mutace FIP1L1/PDGFR (40). Podobně byl demonstrován efekt léčby i u nemocných trpících eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA) (41–43). To umožnilo registrovat v roce 2021 a 2022 mepolizumab i pro tyto závažné diagnózy. Recentně byl mepolizumab registrován i pro nemocné trpící chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Od roku 2018 byla schválena úhrada preparátu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, její definice byla v následujících letech inovována do současné podoby – mepolizumab je hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno a) nejméně 300 eozinofilů/ $\mu\text{l}$  periferní krve a mají dokumentované nejméně 2 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě nebo b) nejméně 150 eozinofilů/ $\mu\text{l}$  periferní krve a užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)). Úhradové podmínky pro

léčbu CRSwNP, HES, EGPA a CHOPN nebyly doposud stanoveny.

Recentně byla vyvinuta i další monoklonální protilátka namířená proti IL-5, nicméně s vyšší afinitou a pomalejší disociací pomocí úpravy Fc fragmentu – depemokimab (IgG<sub>1</sub>, κ, preparát Exdensur). Díky uvedené modifikaci vykazuje molekula depemokimab vyšší afinitu receptoru FcRn (neonatální receptor Fc fragmentu), což prodlužuje jeho biologický poločas až na 53 dní (2–3× delší než u mepolizumabu) a umožňuje tak dávkování 1× za 26 týdnů (44). Preparát již prokázal svou účinnost u nemocných s eozinofilním astmatem ve studiích fáze III SWIFT 1 a 2 (došlo k redukci četnosti exacerbací o 48–58%) a jeho registrace v této indikaci již proběhla v USA, Velké Británii a Japonsku, v EU je jen otázkou času (EMA již vydala souhlasné stanovisko, předpokládaná registrace spolu s diagnózou CRSwNP bude v prvním čtvrtletí 2026) (45–47).

Připomeňme, že v České republice je registrován a formálně má i stanoveny podmínky úhrady reslizumab (preparát Cinquaero), nicméně jeho distribuce je pozastavena a je tudíž nedostupný. Reslizumab (SCH55700) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG<sub>4</sub>, κ) namířená podobně jako mepolizumab proti lidskému interleukinu-5 (IL-5) a má i stejný mechanismus účinku. Reslizumab byl registrován u pacientů s eozinofilním fenotypem bronchiálního astmatu jak v Americe (FDA) tak v Evropě (EMA) v roce 2016. Podmínky úhrady byly velmi podobné stanoveným kritériím pro úhradu léčby mepolizumabem s rozdílem vyšší požadované hladiny eozinofilů v periferní krvi, která musí být minimálně 400 buněk v  $\mu\text{l}$  ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

Poslední molekulou, namířenou proti eozinofilům prostřednictvím signalizace IL-5 je benralizumab (humanizovaná, afukosylovaná, monoklonální protilátka IgG<sub>1</sub>, κ, Fasenna). Jeho účinek je ale odlišný. Na rozdíl od mepolizumabu a depemokimabu váže s vysokou afinitou a specificitou alfa podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5R $\alpha$ ), čímž zabráni vazbě IL-5 a přenosu signálu do nitra buňky a zároveň indukuje smrt eozinofilu apoptózou (mechanismem buňkami zprostředkované cytotoxicity závislé na protilátkách – ADCC) (48). Spojením obou účinků je docíleno velmi rychlé deplece eozinofilů a eozinofilních prekurzorů již do 24

hodin po prvním podání léčiva, a to jak v dýchacích cestách, tak v periferní krvi a kostní dřeni (49). Apoptotická smrt eozinofilů navíc díky svému regulovanému průběhu zabraňuje neřízenému uvolnění cytotoxického obsahu specifických granulí (50).

Ve třech registračních studiích fáze III byla sledována účinnost benralizumabu (SIROCCO (51) a CALIMA (52)) u nemocných s těžkým eozinofilním astmatem. Pro zařazení pacientů překvapivě nebyla podmínkou žádná prahová hodnota počtu eozinofilů v periferní krvi, nicméně vyšší vstupní hodnoty ( $\geq 300$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$ ) byly v rámci post-hoc analýzy identifikovány jako prediktor lepší odpovědi na léčbu (53). Navíc bylo u pacientů s počty eozinofilů  $\geq 300$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$  zaznamenáno i významné zlepšení plicních funkcí (54). Dále bylo prokázáno, že u astmatiků, jejichž vstupní hodnoty eozinofilů nedosahovaly 300/ $\mu\text{l}$ , byl výraznější účinek na redukci exacerbací jednak v případě jejich současné trvalé léčby orálními steroidy, při přítomnosti nazálních polypů, popř. pokud měli sníženou usilovnou dechovou kapacitu (FVC)  $< 65\%$  (55).

V rámci další studie ZONDA (56) byli sledováni pacienti s kortikodependentním astmatem (ekvipotentní dávka 8 až 40 mg prednisonu denně; medián 10 mg) společně s vysokými dávkami IKS a LABA a dále měli v posledních 12 měsících v krvi  $\geq 150$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$  a zároveň v anamnéze alespoň jednu exacerbaci. Studie prokázala, že benralizumab umožnil redukovat dávku orálních kortikoidů v mediánu o 75%. Ve všech výše zmiňovaných studiích byly navíc pečlivě monitorovány i nežádoucí účinky spojené s terapií benralizumabem, tyto byly srovnatelné s placebem (57).

Na registrační studie navázala řada dalších postmarketingových sledování zaměřených jak na efektivitu léčby, tak na její bezpečnost. Studie SIROCCO, CALIMA a ZONDA byly extendovány studií BORA a následně studií MELTEMI (maximální doba léčby byla 242 týdnů) (58, 59) (pozn.: studie MELTEMI byla pokračovací extenzí studie BORA). Všechny přinesly pozitivní výsledky.

Benralizumab byl registrován americkou FDA v listopadu 2017, v Evropě a České republice pak na počátku roku 2018. Pro použití preparátu benralizumab jsou v České republice schváleny podmínky úhrady pro

dospělé pacienty identické s podmínkami pro mepolizumab. Nověji byla molekula benralizumab registrována i v indikaci EGPA, zatím bez stanovení podmínek úhrady (60).

### Blokáda IL-4 a IL-13 (dupilumab)

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka (IgG<sub>4</sub>,  $\kappa$ ) namířená proti alfa řetězci receptoru pro IL-4 (IL-4R $\alpha$ , společný řetězec vyskytující se v receptorech pro IL-4 a IL-13). Svou vazbou inhibuje signalizaci dvou cytokinů, IL-4 a IL-13. Dupilumab v průběhu klinického zkoušení prokázal významný účinek jak u pacientů s perzistujícím astmatem s elevací eozinofilů nad 300/ $\mu\text{l}$  (studie fáze IIa) (61), tak u nemocných se středně těžkým, těžkým i steroid-dependentním bronchiálním astmatem (studie fáze III) (62, 63), a to překvapivě i u těch, kteří měli počty eozinofilů v periferní krvi relativně nízké ( $< 300/\mu\text{l}$ , studie fáze IIb) (64), a dále u pacientů s celoroční alergickou rýmou s přidruženým bronchiálním astmatem (post hoc analýza dat studie fáze IIb) (65).

V Evropské unii a potažmo i v České republice mu byla přidělena v roce 2017 registrace nejprve v indikaci atopická dermatitida (od 6 měsíců věku, úhrada od 6 let), která se opírala o výsledky registračních studií fáze III SOLO 1, SOLO 2 (66) a CHRONOS (67). S ohledem na množství povzbudivých výsledků vycházejících ze studií fáze 2a (61) a 2b (64) a dále z registračních studií programu Liberty Asthma QUEST (studie zaměřená na průkaz efektu léčby na hodnoty FEV<sub>1</sub> a frekvenci těžkých exacerbací u pacientů s perzistujícím astmatem) (63, 68) a Liberty asthma VENTURE (steroid-šetřící efekt dupilumabu u pacientů se steroid-dependentním astmatem) (62) byla Evropskou lékovou agenturou (EMA) v roce 2019 registrace rozšířena i pro indikaci těžké refrakterní bronchiální astma se zánětem typu 2 (u americké FDA k tomu došlo již v říjnu roku 2018).

V roce 2019 byla molekula dupilumab registrována dále pro léčbu chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP u dospělých pacientů), které se nedaří uvést pod kontrolu i přes léčbu intranazálními steroidy a/nebo chirurgický zákrok (studie LIBERTY NP SINUS-24 a LIBERTY NP SINUS-52 (69)). Americká agentura FDA a evropská EMA registrovala v roce 2022 tento preparát i pro dospělé nemocné trpící prurigo nodularis

(70) a dále na počátku roku 2023 pro léčbu eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dětí od 12 let věku (71). Recentně byla molekula dupilumab registrována i pro chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a chronickou spontánní urtikou (CSU). V současnosti jsou v České republice platné podmínky úhrady pro nemocné trpící bronchiálním astmatem od 12 let věku, pro nemocné s atopickou dermatitidou od 6 let věku a dále dospělé pacienty s CRSwNP (Úhrada léčby pro astma vyžaduje nejméně 300 eozinofilů/ $\mu\text{l}$  periferní krve nebo FeNO rovno nebo nad 25 ppb (particles per billion) a dokumentované nejméně 2 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby nebo nejméně 150 eozinofilů/ $\mu\text{l}$  periferní krve nebo FeNO rovno nebo nad 25 ppb a v obou případech užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby).

### Blokáda TSLP (tezepelumab)

Tezepelumab je plně lidská monoklonální protilátka (IgG<sub>2</sub>,  $\lambda$ ) namířená proti alarminu – thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Vazbou na TSLP brání jeho interakci se specifickým receptorem (72). Tento cytokin je za normálních okolností produkován převážně epitelálními buňkami a fibroblasty, ale i žírnými buňkami, makrofágy a endotelálními buňkami. Stimuluje (zvláště v kooperaci s IL-25) prostřednictvím receptorů na T-lymfocytech mimo jiné diferenciaci naivních forem Th0 směrem k Th2 buňkám, čímž významně modifikuje zánětlivou reakci v postižené tkáni (73), včetně dýchacích cest u bronchiálního astmatu (74).

V průběhu roku 2021 byly publikovány výsledky rozsáhlé studie fáze III (NAVIGATOR), která podobně jako předchozí studie prokázala vysokou účinnost a bezpečnost tezepelumabu, a to i u nemocných se vstupními hodnotami eozinofilů pod 150 buněk/ $\mu\text{l}$  (75). Dostupná data proto podporují myšlenku, že tezepelumab jako první molekula na trhu může pozitivně ovlivnit i nemocné s Type 2-low typem astmatu.

Schopnost tezepelumabu redukovat udržovací dávky kortikosteroidů u steroid-dependentního astmatu hodnotila další klinická

studie fáze III – SOURCE. Primárním cílem byla kategorizovaná procentuální redukce dávek orálních kortikosteroidů během 48 týdnů léčby při zachované kontrole astmatu ve srovnání s placebem (76). Primární cíl však naneštěstí nebyl statisticky dosažen, přestože tezepelumab umožnil redukovat dávky až o 100%, což bylo vysvětlováno skutečností, že placebová větve v uvedené studii dosahovala významnějšího efektu ve srovnání s analogickými studiemi s jinými preparáty (77). Kortikoid-šetřící efekt byl však definitivně prokázán až v následující studii fáze IIIb – WAYFINDER (78). Nemocní rekrutovaní ve studiích SOURCE a NAVIGATOR byli v rámci extenze dále sledováni v klinické studii DESTINATION zaměřené

na dlouhodobý efekt a bezpečnost tezepelumabu (79).

V roce 2021 byl tezepelumab registrován pro léčbu dospělých nemocných s těžkým astmatem americkou FDA a o rok později i evropskou EMA. V roce 2025 dále byla schválena další indikace – CRSwNP (jako přídatná léčba u nemocných, u kterých léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok neposkytují dostatečnou kontrolu onemocnění). Podmínky úhrady pro léčbu astmatu se shodují s podmínkami pro úhradu léčby dupilumabem.

Charakteristiky monoklonálních protilátek registrovaných pro léčbu astmatu shrnuje Tab. 2.

## Další možnosti biologické léčby astmatu ve vývoji

Kromě úspěšně registrovaných preparátů, které jsou namířeny proti aktivitě IgE, IL-5, IL-4/IL-13 a TSLP, probíhá intenzivní vývoj dalších léčebných modalit, jejichž mechanismem účinku je modifikace funkce dalších terčových informačních molekul.

Jako velmi perspektivní se jevila možnost ovlivnění působení i dalších alarminů, zejména IL-33, jehož aktivita může být rovněž asociována mj. i s Type 2-low zánětlivým fenotypem.

První klinicky využitá monoklonální protilátka namířená proti IL-33 byl etokimab. Kromě indikace bronchiálního astmatu byl testován

Tab. 2. Biologika pro léčbu astmatu

Charakteristika/molekula	Omalizumab	Mepolizumab	Depemokimab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab	
Název	Xolair	Nucala	Exdensur	Fasenra	Dupixent	Tezspire	
Mechanismus účinku	anti IgE	anti IL-5	anti IL-5	anti IL-5Ra	anti IL-4Ra	anti TSLP	
Imunoglobulin	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG4 kappa, lidský	IgG2 lambda, lidský	
Indikace	těžké perzistující alergické astma (≥ 6 let)	těžké refrakterní eozinofilní astma (≥ 6 let)	těžké type 2-high astma (≥ 12 let)	těžké eozinofilní astma (≥ 18 let)	těžké type 2-high astma (≥ 6 let SPC, úhrada ≥ 12 let)	těžké astma (≥ 12 let)	
Indikace mimo astma (zvýrazněné indikace se stanovenými podmínkami úhrady)	chronická spontánní urtika (CSU) (≥ 12 let) CRSwNP (≥ 18 let)	EGPA (≥ 6 let) HES, CRSwNP (≥ 18 let) CHOPN (≥ 18 let)	CRSwNP (≥ 18 let)	EGPA (≥ 18 let)	Atopická dermatitida (≥ 6 měsíců SPC, úhrada ≥ 6 let), CRSwNP (≥ 18 let) eozinofilní ezofagitida (≥ 12 let) prurigo nodularis (≥ 18 let) CHOPN (≥ 18 let) CSU (≥ 12 let)	CRSwNP (≥ 18 let)	
Aplikace	1x za 2–4 týdny, s.c.	1x za 4 týdny, s.c.	1x za 26 týdnů	první 3 dávky à 4 týdny, poté à 8 týdnů	1x za 2 týdny, s.c.	1x za 4 týdny, s.c.	
Samoaplikace	ano	ano	–	ano	ano	ano	
Dávka	dle IgE a hmotnosti (AB a CRSwNP); 300 mg/4 týdny (CIU)	100 mg (300 mg EGPA/HES)	100 mg	30 mg	400/600 mg v úvodu, poté 200/300 mg (AB, AD) 300 mg/2 týdny (CRSwNP)	210 mg	
Studie	podmínky eozinofily	bez omezení	iniciálně ≥ 150/μl, ≥ 300/μl za 12 měsíců	iniciálně ≥ 150/μl, ≥ 300/μl za 12 měsíců	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl
	podmínky exacerbace	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 1 těžká	≥ 2 těžké
	podmínky alergie, celkové IgE	IgE 30–1500 IU/ml, senzibil. na peren. alergen	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení
	podmínky FeNO	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 25 ppb	bez omezení, post-hoc ≥ 25 ppb
Praxe	věk	≥ 6 let AB, ≥ 12 let CIU, ≥ 18 let CRSwNP	≥ 6 let AB a EGPA, ≥ 18 let HES a CRSwNP	≥ 12 let AB, ≥ 18 let CRSwNP	≥ 18 let (USA ≥ 12 let)	≥ 6 let AD, ≥ 6 let AB, ≥ 12 let EoE, ≥ 18 let CRSwNP a PN	≥ 12 let AB
	podmínky úhrady (astma)	≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS senzibilizace na celoroční alergen IgE 30–1500 IU/ml (> 6 let), 30–700 IU/ml (> 12 let)	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	nebyly stanoveny	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců NEBO FeNO ≥ 25 ppb ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců NEBO FeNO ≥ 25 ppb ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu

i u nemocných s chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy a dále u nemocných trpících atopickou dermatitidou. Studie však bohužel nepřinesly očekávané výsledky a jejich další vývoj je t. č. pozastavený.

Perspektivnější se jeví molekuly astegolimab (anti ST2, receptor pro IL-33), itepekimab a tozorakimab (anti IL-33). První jmenovaná molekula – astegolimab úspěšně ukončila druhou fázi klinického zkoušení, kde prokázala schopnost redukovat četnost těžkých exacerbací o 27–41,9% (v závislosti na dávce). Podobně jako tomu bylo ve studiích s tezepelumabem, i účinek astegolimabu se zdál být nezávislý na vstupních počtech eozinofilů (80). I přes některé slibné závěry byl však vývoj preparátu u bronchiálního astmatu (podobně jako tomu bylo u etokimabu) zastaven.

Itepekimab byl klinicky testován v rámci kontrolované studie fáze II trvající 32 týdnů a hodnotící četnost událostí indukujících ztrátu kontroly středně těžkého až těžkého astmatu. Skutečně zajímavým výstupem uvedené studie je však navíc přímé srovnání itepekimabu s dupilumabem (OR = 0,33) a dále s kombinací itepekimab + dupilumab (OR = 0,52, p = 0,07) (celkem 4 větve rozdělené v poměru 1 : 1 : 1 : 1). Jedná se tak v tomto ohledu o první klinickou studii nabízející jak přímou komparaci dvou preparátů u astmatu,

tak konkrétní data o efektu jejich kombinace. V tomto případě se však ukázalo, že kombinovaná terapie biologiky nepřináší ve srovnání s monoterapií žádný přídatný benefit (81). Další vývoj itepekimabu u astmatu byl bohužel rovněž ukončen, pokračuje však v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), CRSwNP a CRSsNP.

Poslední ze jmenovaných – tozorakimab byl recentně zkoušen u nemocných s astmatem (82), nicméně nebyl dosažen primární cíl studie a jeho další vývoj v této indikaci je rovněž ohrožen. Pokračuje však velmi úspěšně u pacientů s CHOPN.

Souhrnně je zapojení biologik do kaskády dějů zánětu typu 2 (Type 2-high) na obrázku 2.

## Závěr

Poznání mechanistických principů imunopatogeneze bronchiálního astmatu a zavedení monoklonálních protilátek do klinické medicíny přineslo mimořádně účinnou možnost zasáhnout do samého jádra příčinných patologických procesů a ovlivnit tak zcela bezprecedentním způsobem jeho průběh a prognózu. Klinická astmatologie tím získala unikátní nástroje, které kromě zefektivnění léčby zásadně snížily i její toxicitu, zejména díky možnosti redukovat kumulativní dávky systémových kortiko-

steroidů. Vyšší finanční náročnost léčby nás však nutí k racionálnímu rozhodování a hledání nákladové efektivity.

Klinické studie s monoklonálními protilátkami namířenými proti důležitým signálním uzlům ukázaly, jak fundamentální podmínkou je správná identifikace a klasifikace závažných endotypů a klinických fenotypů pro predikci účinnosti zvolené léčby a samozřejmě dosaženou kvalitou života samotných pacientů. I přes velmi progresivní přístup však nadále čelíme značné redundanci v indikačních schématech vedoucí k častým situacím, kdy jsme nuceni buď volit z více alternativních strategií, nebo naopak nemáme možnost zahájit biologickou léčbu žádnou. Užitečnou pomocí nám mohou být další klinické parametry choroby, jako její průběh v čase, anamnestická data, historické laboratorní nálezy, přítomnost komorbidit (které mohou být s výhodou biologickou léčbou rovněž ovlivněny), preference pacienta a konečně i klinická zkušenost. I přes úspěchy, kterých se nám podařilo dosáhnout (významně se např. snížila úmrtnost na astma, invalidizace pacientů či klinické komplikace spojené s dlouhodobou systémovou kortikoterapií, dosahujeme i lepší kontroly astmatu celkově), nadále existují nemalé rezervy, jak naši práci učinit snazší, intuitivnější a produktivnější.

## LITERATURA

- Kiernan UA, Naylor S. Precision medicine drugs: Pleonasm or reality? *Drug Discov World*. 2018;19:9-16.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7:201-204.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-373.
- Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting  $\beta_2$ -agonist in UK primary care settings. *Respir Med*. 2020;162:105859.
- Naylor S. What's in a Name? The Evolution of "P-Medicine." *J Precision Med*. 2015;2:15-29.
- Li X. Hot Topic: Precision Medicine for Asthma—Has the Time Come? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:1-4.
- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2025 update) [Internet]. GINA; 2025. Available from: <https://ginasthma.org>.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783-800.
- Astma a alergie. Astma a alergie [Internet]. SZÚ; 2020 Sep 1. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/astma-a-alergie>.
- Teřil M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. 1st ed. Geum; 2015.
- Östling J, van Geest M, Schofield JPR, et al. IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1198-1213.

- Wang J, Liang Y, Wu L, et al. Crosstalk between airway epithelial cells and mast cells in airway inflammation. *Respir Res*. 2025;26:310.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-844.
- Teřil M, Pohunek P, Kuhn M, et al. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma*. 2020;57:898-910.
- Teřil M, Sedlák V, Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. 1. Česká Lípa: Geum; 2023.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17:74-80.
- Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:1-15.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61:912-920.
- Whiteside PA. Biotechnology medicinal products: Back to basics. *Regul Rapporteur*. 2011;8:4-5.
- European Commission. A Consensus Information Document: What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. 2013.
- Maurer M, Saini SS, McLendon K, et al. Pharmacokinetic equivalence of CT-P39 and reference omalizumab in healthy

- individuals: A randomised, double-blind, parallel-group, Phase 1 trial. *Clin Transl Allergy*. 2022;12:e12204.
- Saini SS, Maurer M, Dytatkovska Y, et al. CT-P39 Compared With Reference Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: Results From a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study. *Allergy*. 2025;80:2167-2177.
- Guimaraes Koch SS, Thorpe R, Kawasaki N, et al. International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022;14:1-9.
- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. 2012;83:520-528.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476-1485.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:302-308.
- Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103:1633-1642.
- Kirchnerová OR, Valena T, Novosad J, et al. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;36:34-43.

29. Bystroň J. Účinnost léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu (problémy, skutečnost, naděje). *Alergie*. 2011;13:264-267.
30. Ledford D, Busse WW, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:162-169.
31. Krčmová I, Novosad J, Malá E, et al. Small, prospective, observational, pilot study in severe asthmatic patients after omalizumab treatment discontinuation. *Clin Ther*. 2018;40:1942-1953.
32. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4909-4915.
33. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024;390:889-99.
34. Wenzel SE. Eosinophils in Asthma — Closing the Loop or Opening the Door? *N Engl J Med*. 2009;360:1026-1028.
35. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-659.
36. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
37. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-1197.
38. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400.
39. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1141-1153.
40. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:1397-1405.
41. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.
42. Moiseev S, Zagvozdina E, Kazarina V, et al. Mepolizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:621.
43. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:295-306.
44. Orecchia M, Welbeck K, Dexter J, et al. Generation and preclinical assessment of depemokimab, an enhanced IL-5 antagonist monoclonal antibody. *Heliyon*. 2026;12:e44247.
45. Singh D, Fuhr R, Bird NP, et al. A Phase 1 study of the long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:702-712.
46. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024;391:2337-2349.
47. Nolasco S, Crimi C. Depemokimab, the first ultra-long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody for severe eosinophilic asthma. *Med*. 2024;5:1452-1455.
48. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor  $\alpha$  mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1344-1353.
49. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086-1096.
50. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33:14-20.
51. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.
52. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.
53. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1605-1613.
54. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51-64.
55. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1800936.
56. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
57. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:619-628.
58. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:46-59.
59. Bourdin A, Chupp G, Jackson DJ, et al. MELTEMI and COLUMBA: 5-Year Comparative Safety Analysis of Benralizumab and Mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:2074-2083.e4.
60. Mattioli I, Urban ML, Padoan R, et al. Mepolizumab versus benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A European real-life retrospective comparative study. *J Autoimmun*. 2025;153:103398.
61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-2466.
62. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
63. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
64. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$ agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
65. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:171-177.
66. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-2348.
67. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.
68. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35:737-748.
69. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-1650.
70. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023;29:1180-1190.
71. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-2330.
72. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med*. 2014;370:2102-2110.
73. Takai T. TSLP Expression: Cellular Sources, Triggers, and Regulatory Mechanisms. *Allergol Int*. 2012;61:3-17.
74. Dahlén S-E. TSLP in Asthma — A New Kid on the Block? *N Engl J Med*. 2014;370(22):2144-2445.
75. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-1809.
76. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res*. 2020;21:1-10.
77. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:650-660.
78. Jackson DJ, Lugogo NL, Gurnell M, et al. Oral corticosteroid reduction and discontinuation in adults with corticosteroid-dependent, severe, uncontrolled asthma treated with tezepelumab (WAYFINDER): a multicentre, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2026;14:129-140.
79. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21:1-10.
80. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:790-798.
81. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:1656-1668.
82. Corren J, Reid F, Moate R, et al. S90 FRONTIER-3: a randomized, phase 2a study to evaluate the efficacy and safety of tozorakimab (an anti-interleukin-33 monoclonal antibody) in early-onset asthma. *Thorax*. 2024;79:A65-A66.

# Injekční a neinjekční adrenalinové aplikátory – jejich užití v praxi

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Anafylaxe je akutní, potenciálně život ohrožující systémová reakce, která postihuje kůži, dýchací cesty, oběh a/nebo trávicí trakt souběžně či postupně, ale s rozvojem v krátkém časovém období (do 1 hodiny od nástupu prvních příznaků). Nejtěžší formou anafylaxe je anafylaktický šok. Z hlediska patofyziologického se může jednat o imunologickou reakci, zprostředkovanou protilátkami typu IgE či jinými imunologickými mechanismy a následným masivním uvolněním biologicky aktivních mediátorů z mastocytů a bazofilů. Mastocyty/bazofily mohou být taktéž degranulovány neimunologicky, cestou přímé aktivace receptorů. Včasně podaný adrenalin je lékem první volby a neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Kromě parenterální aplikace adrenalinu je nově dostupná nazální autoaplikace adrenalinu, která přináší „bezjehlovou“ a bezbolestnou možnost podání. V řadě studií prokázal nazální přípravek Neffy (EURneffy) farmakokinetický a farmakodynamický profil, který je v rozmezí aktuálně schválených injekčních přípravků. Adrenalin v injekční a nově i neinjekční podobě by měl být součástí erudice zdravotnických odborníků. Nazální podání adrenalinu je bezpečná, rychlá a účinná cesta aplikace, zejména v dětském věku a přináší aplikační komfort i pro dospělé pacienty.

**Klíčová slova:** anafylaxe, injekční aplikace adrenalinu, nazální aplikace adrenalinu.

## Injectable and non-injectable adrenaline applicators – their use in practice

Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening systemic reaction, that affects the skin, respiratory tract, circulation and/or digestive tract simultaneously or sequentially, but occurring within a short period of time (within 1 hour of the onset of the first symptoms). The most severe form of anaphylaxis is anaphylactic shock. From a pathophysiological point of view, it can be an immunological reaction, mediated by IgE antibodies or other immunological mechanisms and the subsequent massive release of biologically active mediators from mast cells and basophils. Mast cells/basophils can also be degranulated non-immunologically by direct receptor activation. Timely administered adrenaline is the drug of first choice and there is no contraindication to the administration of adrenaline in anaphylaxis. In addition to parenteral administration of adrenaline, nasal self-administration of adrenaline is newly available, which provides a “needle-free” and painless administration option. In a number of studies, the nasal preparation Neffy (EURneffy) has demonstrated a pharmacokinetic and pharmacodynamic profile that is within the range of currently approved injectable preparations. Adrenaline in injectable and, newly, non-injectable form should be part of the erudition of healthcare professionals. Nasal administration of adrenaline is a safe, fast and effective route of administration, especially in children, and it also provides application comfort for adult patients.

**Key words:** anaphylaxis, adrenaline-nasal administration, parenteral administration.

## 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 18<sup>th</sup> 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:

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a publikace nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):34-40

<https://doi.org/10.36290/far.2026.012>

Článek přijat redakcí: 15. 2. 2026

Článek přijat k tisku: 4. 4. 2026

**MUDr. Irena Krčmová, CSc.**

irena.krcmova@fnhk.cz

## Úvod

Anafylaxe je život ohrožující a rychle progresující klinický stav, u kterého prognóza závisí na včasné terapii. **Adrenalin je zásadním lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace jeho podání.** Bez ohledu na vyvolávající spouštěč anafylaxe a bez ohledu na etiopatogenezi anafylaxe (imunologickou či neimunologickou) je postup u všech anafylaktických příznaků totožný. Kromě parenterální aplikace adrenalinu je nově dostupná nazální autoaplikace adrenalinu, která přináší „needle free“ a bezbolestnou možnost podání.

Z hlediska epidemiologie anafylaxe je na základě tří evropských populačních studií odhadovaná prevalence 0,3 %, celkově je míra úmrtnosti na anafylaxi nízká, pod 0,001 %. Výsledky 10 evropských studií uvádí incidenci mezi 1,5 až 7,9 na 100 000 osob/rok (1, 2).

## Nejčastější příčiny anafylaktické reakce

Výčet spouštěcích příčin, které mohou vyvolat imunologickou **anafylaxi zprostředkovanou IgE**, je široký a u některých z nich lze vyvolat taktéž reakci nezávislou na IgE protilátkách. Jmenujeme pouze nejčastější zástupce:

- potraviny – ořechy, arašidy, ryby, měkkýši, mléčné a vaječné bílkoviny,
- β-laktamová antibiotika (v konjugátu s proteiny),
- jedy – blanokřídlý hmyz (včela, čmelák, vosy, sršeň),
- latex, dezinfekční látka etylenoxid (v konjugátu s proteiny),
- léčebné vstupy (široká škála včetně biologických monoklonálních protilátek, alergenové extrakty, vakcíny dle výrobního postupu – např. vyvinuté na základě ptačích zárodků, role polyethylenglykolu, heterologní séra),
- seminální tekutina.

V potravinové anafylaxi dominuje řada potravin, například stromové ořechy, arašidy, pšenice, některé druhy semen, korýši, některé druhy ovoce a zeleniny. V časném dětském věku je zejména riziková senzibilizace na vaječné (ovomucoid, Gal d1) a mléčné alergeny (kasein, Bos d8). Vyšetření specifického IgE pomocí molekulární diagnostiky (jiný název – kompo-

nentová diagnostika) je v rámci potravinové anafylaxe zásadním přínosem. U vybraných pacientů se anafylaxe může vyskytovat pouze ve spojitosti s fyzickou námahou (exercise-induced anaphylaxis, EIA). Podjednotkou EIA je FDEIA (food-dependent exercise-induced anaphylaxis), tedy anafylaxe po potravině navozená fyzickou námahou. Často skrytou příčinou potravinou je pšenice, WDEIA (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) je podtypem FDEIA. Protein omega-5 gliadin (Tri a 19) byl označen za nejdůležitější alergen. Alergie na savčí maso je výrazem senzibilizace na oligosacharid alfa-gal, zejména pokud je přítomno v anamnéze opakované kousnutí klíštětem. V případě pozitivního nálezu specifického IgE na alfa-gal by měl lékař doporučit eliminaci savčího masa (3, 4, 5).

Léková anafylaxe není jednoduchá z hlediska etiopatogeneze. Některé léky jsou kvalifikovány jako hapteny (např. penicilin, ciprofloxacin, nesteroidní protizánětlivé léky, radiokontrastní látky, NMBA), jejich malá velikost jim umožňuje pasivní systémovou difuzi, jedná se o vlastnost léků s anafylaktickým potenciálem. Léky s radikálně větší velikostí, včetně terapeutických protilátek (např. infliximab, cetuximab), či enzymy k substituční terapii (glukocerebrozidáza) a polymery (např. polyethylenglykol), které pasivně nedifundují, jsou schopny způsobit lékovou anafylaxi s předchozí IgE senzibilizací. Protože mnoho anafylaktických reakcí na léky se vyskytuje při první expozici, identifikace potenciálních křížových reaktivit má zásadní význam.

## Etiopatogeneze anafylaxe

### a) Imunologická aktivace mastocytů – IgE mediovaná

Uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů je způsobeno imunologickou reakcí zprostředkovanou IgE při opakované expozici senzibilizovaných buněk. K aktivaci a degranulaci mastocytů a bazofilů dochází přes vysokoafinní receptor pro IgE – Fcε RI. Přes transmembránový receptor je uskutečněn přenos signálu do buňky, což vede k okamžité degranulaci mastocytů a bazofilů s uvolněním preformovaných mediátorů a cytokinů do tkáně (u bazofilů s převahou do krevního oběhu). Granula buněk obsahují zejména histamin, který způsobuje bronchokonstrikci, zvýšenou

sekreci hlenu v dýchacích cestách, vazodilataci a zvýšenou permeabilitu stěn venul. Dalšími preformovanými mediátory anafylaxe v mastocytových granulích je skupina proteázy (tryptáza, chymáza, katepsin G, karboxypeptidáza A, kininogenáza), z nichž zejména tryptáza má významnou úlohu. V průběhu anafylaxe hodnota sérové β-tryptázy vrcholí do 60–90 minut a přetrvává 6 až 12 hodin po epizodě, což bývá využíváno v diagnostice (celková sérová tryptáza). Dochází k nové tvorbě mediátorů, cytokinů s následnou exocytózou těchto látek do tkání.

Přemístění IgE na povrchu mastocytů vede k aktivaci fosfolipázy A<sub>2</sub>, která se soustřeďuje na jaderné membráně. Fosfolipáza A<sub>2</sub> je schopna uvolnit z membránových fosfolipidů kyseliny arachidonovou, která je dále metabolizována cyklooxygenázovou a 5-lipoxygenázovou cestou. Při metabolizaci cyklooxygenázou je hlavním produktem u mastocytů PGD<sub>2</sub>, který působí bronchokonstrikčně, podílí se na cévní permeabilitě a vazodilataci, je schopen přímé aktivace eozinofilů. Metabolizací kyseliny arachidonové 5-lipoxygenázovou cestou jsou produkty u mastocytů a eozinofilů leukotrieny. Leukotrien B<sub>4</sub> zvyšuje expresi adhezivních molekul na leukocytech. Cysteiny-leukotrieny LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> a LTE<sub>4</sub> odpovídají za prolongovanou bronchokonstrikci, nárůst kapilární permeability, působí chemotakticky pro eozinofily a neutrofile. Dalším produktem, který vzniká při metabolizaci kyseliny arachidonové je faktor aktivující destičky (PAF) s obdobnými účinky předchozích metabolitů. Rozvoj anafylaxe podporuje řada cytokinů produkovaných mastocyty a bazofily, jež patří převážně do spektra Th2 cytokinové odpovědi. Určitou roli sehrávají i faktory neurogenické (6, 8).

### b) Imunologické non-IgE mediované reakce

Jsou jak ve svém spektru, tak v patogenetických mechanismech rozličné (6, 7, 8, 9). Uvádíme typy reakcí s příklady častých podnětů:

*IgG protilátky* – jsou uváděny jako původce u pacientů, kteří reagují na NMBA, polyethylenglykol, terapeutické protilátky. IgG protilátky by mohly vyvolat aktivaci neutrofilů a dalších buněk nesoucích aktivní IgG receptory (FcγR) buď přímo navozující anafylaxi, nebo působící v konceptu s IgE se stejnou specifitou.

**Aktivace komplementu** – aplikace krevních derivátů pacientovi s deficitem IgA, hemodialýza.

**Modulace metabolismu kyseliny arachidonové** – kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (nástup akutních příznaků je postupnější, cca do 30 až 60 minut).

**Ostatní** – fyzická zátěž, idiopatická anafylaxe.

### c) Neimunologická aktivace mastocytů/bazofilů

Vzniká přímou receptorovou aktivací s jejich rychlou degranulací. Jedná se o některé terapeutické a diagnostické látky. Nejčastějším viníkem jsou nesteroidní antiflogistika, injekční radiokontrastní látky (jodkontrastní a gadolinium), antineoplastika, opiáty, protamin, neuromuskulární blokátory (NMBA) užitá perioperačně, thiopental. Výčet nemůže být úplný. Stav může nastat již při prvním podání farmaka.

Byly identifikovány receptory přímo vázající léčivo. Je popsán mastocytární receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein – coupled receptor member X2). Jedná se o multiligandový receptor, který je vysoce exprimován na žírných buňkách a spouští jejich degranulaci. Expres MRGPRX2 na kožních mastocytech se podílí zejména na urtikáriálních projevech v průběhu anafylaxe.

Pokud i přes komplexní vyšetření není příčina anafylaxe u pacienta objasněna, hovoříme o tzv. **idiopatické anafylaxi**. Jsou diskutovány možné patofyziologické cesty – autoimunita vůči IgE, nekontrolovaná degranulace buněk, porucha regulace histaminu, poruchy mastocytární. Lze očekávat, že se nebude jednat o jeden typ onemocnění (7, 8).

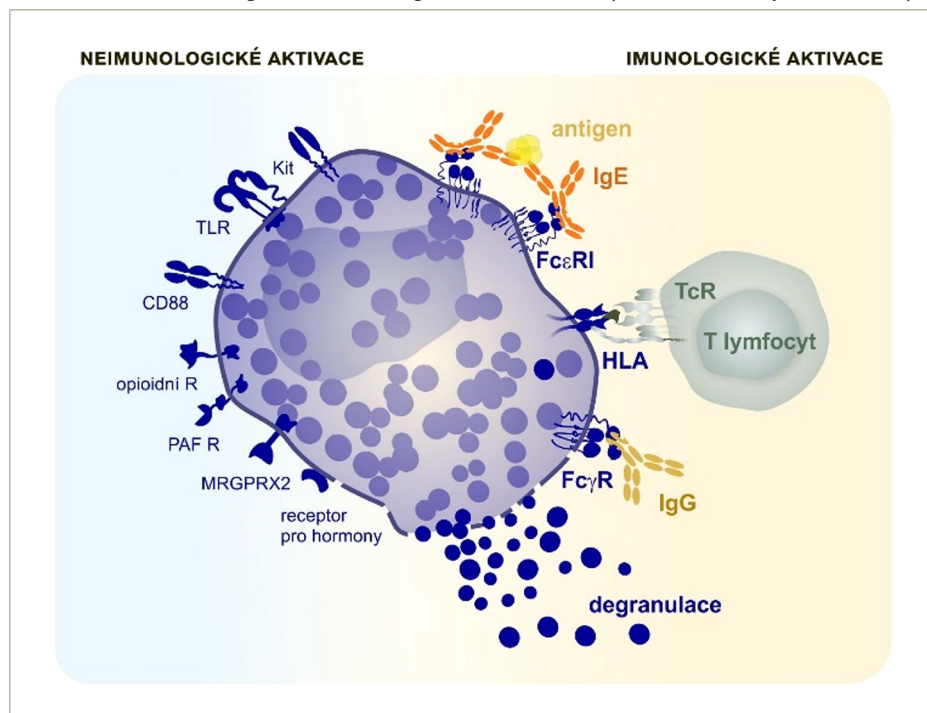
Výše uvedené imunologické cesty se mohou dle charakteru alergenu/spouštěče prolínat.

### Klinická manifestace a diagnostika anafylaxe

**Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud je splněno jakékoliv z následujících tří kritérií (upraveno dle doporučení EAACI, 2021) (10):**

1. **Akutní nástup příznaků s kožními, slizničními projevy** nebo obojí (např. generalizovaná kopřivka, pruritus, erytém,

**Obř. 1.** Schéma imunologické a neimunologické aktivace mastocytu/bazofilu. Zdroj: archiv autorky



CD88 – receptor C5a, též complement component 5a receptor 1, též cluster of differentiation 88; FcεRI – vysokofašinný receptor pro IgE; aktivační Fc receptory IgG (FcγR); IgE – imunoglobulin E; IgG – imunoglobulin G; HLA – lidský leukocytární antigen, human leucocyte antigen; MRGPRX2 – mastocytární receptor, mas-related G protein coupled receptor member X2; PAF – faktor aktivující destičky, platelet activating factor; PAF R – receptor pro faktor aktivující destičky, platelet-activating factor receptor; TLR – receptor podobný genu Toll, Toll like receptor

otok rtů, jazyka, uvuly) a **nejméně jeden z následujících:**

- a) **respirační příznaky,**
  - b) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky.
2. **Dva nebo více z následujících příznaků, které se objeví rychle po expozici** pro pacienta uvažovaným alergenem:
- a) **kožní a slizniční příznaky,**
  - b) **respirační příznaky,**
  - c) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky,
  - d) **gastrointestinální příznaky** – např. křečovitě bolesti břicha, zvracení.
3. **Snížená hodnota TK po expozici** pro pacienta známému alergenem:
- a) kojenci a děti: nízký systolický TK (daný pro věk) nebo snížení systolického TK o více než 30%,
  - b) dospělí: systolický TK nižší než 90 mm Hg nebo snížení o více než 30% výchozí hodnoty systolického TK pacienta.

**Přídavným markerem je laboratorní diagnostika anafylaxe.** Měření sérové tryptázy půl až dvě hodiny po začátku reakce a následně alespoň 24 hodin po vyřešení

symptomů vede k podpoře diagnózy anafylaxe. K potvrzení anafylaxe se používá vzorec pro zvýšení akutní hladiny oproti bazální hodnotě (**diagnostický vzorec pro anafylaxi, WAO/consensus**) – přechodné zvýšení tryptázy v séru alespoň o 20% nad výchozí hodnotu plus 2 ng/ml absolutní (20% + 2). Klidová zvýšená hladina tryptázy může být spojena s poruchami mastocytů (mastocytóza, syndrom aktivace mastocytů) nebo s hereditární alfa tryptasemií (11). Rozmezí pro tryptázu je uváděno mezi 1–15 ng/ml, někdy je uváděna i horní hranice normy 11,4 ng/ml.

### Léčba anafylaxe

Lékařská ambulantní pomoc spočívá v zajištění základních životně důležitých funkcí (ABCDE – airway, breathing, circulation, disability, exposure). Zásadní je zajištění průchodných dýchacích cest a zajištění oběhu, aplikace farmak (viz níže), kyslíku a dle stavu pokračování resuscitačních postupů. I po rychlém zvládnutí systémové reakce je nutné pacienta monitorovat nejméně 24 hodin pro možnost rizika pozdní reakce.

**Adrenalin je lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace.**

**kace podání adrenalinu u anafylaxe.** Lék by měl být podán vždy i u pacientů s mírnějšími klinickými rysy anafylaktických příznaků, neboť nelze nikdy vyloučit rychlou progresi do systémové reakce (12, 13, 14).

**Adrenalin** je neselektivním agonistou  $\alpha$ - a  $\beta$ -adrenergických receptorů sympatiku.

Adrenalin působí na receptory  $\alpha$ -1, čímž navodí periferní vazokonstrikci, omezí rozvoj hypotenze a sníží slizniční edém. Adrenalin zvyšuje krevní tlak přímým působením na myokard (receptory  $\beta$ -1) se zvýšením rychlosti a síly srdečních kontrakcí (účinek inotropní a chronotropní), čímž se omezí rozvoj hypotenze. Důležitý je účinek adrenalinu na receptory  $\beta$ -2 s dilatací hladkých svalů, což je výhodné zejména u bronchospasmu.

Bathmotropní účinek adrenalinu zvyšuje excitabilitu srdečního svalu. Dromotropní působení adrenalinu urychluje atroventrikulární vedení, což může vést k supraventrikulární tachykardii. **Přesto vždy přínos léčby převyšují rizika (možnost srdečních arytmií). Lék by měl být aplikován i u pacientů seniorského věku a u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním.**

Intramuskulární adrenalin (1 mg/ml) by měl být podáván v dávce 0,01 ml/kg tělesné hmotnosti do maximální jednorázové celkové dávky 0,5 ml. Aplikace je preferenčně do střední oblasti laterálního stehna. Při použití autoinjektoru (Epipen) by pacienti s hmotností mezi 15–30 kg měli dostat 0,15 mg dávku adrenalinu, pacienti s hmotností nad 30 kg by již měli mít aplikovanou dávku 0,3 mg. Dávka se může opakovat po nejméně 5 minutovém intervalu v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku. Bezpečnostní profil intramuskulárního adrenalinu je vynikající, přesto mohou pacienti subjektivně zaznamenat přechodnou bledost, palpitace a bolesti hlavy.

Infuzní aplikace adrenalinu by měla být omezena na pacienty, kteří nemohou být stabilizováni opakovanými dávkami intramuskulárního adrenalinu. Intravenózní adrenalin u pacientů může způsobit život ohrožující hypertenzi, ischemii myokardu a arytmie. Pacienti by měli být vždy monitorováni. Při rozvoji respiračních nebo oběhových symptomů (refrakterní bronchospasmus, laryngospasmus, arteriální hypotenze – šok)

je nezbytné podat adrenalin intravenózně bolusově 5–50  $\mu$ g (50  $\mu$ g = 0,5 ml 1 : 10 000) i. v. Další titrace dávky jsou aplikovány dle účinku v kontinuálním i. v. podání.

Použití inhalovaného adrenalinu v léčbě anafylaxe se doporučuje v případě laryngálního edému se stridorem, v tomto případě kromě intramuskulárního adrenalinu lze užít i nebulizovaný adrenalin (2–5 ml, 1 mg/ml).

**Souběžně s aplikací je zásadní zajištění žilního vstupu,** než se plně rozvine hypotenze. Agresivní infuzní terapie (**krytaloidní roztoky**, 10–20 ml/kg) je důležitá zejména u nemocných při přetrvávající arteriální hypotenzii nereagující na podávání katecholaminů. **Kyslík** s vysokým průtokem by měl být aplikován maskou u všech pacientů s anafylaxií.

Antihistaminika a kortikosteroidy jsou považovány za léčbu druhé linie anafylaxe, vzhledem k jejich pomalému nástupu účinku a neschopnosti stabilizovat nebo zabránit degranulaci mastocytů nebo cílit na další mediátory anafylaxe.

**Systémová antihistaminika** jsou často používána při anafylaxi, ale jejich účinky byly dokumentovány pouze ve zmírnění kožních příznaků. **Aplikace kortikosteroidů má význam zejména až pro léčbu pozdní fáze anafylaxe.** Účinek systémové aplikace kortikosteroidů začíná působit až po 4–6 hodinách po podání. Iniciální intravenózní dávka je 1–2 mg/kg váhy metylprednisolonu i. v. à 6 hodin nebo ekvivalent jiného kortikosteroidu. **Inhalační beta-2 agonisté s krátkodobým účinkem** (např. salbutamol) mohou být podávány inhalačně k úlevě od příznaků bronchokonstrikce.

**Poloha pacienta** při probíhající anafylaxi je variabilní dle stavu pacienta:

- s projevem dechové tísně či při zvracení je preferenční pozice vsedě či pololežící,
- při cirkulační nestabilitě je vhodná ležící poloha se zvýšenými dolními končetinami k získání žilního návratu,
- pro gravidní ženu je výhodná poloha na levém boku, aby bylo zabráněno kompresi vena cava,
- pokud je pacient v bezvědomí, je obvykle zvolena stabilizovaná poloha na boku. Posturální změny by měly být prováděny pozvolně.

## Praktické aspekty aplikace adrenalinu v autoinjektoru

Preskripce adrenalinu není již vázána na specializaci alergologa/immunologa, lék je zcela bez preskripčního omezení. Autoinjektorem s adrenalinem mají být vybaveni pacienti, kteří již anafylaxi prodělali nebo jsou ve vysokém riziku vzniku anafylaxe, bez ohledu na charakter spouštěče. **Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s nestabilním a/nebo těžkým astmatem a současně s klinicky významnou potravinovou alergií (s výjimkou orálního alergického syndromu), zejména se senzibilizací na proanafylaktické potravinové komponenty.**

Autoinjektor s obsahem 0,15 mg je určen pro děti vážící 15–30 kg, pacienti s hmotností nad 30 kg by měli užít autoinjektor s obsahem 0,3 mg. V současné době není v ČR dostupný autoinjektor s obsahem adrenalinu 0,5 mg. Může být použit s výhodou u dospělých pacientů s obezitou (BMI nad 30,0 kg/m<sup>2</sup>), s předchozí anamnézou velmi závažné anafylaxe s opakovaným použitím dávky 0,3 mg (15, 16).

Plná dávka adrenalinu z autoinjektoru je podána již během prvních tří sekund, místo intramuskulární aplikace (v úhlu 90°, anterolaterální strana stehna) je vhodné následně masírovat. Při podání adrenalinu z autoinjektoru trvá minimálně 5–10 minut k dosažení časné maximální plazmatické koncentrace. Za určitých podmínek nemusí jedna aplikovaná dávka adrenalinu v autoinjektoru zajistit dostatečný účinek. Proto EMA (European Medicines Agency) a SÚKL doporučují předpis **dvou balení adrenalinového autoinjektoru**, které by měl mít pacient vždy u sebe. V klinické praxi převažují pacienti s jedním autoinjektorem, pokud anafylaktické příznaky nebyly významně závažné. Rozhodnutí je vždy na ošetřujícím lékaři.

Pacient / jeho opatrovník má být informován také o možnosti vzniku bifázické anafylaxe, která je charakterizována recidivou symptomů o několik hodin později. Proto pacient po každém použití adrenalinového autoinjektoru musí vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, popřípadě volat tísňovou linku s heslem „anafylaxe“, a to i v případě, že se příznaky zlepšily. Pacient nemá, pokud možno, zůstat sám, dokud nedorazí lékařská pomoc. Celoživotně je nezbytné dbát na expiraci

autoinjektoru vzhledem k degradaci adrenalinu. V roztoku úměrně s časem klesá množství účinné látky, a tím při možném použití dojde k poddávkování léku. Adrenalin je citlivý na kyslík a světlo, oxiduje na látku zvanou adrenochrom a mění svou barvu dorůžova až dohněda. V autoinjektoru lze roztok kontrolovat přes kontrolní okénko, zda je preparát čistý. Lék by měl být uchováván při teplotě do 25 °C a chráněn před chladem nebo mrazem. EpiPen má standardní dobu použitelnosti 12 až 18 měsíců od data výroby (15).

## Nazální aplikace adrenalinu

Užití autoinjektorů s adrenalinem může být omezeno několika faktory – nízkou mírou preskripce, nenošením autoinjektoru na aktivity mimo domov a/nebo váháním aplikace injekční formy během rozvoje anafylaxe. Odložená léčba je spojena se zvýšením rizika bifázických reakcí, hospitalizací a úmrtí (17). Uváděným důvodem opožděné léčby je také fobie z jehel (18), která by mohla být odstraněna snadno použitelnými „bezjehlovými“ autoaplikátory. V předregistračních studiích prokázala uspokojivou farmakokinetiku **intranazální** a **sublinguální** aplikace adrenalinu.

Nazální sprej s adrenalinem prošel klíčovými registracemi u FDA (USA) i EMA (Evropská unie). **EURneffy** je obchodní název používaný v **Evropské unii**, **Neffy** je název používaný ve **Spojených státech** a někdy se tak tento produkt označuje i v mezinárodním kontextu nebo ve Velké Británii.

Intranazální podávání léčiv není novinkou, aplikace je méně invazivní, nabízí snadné použití, rychlou absorpci a vyhnutí se bolesti u injekční aplikace. Tato možnost podání léku je výhodná pro děti, u kterých je větší pravděpodobnost strachu z injekční aplikace léku.

**Preparát EURNeffy/Neffy je kombinací tří složek:** 1) adrenalinu, aktivní složky; 2) intravailu (dodecylmaltosid), patentované látky zvyšující vstřebávání, která má zlepšit biologickou dostupnost intravenózně podávaných léků; 3) jednodávkového spreje (UDS – Unidose Nasal Spray), který maximalizuje dodání do nosního průduchu.

Intravail, často označovaný zkratkou DDM (dodecylmaltosid), je inovativní technologie pro zvyšování absorpce léčiv. DDM je alkylsacharid, který působí jako no-

sič. Látka zvyšuje propustnost sliznic tím, že přechodně a vratně uvolňuje těsná spojení (tight junctions) mezi buňkami v nosní sliznici a podporuje transcelulární transport. Použití komponenty zvyšující vstřebávání umožňuje udržet dávku adrenalinu co nejnižší při zachování účinnosti a umožňuje nižší dávku ve srovnání s jinými infuzními formulacemi bez srovnatelných komponent. Mohou existovat určité obavy, že vazokonstrikční účinek adrenalinu může negativně ovlivnit jeho vstřebávání, ale takový účinek nebyl u přípravku Neffy s Intravilem pozorován. Schopnost použít co nejnižší dávku adrenalinu a zároveň dosáhnout expozice podobné injekční aplikaci byla klíčovou součástí vývojové strategie.

Neffy aplikátor, jednodávkový sprej se snadno používá a je vysoce spolehlivý s mírou selhání nižší než 1/100 000 použití. Aplikátor je navržen tak, aby dodával více než 80 % léku v kapénkách o velikosti mezi 20 a 120 μm, z nichž téměř všechny jsou zachyceny výhradně na nosních skořepinách (19).

Etická a praktická omezení brání provádění randomizovaných kontrolovaných studií k posouzení účinnosti přípravků s adrenalinem při léčbě závažných typů anafylaxe. Bylo provedeno několik typů předregistračních studií k hodnocení farmakokinetické a farmakodynamické odpovědi k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti Neffy. Klinické studie byly uskutečněny za různých potenciálních reálných podmínek, včetně samoaplikace, alergické rýmy a infekční rýmy, stejně jako těžké hypotenze na zvířecím modelu.

Pro toto sdělení uvádíme studii, která již byla provedena s určenou dávkou Neffy 2,0 mg. Vzorky krve pro farmakokinetickou analýzu byly odebrány před podáním dávky a 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 a 240 minut po podání dávky. Plazmatické koncentrace adrenalinu byly stanoveny pomocí validované metody kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií. Farmakodynamické parametry, včetně systolického krevního tlaku, diastolického krevního tlaku a pulzní frekvence, byly měřeny na začátku studie; před podáním dávky; a 1 (v závislosti na studii), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 a 120 minut po podání dávky (19, 20). Jedná se o studii na zdravých subjektech. Cíl studie byl zaměřen na farmakokinetiku

a farmakodynamiku Neffy 2,0 mg ve srovnání s EpiPenem 0,3 mg a manuální intramuskulární aplikací adrenalinu 0,3 mg.

Celkem bylo analyzováno 59 subjektů ve věku 21 až 54 let, kteří dostali jednorázovou dávku z Neffy 2 mg, z EpiPenem 0,3 mg a adrenalinu 0,3 mg intramuskulárně a následně opakovanou dávku.

Průměrné koncentrace adrenalinu byly nejvyšší po jednorázové dávce EpiPenem 0,3 mg, která přetrvávala přibližně do 20 minut po podání dávky (viz Obr. 2). Od 30 do 360 minut po podání adrenalinu z Neffy byly pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu v porovnání s EpiPenem i adrenalinem intramuskulárním. Po opakovaných dávkách byly u nazální aplikace pomocí Neffy pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu ve srovnání s EpiPenem.

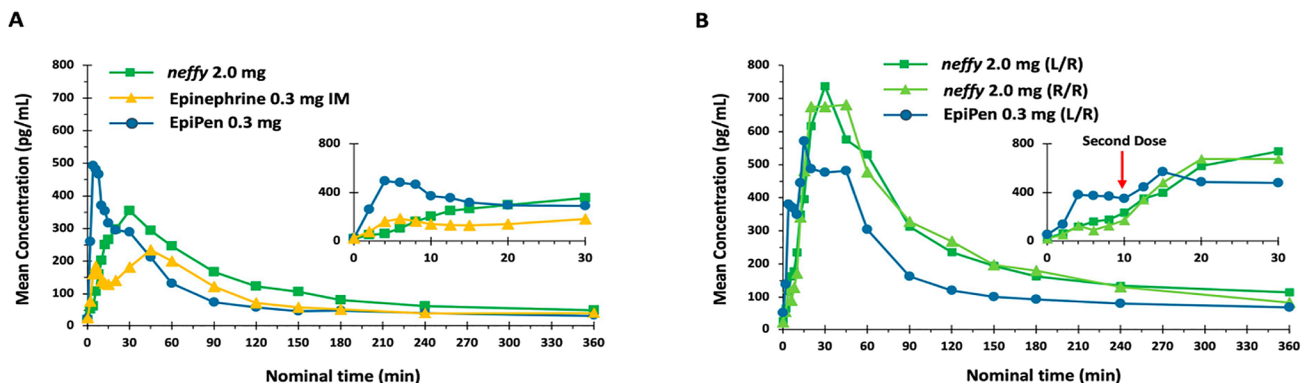
Farmakodynamická odpověď Neffy na systolický krevní tlak byla pozorována po jedné minutě po podání a přetrvávala 120 minut. EpiPen byl spojen s méně výrazným zvýšením systolického krevního tlaku ve srovnání s nazální aplikací. U diastolického krevního tlaku vedly všechny léčebné postupy k jeho okamžitému zvýšení, následovanému poklesem. Pokles byl výraznější po podání EpiPenem a intramuskulárního adrenalinu ve srovnání s Neffy (20).

Tato studie prokázala, že nazální aplikace Neffy 2 mg má farmakokinetický profil v rámci aktuálně schválených injekčních přípravků s adrenalinem a farmakodynamický profil, který je srovnatelný nebo lepší než u injekčních přípravků.

Na základě zpětné vazby od FDA byla provedena studie k posouzení vlivu aktivní alergické rýmy vyvolané nosní provokací na komparativní biologickou dostupnost přípravku Neffy 2 mg oproti manuálnímu intramuskulárnímu podání adrenalinu 0,3 mg a následně za normálních nosních podmínek. Podání jednorázové dávky přípravku Neffy při aktivních nosních alergických příznacích vedlo ke zvýšení rychlosti absorpce adrenalinu. Předpokládá se, že tato zvýšená absorpce je způsobena zvýšenou propustností zánětlivé nosní sliznice (19).

Studie s nazální aplikací adrenalinu v průběhu infekcí horních cest dýchacích prokázala obdobnou farmakokinetiku a farmakodynamiku jako za normálních podmínek (21).

Obr. 2. Průměrná doba dosažení koncentrace adrenalinu



Studie provedená na zdravých dobrovolnících.  $N = 42$  pro Neffy 2,0 mg, adrenalin 0,3 mg intramuskulárně a EpiPen 0,3 mg. (A) Jednorázová dávka. (B) Opakovaná dávka s druhou dávkou podanou za 10 minut (20)

Tab. 1. Srovnání – Neffy a EpiPen autoinjektor (mg/ml)

K léčbě anafylaxe	Neffy k nazální aplikaci	EpiPen k i. m. aplikaci
Forma	jednorázová dávka z nosního spreje	předplněný jednorázový autoinjektor/pero
Obsah	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 mg/0,1 ml</li> <li>■ 2 mg/0,1 ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 0,15 mg/0,3 ml (EpiPen Jr)</li> <li>■ 0,3 mg/0,3 ml (EpiPen)</li> </ul>
Dávka	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 15 kg až 30 kg: 1 vstřík z Neffy 1 mg do nosní dírky (děti od 4 let věku)</li> <li>■ 30 kg a více: 1 vstřík z Neffy 2 mg do nosní dírky</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 15 kg až 30 kg: EpiPen Jr 0,15 mg jednorázově do vnější strany stehna, pod 15 kg individuální posouzení lékařem</li> <li>■ 30 kg a více: EpiPen 0,3 mg/0,3 ml jednorázově do vnější strany stehna</li> </ul>
Frekvence	Pokud se příznaky nezlepší či zhorší do 5 minut po podání první dávky, měla by být podána druhá dávka z přípravku Neffy	Pokud se příznaky nezlepší či zhorší, podat opakovanou injekci s novým autoinjektorem. Nepodávat více než dvě dávky bez lékařského dohledu
Podání	autoaplikace (či rodinný přílučník, pečovatel)	autoaplikace (či rodinný přílučník, pečovatel)

Agentura EMA si vyžádala údaje o absorpci přípravku Neffy během těžké hypotenze. Byla provedena studie správné laboratorní praxe u anestetizovaných psů plemene beagle. Výsledky této studie prokázaly, že absorpce adrenalinu nebyla potlačena ani během anafylaxe s těžkou hypotenzí, ale ve skutečnosti byla zvýšena. To může být způsobeno tím, že vazomotorní mediátory, jako je histamin uvolňovaný během anafylaxe, zvyšují vaskulární permeabilitu. Zvýšená absorpce adrenalinu byla také hlášena při histaminem indukované nosní kongesci u psů. Data naznačují, že absorpce adrenalinu může být zvýšena během zvýšené permeability spojené se závažnější anafylaktickou událostí (22, 23).

Poměrně odvážnou studií byla práce japonských autorů, která posuzovala účinnost přípravku Neffy při léčbě symptomů anafylaxe vyvolané orálním provokačním testem u pediatrických pacientů s potravinovou alergií. Jednalo se o otevřenou studii fáze 3 ( $n = 15$ ). U všech dětí (6–17 let) se po orálním provokačním testu objevil alespoň jeden symptom anafylaxe. Po nazální aplikaci adrenalinu z Neffy byl medián doby do vymizení symptomů 16 minut. Žádný pacient nepotřeboval druhou

dávku, u jednoho pacienta se však 2 hodiny a 45 minut po podání přípravku Neffy rozvinula bifázická reakce a byl léčen intramuskulárním adrenalinem (24).

### Praktické aspekty nazální aplikace adrenalinu

Nosní sprej Neffy by se před praktickým užitím neměl zvlášť připravovat či testovat. Mezi klíčové vlastnosti, které maximalizují efektivitu nosního spreje, patří pohotovostní připravenost nevyžadující „odstříknutí“ (priming) před použitím, tím je celá dávka okamžitě aplikována bez ztráty léčiva. S výhodou je intuitivní ovládání jednou rukou, a to i v nestandardních polohách (např. vleže), což je kritické u akutních stavů.

Pro podání dávky Neffy je doporučen tento postup: Držte sprej tak, aby tryska směřovala k čelu. Zasuňte plně trysku do jedné nosní dírky, dokud se prsty nedotknou nosu. Pevně stiskněte píšť, dokud nezacvakne a lék se nevstříkne do nosní dírky. Během podání dávky nebo poté se vyhněte nosní manipulaci (kýčání, smrkání, čichání). Přípravek Neffy má obvykle expirační dobu 24 měsíců pro dávku 1 mg, 30 měsíců pro dávku 2 mg. Neffy je stabilní při vyšších tep-

lotách než adrenalin v autoinjektorech. Neffy obsahuje adrenalin ve vodném roztoku stabilizovaném pomocí patentované *Intravail* technologie, která pomáhá chránit adrenalin před oxidací a degradací. Lék lze skladovat při teplotě až 49 °C po dobu až tří měsíců a stále si zachovává velkou část své účinnosti. Přesto se doporučuje skladovat Neffy při pokojové teplotě, mezi 20 a 25 °C.

### Závěr

Anafylaxe je život ohrožující, urgentně nastupující stav s často nepředvídatelným vznikem. Ze všech obdobných šokových situací má dobrou prognózu, která je odvislá od rychlosti a kvality léčebné péče. **Včasně podaný adrenalin je zásadním lékem první linie, neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe.** Nosní autoaplikace adrenalinu může být atraktivní volbou, která přináší „bezjehlovou“ možnost podání. V řadě studií prokázal přípravek Neffy farmakokinetický profil, který je v rozmezí aktuálně schválených injekčních přípravků. Farmakodynamická odpověď byla srovnatelná až lepší než intramuskulární aplikace, včetně odpovědi pozorované již minutu

## HLAVNÍ TÉMA

INJEKČNÍ A NEINJEKČNÍ ADRENALINOVÉ APLIKÁTORY – JEJICH UŽITÍ V PRAXI

po aplikaci, což potvrzuje včasnou aktivaci  $\alpha$ - a  $\beta$ -adrenergních receptorů. Důležité je, že tato zjištění byla reprodukována za různých nosních podmínek, včetně středně těžké až

těžké kongesce a/nebo rinorey v důsledku alergické rýmy a infekční rýmy. Výsledky studie na psech ukazují, že adrenalin podávaný pomocí Neffy je účinně absorbován na-

vzdory těžké hypotenzi způsobené anafylaxi. Dostupnost „bezjehlové aplikace“ pro podávání adrenalinu může snížit váhání s léčbou, zejména u pacientů s fobií z injekcí.

## LITERATURA

1. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-1404.  
2. Biló MB, Martini M, Tontini C. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):4-17.  
3. Petrů V, Krčmová I. Anafylaxe – urgentní alergický stav. *Remedia*. 2009;19:205-209.  
4. Vachová M, Panzner P, Malkusová I, et al. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):248-255.  
5. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100066.  
6. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ, et al. The Pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-348.  
7. Petrů V, et al. Anafylaxe. In: Dětská alergologie. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf Jessenius; 2021:280-297.  
8. Krčmová I, Novosad J. Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok. *Vnitr Lek*. 2019;65(2):149-156.  
9. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ, et al. The Pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-348.  
10. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377.

11. Petrů V, ČSAKI - Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – aktualizace 2019. *Alergie*. 2019;21:216-219.  
12. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100472.  
13. Simons FE, Arduoso LR, Biló MB, et al; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.  
14. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132:124-176.  
15. Krčmová I, Šrotová A, Petrů V. Anafylaxe a užití adrenalinových autoinjektorů. *Med Praxi*. 2020;17(3):174-181.  
16. Worm M, Nguyen DT, Rackley R, et al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:21.  
17. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1169-1178.  
18. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and me-

ta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1307-1315.  
19. Ellis AK, Thomas B, Casale TB, et al. Development of neffy, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811.  
20. Casale TB, Ellis AK, Nowak-Wegrzyn A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of epinephrine after single and repeat administration of neffy, EpiPen, and manual intramuscular injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1587-1596.  
21. Oppenheimer J, Casale TB, Camargo CA, et al. Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1640-1643.e2.  
22. Tuttle R, Popescu L, Hill S, et al. Intranasal epinephrine effects on epinephrine pharmacokinetics and heart rate in a nasal congestion canine model. *Respir Res*. 2020;21(1):78.  
23. Sparapani S, Authier S, Lowenthal R, et al. The impact of anaphylaxis on the absorption of intranasal epinephrine in anaesthetized non-naive beagle dogs. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100165.  
24. Ebisawa M, Takahashi K, Takahashi K, et al. Epinephrine Nasal Spray Improves Allergic Symptoms in Patients Undergoing Oral Food Challenge, Phase 3 Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(10):2787-2794.

# AI-dialogy: NESTÍHÁTE ČÍST? POSLOUCHEJTE.



**Recenzované články**  
napříč obory v audio formě



Pro lékaře, kteří chtějí mít  
**přehled a šetřit čas**



**Naskenujte QR kód,**  
vyberte téma a poslouchejte



# Léčiva ze skupiny ARTA a jejich interakce s perorálními antikoagulancii

Kryštof Dobečka<sup>1</sup>, Anna Králová<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Mezi léčiva ze skupiny ARTA řadíme enzalutamid, apalutamid, darolutamid a abirateron. Jedná se o antiandrogenní léčiva využívaná při léčbě karcinomu prostaty. Tato léčiva mohou indukovat či inhibovat biotransformační enzymy a transportéry, a tím ovlivňovat plazmatické koncentrace, a tedy i účinek současně užívaných léčiv. Tento článek se zaměřuje na interakce ARTA a perorálně užívaných antikoagulancií – apixabanu, rivaroxabanu, edoxabanu, dabigatranu a warfarinu. V textu je diskutován mechanismus interakcí mezi jednotlivými zástupci a dále je shrnut současný stav poznání z hlediska možností pro optimalizaci farmakoterapie při společném užívání kombinace ARTA-antikoagulancium. Management těchto lékových interakcí by měl být vždy prováděn individuálně na základě zhodnocení celkového klinického kontextu.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, ARTA, antikoagulancia, lékové interakce.

## Interactions between ARTA drugs and orally administered anticoagulants

ARTA drugs, including enzalutamide, apalutamide, darolutamide, and abiraterone, are antiandrogenic agents used in the treatment of prostate cancer. These medications can induce or inhibit biotransformation enzymes and transporters, thereby affecting plasma concentrations and the efficacy of concomitantly administered drugs. This article examines the interactions between ARTA and orally administered anticoagulants such as apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran, and warfarin. It outlines the mechanism of interactions between individual agents and summarizes the current state of knowledge on optimizing pharmacotherapy when combining ARTA with anticoagulants. The management of these drug interactions should always be tailored to the individual based on an assessment of the overall clinical context.

**Key words:** prostate cancer, ARTA, anticoagulants, drug interactions.

## Úvod

Karcinom prostaty (KP) je, vyjma neme-lanomových kožních nádorů, nejběžnějším zhoubným nádorem u mužů ve vyspělých zemích. Stoupající incidenci v České republice zapříčiňuje stárnutí populace a také nárůst počtu preventivního vyšetřování prostatického specifického antigenu (PSA). Mortalita zůstává v čase stabilní (1).

Onkologicky nemocným pacientům hrozí 4 až 7krát vyšší riziko vzniku tromboembolické nemoci (venous thromboembolism, VTE)

oproti pacientům bez malignity. Míra rizika závisí na typu nádoru (nejrizikovější jsou nádory žaludku, slinivky břišní a primární mozkové nádory), na stadiu onemocnění (metastazující nádory jsou spojeny s větším rizikem než nádory lokalizované) a na dalších faktorech, jakými jsou komorbidity pacienta nebo typ onkologické léčby. VTE představuje druhou nejčastější příčinu úmrtí u pacientů s nádorovým onemocněním (2, 3).

Kvůli zvýšenému riziku VTE jsou tedy i pacientům s KP často podávána antikoagulancia,

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2026;40(1):41-46

<https://doi.org/10.36290/far.2025.068>

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 12. 2025

PharmDr. Kryštof Dobečka

[krystof.dobecka@fnkv.cz](mailto:krystof.dobecka@fnkv.cz)

ať už v rámci prevence, či léčby tromboembolické příhody (4). Zároveň se v rámci terapie KP stále častěji používají léčiva ze skupiny ARTA (androgen receptor-targeted agents; též ARAT – androgen receptor axis-targeted therapy) (5). ARTA jsou substráty biotransformačních enzymů a transportérů a tyto proteiny mohou dále také indukovat či inhibovat. Tímto způsobem mohou být ovlivněny plazmatické koncentrace, a v důsledku toho také účinek mnohých léčiv, včetně perorálních antikoagulancií (6).

## Léčba karcinomu prostaty a postavení ARTA v terapii tohoto onemocnění

Většina pacientů s KP je diagnostikována ve stadiu lokalizovaného nebo lokálně pokročilého nádoru s příznivou prognózou. Velká část KP nezpůsobuje klinické obtíže a nevyžaduje aktivní léčbu, zejména pokud se zjistí u mužů ve vyšším věku a pokud jde o méně agresivní nádory (7).

Při léčbě KP je možné použít více léčebných modalit v různých kombinacích, viz tabulka 1. Zvolený postup závisí na charakteru onemocnění, věku pacienta, jeho komorbiditách, celkovém stavu, a především na jeho preferencích.

Rozvoj a progresse KP úzce souvisí se signalizací zprostředkovanou androgenními receptory (AR) – proto byla vyvinuta řada léčiv s antiandrogenním účinkem. Patří mezi ně mj. antagonisty AR první generace bikalutamid. Následně byli do praxe zavedeni antagonisté AR druhé generace (enzalutamid, apalutamid a darolutamid), kteří se na AR vážou s vyšší afinitou a dokážou signální dráhy AR inhibovat efektivněji. Tito zástupci kompetitivně inhibují vazbu androgenů na AR, dále inhibují translokaci AR do buněčného jádra a vazbu AR s koaktivátory a s responzivními elementy na DNA (8).

Enzalutamid se váže na AR s afinitou 5 až 8krát vyšší než bikalutamid (10). Je metabolizován enzymy CYP2C8 a CYP3A4 v játrech. CYP2C8 je primární enzym odpovědný za tvorbu *N*-desmethylenzalutamidu, který je hlavním aktivním metabolitem. Enzalutamid i *N*-desmethylenzalutamid dále podstupují metabolizaci karboxylesterázou (11).

Apalutamid má k AR 7 až 10krát vyšší afinitu než bikalutamid (12). Za metabolismus

Tab. 1. Léčebné modalities v terapii KP (zpracováno podle 9)

Léčebná strategie	Metoda	Popis
Sledování	Active surveillance	Aktivní sledování u pacientů s low-risk onemocněním
	Watchful waiting	Vyčkávání s terapií u pacientů s výraznými komorbiditami nebo nevhodnými k radikální léčbě do doby objevení symptomů
Lokální léčba	Chirurgie	Radikální prostatektomie (RAPE)
	Radioterapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Zevní radioterapie (external beam radiation therapy, EBRT)</li> <li>■ Brachyterapie (BRT)</li> </ul>
Systémová léčba	Androgen deprivace (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bilaterální orchiektomie</li> <li>■ Podávání agonistů (leuprorelin, goserelin, triptorelin) nebo antagonistů (degarelix, relugolix) receptoru pro LHRH (hormon uvolňující luteinizační hormon)</li> </ul>
	Chemoterapie	Taxany – docetaxel, ve druhé linii kabazitaxel
	ARTA	Potencují efekt ADT – abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid
	Radioizotopy	Radium-223, lutecium-117
	Inhibitory PARP (poly (ADP-ribóza) polymeráza)	Zejména při přítomnosti mutace <i>BRCA1/BRCA2</i> – olaparib, niraparib, talazoparib

apalutamidu je primárně zodpovědný CYP2C8 a v menší míře CYP3A4 (13). Hlavní metabolit, *N*-desmethylenapalutamid, vykazuje ve vztahu k androgennímu receptoru třetinovou aktivitu oproti parentnímu léčivu (14).

Darolutamid je antagonist AR, který se strukturálně liší od ostatních antagonistů AR druhé generace. Darolutamid a jeho metabolit ketodarolutamid se vážou na AR silněji než enzalutamid a jsou účinnější při inhibici jaderné translokace AR. Darolutamid navíc působí jako antagonist známých mutací AR, které jsou častější u kastračně rezistentních KP a u nichž bylo prokázáno, že jsou podkladem pro rezistenci na antiandrogenní léčiva první i druhé generace (15). Metabolismus darolutamidu je zprostředkován hlavně CYP3A4, dále pak například UGT1A9 (16, 17).

Mezi androgen-dependentní příčiny progresse KP se řadí také zvýšená produkce androgenů v nadledvinách a v nádorovém ložisku. Klíčový enzym odpovědný za syntézu androgenů z pregnenolonu v nadledvinách a v nádoru je 17 $\alpha$ -hydroxyláza/17,20-lyáza (CYP17A1) (18, 19). Metastázy rezistentní na kastraci exprimují CYP17A1 více než primární ložisko (20). Silným, selektivním a ireverzibilním inhibitorem CYP17A1 je abirateron. Abirateron může také potlačovat aktivitu 3 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy/izomerázy, enzymu nezbytného pro produkci účinnějšího androgenu, 5 $\alpha$ -dihydrotestosteronu (21, 22). Abirateron tedy v souhrnu snižuje syntézu androgenů v nádoru a navíc inhibuje produkci androgenů nadledvinami. Je podáván

perorálně ve formě abirateron-acetátu, který se hydrolyzou přeměňuje na aktivní metabolit (23). Jako důsledek zvýšených hladin mineralokortikoidů, které se vyvinou na základě inhibice CYP17A1, se jako nežádoucí účinky léčby objevují hypertenze, hypokalemie, retence tekutin či srdeční selhání. Proto je pacientům léčeným abirateronem podáván také kortikoid, čímž dojde ke zpětnovazebnému snížení vylučování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), což má za následek snížení tvorby mineralokortikoidů, a tedy i snížení incidence a závažnosti uvedených nežádoucích účinků (24).

Enzalutamid, apalutamid, darolutamid a abirateron společně tvoří skupinu léčiv označovaných zkratkou ARTA. Tato léčiva jsou používána při léčbě pacientů s rychlou progresí hodnot PSA bez vzdálených metastáz, u pacientů s kastračně senzitivním metastatickým KP a kastračně refrakterním KP, vždy v kombinaci s ADT. Ve všech uvedených indikacích prodlužují ARTA přežití nemocných a oddalují vznik závažných symptomů nádorové nemoci (25).

## Perorální antikoagulancia, jejich postavení v onkologii a interakční potenciál

Preferovanou skupinou léčiv při léčbě hluboké žilní trombózy/plicní embolie a při prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní jsou v dnešní době zpravidla přímá perorální antikoagulancia (direct oral anticoagulants, DOAC). Patří mezi ně dabi-

gatan, přímý inhibitor aktivovaného faktoru II (trombinu), a apixaban, rivaroxaban a edoxaban, přímé inhibitory aktivovaného faktoru X (26). Historicky starší perorální antikoagulantium, warfarin (antagonista vitamínu K), dnes zůstává lékem volby u specifických skupin pacientů vyžadujících trvalou antikoagulaci, a to zejména u pacientů s implantovanou mechanickou srdeční chlopní (27) nebo u pacientů s antifosfolipidovým syndromem (28).

Preference při volbě antikoagulancií v onkologii se v průběhu času postupně vyvíjely. Několik rozsáhlých randomizovaných studií prokázalo, že nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins, LMWH) snižují riziko recidivy VTE u onkologických pacientů ve srovnání s warfarinem, přičemž nevykazují vyšší riziko závažného krvácení než warfarin (29, 30). Warfarin se u pacientů s malignitami vyznačuje ne zcela předvídatelným antikoagulačním účinkem a kolísáním INR mimo terapeutické rozmezí – příčinou může být malnutrice, jaterní dysfunkce či četné lékové interakce (30, 31).

Přímá antikoagulancia byla hodnocena jako potenciální alternativa k LMWH u VTE související s malignitou na základě výsledků randomizovaných studií, které srovnávaly apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban s dalteparinem. Výsledný souhrn dat získaný z těchto studií a následných metaanalýz dokládá non-inferioritu DOAC ve srovnání s dalteparinem při snižování rizika výskytu VTE u onkologických pacientů (32, 33, 34, 35). Riziko závažného krvácení bylo podobné, avšak přímá antikoagulancia vykazovala zvýšenou míru klinicky relevantního méně závažného krvácení, zejména u pacientů s malignitami

gastrointestinálního traktu (33). Z tohoto důvodu je podávání apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu považováno za rizikové u pacientů s neoperovanými nádory v této oblasti nebo jsou-li přítomny další rizikové faktory, jako např. gastritida, kolitida, vředová choroba gastroduodena apod (33, 36). Před nasazením se doporučuje kontrola lékových interakcí mezi DOAC, stávající onkologickou léčbou a další souběžnou medikací (37).

Interakční potenciál perorálních antikoagulancií vyplývá ze skutečnosti, že jsou tato léčiva substráty biotransformačních enzymů ze skupiny cytochromů P450 (CYP) a dále některých klíčových transportních proteinů, zejména P-glykoproteinu (P-gp). Podrobněji jsou metabolické a interakční profily jednotlivých antikoagulancií shrnuty v tabulce 2.

## Interakce perorálních antikoagulancií s léčivy skupiny ARTA

### Enzalutamid

Enzalutamid působí jako silný induktor CYP3A4 a jako středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Jako takový může zvyšovat expresi uvedených izoform CYP, a tak zvyšovat schopnost organismu metabolizovat jejich substráty, mezi které patří mj. i apixaban a rivaroxaban. Tímto způsobem může docházet ke snížení AUC a  $C_{max}$  těchto antikoagulancií. Na druhé straně působí enzalutamid jako inhibitor P-gp, což může v případě xabanů vést ke zvýšené absorpci, a tedy naopak ke zvýšení jejich AUC a  $C_{max}$  (47). Klinická studie, která by cíleně hodnotila efekt enzalutamidu na farmakokinetiku apixabanu či rivaroxabanu,

není k dispozici. Publikována byla predikce získaná prostřednictvím farmakokinetického modelu, který předpokládá dominanci vlivu na CYP a tomu odpovídající změny farmakokinetických parametrů při současném podávání enzalutamidu (apixaban: pokles AUC o 31 %,  $C_{max}$  beze změny; rivaroxaban: pokles AUC o 45 %, pokles  $C_{max}$  o 25 %) (48). Současné podávání enzalutamidu s apixabanem či rivaroxabanem není doporučeno (47, 49).

Při současném podávání edoxabanu se vzhledem k minimálnímu podílu jeho metabolizace prostřednictvím CYP očekávají zejména změny farmakokinetiky vyplývající z inhibice P-gp. Klinická studie, která by cíleně hodnotila změny v expozici edoxabanu při současném podávání enzalutamidu, není k dispozici, a proto je obtížné predikovat míru rizika. V literatuře nalezneme práce, které tuto kombinaci léčiv připouštějí, a to při redukcí dávky edoxabanu (4), či dokonce bez nutnosti redukce dávky (47, 49). Opačné stanovisko však zaujímá Evropská asociace srdečního rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA), spadající pod Evropskou kardiologickou společnost (European Society of Cardiology, ESC), která současné podávání enzalutamidu a edoxabanu nedoporučuje (50).

Prakticky totožná situace nastává také při úvahách o bezpečnosti kombinace enzalutamidu s dabigatranem, substrátem P-gp. Ani zde není cílená klinická interakční studie k dispozici. Literatura tuto kombinaci sice připouští, zejména u pacientů s renální insuficiencí se však současné podávání jeví jako značně rizikové a vyžaduje redukcí dávky dabigatranu (4, 47, 49). Konkrétní doporučení pro tuto redukcí není v literatuře k dispozici.

**Tab. 2.** Interakční potenciál perorálních antikoagulancií

	Dabigatran (38, 39)	Apixaban (26, 40, 41)	Rivaroxaban (26, 42, 43)	Edoxaban (26, 44)	Warfarin (45, 46)
<b>CYP</b>	NE – metabolizuje se glukuronidací	ANO – primárně 3A4 (25 %), dále 1A2, 2J2, 2C8, 2C9, 2C19	ANO – 3A4 (18 %), 2J2 (14 %); dále též na CYP nezávislá metabolizace	MINIMÁLNĚ (3A4 < 4%)	ANO – (S)-enantiomer (účinnější forma): 2C9; (R)-enantiomer: převážně 3A4, dále 1A1, 1A2, 2C8, 2C18, 2C19
<b>P-gp</b>	ANO (pouze proléčivo – dabigatran-etexilát)	ANO	ANO – uplatňuje se zejména v procesu aktivní renální sekrece	ANO	NE
<b>Kombinace s induktory CYP/P-gp</b>	Induktory P-gp: není doporučeno	Induktory 3A4/P-gp: není doporučeno	Induktory 3A4/P-gp: není doporučeno	Induktory P-gp: opatrnost	Induktory CYP: opatrnost/zvýšení dávky/zvýšení četnosti monitoringu
<b>Kombinace s inhibitory CYP/P-gp</b>	Silné inhibitory P-gp: kontraindikováno Středně silné inhibitory P-gp: opatrnost/redukce dávky	Silné inhibitory 3A4 a zároveň silné inhibitory P-gp: není doporučeno Ostatní inhibitory: opatrnost	Silné inhibitory 3A4 a zároveň silné inhibitory P-gp: není doporučeno Ostatní inhibitory: opatrnost	Inhibitory P-gp: opatrnost/redukce dávky	Inhibitory CYP: opatrnost/redukce dávky/zvýšení četnosti monitoringu

Ehra kombinaci enzalutamidu s dabigatranem neodporčuje (50).

Enzalutamid indukuje izoformy CYP2C9 a CYP3A4, dva nejdůležitější enzymy pro biotransformaci warfarinu. V klinické studii, v níž byla interakce těchto dvou léčiv studována, došlo při konkomitantním podání k redukcii AUC (S)-warfarinu o 56 % a (R)-warfarinu o 45 % (51). Nutnost úpravy dávkování warfarinu byla dále demonstrována například v kazuistickém sdělení, v němž byl prezentován případ pacienta, kterému bylo pro dosažení cílových hodnot INR po nasazení enzalutamidu nutné navýšit týdenní dávku warfarinu o 50 % (52). Není bez zajímavosti, že byla publikována také kazuistika pacienta, u něž při současném užívání enzalutamidu a warfarinu nedošlo ke klinicky významné lékové interakci. U tohoto pacienta po celou dobu přibližně jednoročního souběžného užívání nebylo nutné upravovat dříve nastavenou dávku warfarinu, s níž bylo i během léčby enzalutamidem bez výjimky dosaženo účinných hodnot INR. Objasnění této skutečnosti kazuistika přímo neuvádí, jako možné vysvětlení autoři nabízejí polymorfismus CYP2C9 (genotyp u pacienta stanoven nebyl) (53).

Obecně však platí, že kombinace enzalutamidu s warfarinem není doporučena. Pokud je společně podávání nezbytné, musí být terapie individuálně upravena podle hodnot INR, jejichž kontrola by měla být zintenzivněna zejména v období zahájení či ukončení léčby enzalutamidem (11, 47). V této souvislosti je nutné zmínit, že k plnému rozvoji indukčního účinku enzalutamidu může dojít až 1 měsíc po nasazení léčiva. Obdobně – vzhledem k dlouhému biologickému poločasu enzalutamidu (přibližně 5,8 dne) – může indukce biotransformačních enzymů přetrvávat i více než 1 měsíc po ukončení léčby (51).

### Apalutamid

Apalutamid je silný induktor CYP3A4 a CYP2C19 a dále slabý induktor CYP2C9 a P-gp. Konkomitantní podávání léčiv, která jsou substráty těchto proteinů, proto může mít za následek jejich sníženou expozici (54). Svými metabolickými profily se v tomto smyslu jako nejrizikovější zástupci DOAC jeví apixaban a rivaroxaban, jejichž biotransfor-

mace je z uvedených léčiv nejvíce závislá na CYP a současně se jedná o substráty P-gp. Ani u edoxabanu a dabigatranu však nelze vyloučit snížení expozice prostřednictvím indukce P-gp.

Interakce apalutamidu a warfarinu byla hodnocena v klinické studii, během které byl zjištěn pokles AUC (S)-warfarinu o 46–49 % při užívání apalutamidu (14). Podávání apalutamidu společně s warfarinem není doporučeno (55). Pokud je společně podávání nezbytné, musí být terapie individuálně upravena podle hodnot INR obdobným způsobem, jak bylo popsáno výše u enzalutamidu (4). I u apalutamidu je nutné zohlednit jeho relativně dlouhý biologický poločas, který činí přibližně 3 dny (55).

Žádné další klinické studie hodnotící změny farmakokinetiky antikoagulancií při současném podávání s apalutamidem nejsou k dispozici. Dostupná je pouze analýza dvou registračních studií apalutamidu, v rámci které byl zpětně hodnocen výskyt trombotických nežádoucích příhod u pacientů, kteří v těchto studiích užívali apalutamid společně s antikoagulanciem (přímým či s antagonistou vitamínu K), a u pacientů, kteří vedle antikoagulancia užívali namísto apalutamidu placebo. Z analýzy vyplynulo, že se míra výskytu trombotických příhod (tedy příhod naznačujících selhání antikoagulační terapie) mezi uvedenými skupinami pacientů nelišila (54). Vzhledem k metodice, která mj. neposkytuje informace o plazmatických koncentracích léčiv (a nelze tedy přímo hodnotit farmakokinetické změny) ani informace o výsledcích koagulačních testů, a vzhledem k malému počtu pacientů (ve zmíněných registračních studiích užívalo některé z perorálních antikoagulancií celkem pouze 202 pacientů) není možné výsledek uvedené analýzy interpretovat jako doklad o bezpečnosti podávání apalutamidu současně s perorálními antikoagulancii. Pro takový doklad by bylo zapotřebí provést robustnější cílené studie.

V souhrnu lze konstatovat, že v rámci rešerše literatury nebyla nalezena žádná práce, která by hodnotila konkomitantní podávání apalutamidu s některým zástupcem DOAC jako bezpečné – jednotliví autoři naopak tuto kombinaci z důvodu rizika selhání antikoagulační léčby nedoporučují (4, 45).

### Darolutamid

Oproti výše uvedeným zástupcům skupiny ARTA má darolutamid z hlediska lékových interakcí významně příznivější profil. Ten vyplývá ze skutečnosti, že je toto léčivo pouze slabým induktorem CYP3A4, a že tedy může být podáváno současně se substráty této izoformy. Navíc nemá ani významný vliv na P-gp, a je tedy možné jej kombinovat i se substráty tohoto efluxního transportéru (56).

Příznivý interakční profil však z hlediska kombinace s perorálními antikoagulancii poněkud narušuje fakt, že je darolutamid inhibítorem zde doposud nediskutovaného transportního proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), a může tedy zapříčinit zvýšenou míru vstřebání substrátů tohoto transportéru (56). Mezi ty patří mj. apixaban a rivaroxaban (26). Ačkoliv někteří autoři interakci na tomto transportéru nezohledňují a v podávání darolutamidu společně s těmito xabany nespátřují větší riziko (57), klinické studie zaměřené na kombinaci těchto xabanů s darolutamidem nejsou k dispozici, a společně podávání proto nelze doporučit (4). O edoxabanu není známo, že by byl substrátem BCRP (26), a proto se podávání společně s darolutamidem jeví jako bezpečné (4).

Bezpečnost kombinace darolutamidu s dabigatranem byla ověřena v klinické studii, při níž nedošlo k významným změnám AUC ani  $C_{max}$  dabigatranu. Tato dvě léčiva tedy mohou být podávána společně (16, 56, 58).

Darolutamid lze podávat společně s warfarinem (58), podávání by však mělo být doprovázeno adekvátními kontrolami INR (4).

### Abirateron

Abirateron působí jako silný inhibitor CYP2D6 a slabý až středně silný inhibitor CYP2C8. *In vitro* inhibuje i CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2C19, inhibiční účinek na tyto enzymy však nebyl ověřen v klinických podmínkách. Není známo, že by abirateron ve významnější míře ovlivňoval P-gp, a interakce na úrovni tohoto přenašeče se tedy nepředpokládají (59, 60, 61).

Z tohoto farmakologického profilu lze vyvodit, že je pravděpodobně možné bezpečně podávat abirateron společně s apixabanem, rivaroxabanem, edoxabanem i dabigatranem. Ani v případě warfarinu se

významná interakce na úrovni biotransformace nepředpokládá. Vzhledem k vysoké míře vazby na albumin, která je typická pro obě tato léčiva, je však vhodné při nasazení/vysazení abirateronu zintenzivnit monitoring INR pro ověření případných změn způsobených alteracemi v koncentraci volné frakce warfarinu (61).

Při podávání glukokortikoidu (zpravidla prednisonu) společně s abirateronem (viz výše) je vzhledem k nepříznivému vlivu glukokortikoidů na gastrointestinální sliznici při kombinaci s perorálními antikoagulancii vhodné zohlednit také zvýšené riziko krvácení v gastrointestinálním traktu (61).

Pro úplnost je vhodné zmínit stanovisko EHRA, která oproti výše řečenému nedoporučuje podávání abirateronu společně s žádným zástupcem DOAC. Jako důvod je uvedena inhibice CYP3A4 a P-gp abirateronem (50). Jak bylo vysvětleno výše, tento efekt abirateronu nebyl ověřen *in vivo*, doporučení EHRA tedy pravděpodobně vychází z předběžné opatrnosti.

## Monitorování účinku perorálních antikoagulancií

Podávání zástupců ARTA společně s perorálními antikoagulancii může vést k farmakokinetickým změnám, které mohou mít vliv na účinnost i bezpečnost antikoagulační léčby. Bohužel v mnoha případech nejsou k dispozici klinické studie, na jejichž základě by bylo možné tyto farmakokinetické změny přesněji kvantifikovat, predikovat míru klinické závažnosti a kupříkladu navrhnout adekvátní úpravu dávkování. V klinické praxi však současně nelze očekávat, že budou společně podávána pouze léčiva, jejichž kombinace byla ověřena v interakčních studiích. Naopak může docházet k situacím, kdy se daná kombinace ARTA-antikoagulancium, byť potenciálně riziková, může jevit jako nezbytná či z různých důvodů obtížně zaměnitelná. V těchto situacích se pro odhad rizik vyplývajících z dané kombinace nabízí laboratorní ověření účinnosti antikoagulace.

V případě warfarinu je rutinně doporučeno monitorovat tzv. mezinárodní normalizovaný poměr – INR (international normalized ratio), na základě kterého může být upravována dávka tohoto léčiva (27). V případě

**Tab. 3.** Lékové interakce ARTA s perorálními antikoagulancii – shrnutí

	Enzalutamid	Apalutamid	Darolutamid	Abirateron
Apixaban				
Rivaroxaban				
Edoxaban				
Dabigatran				
Warfarin				

- Společné podávání není doporučeno
- Pokud se společně podávají jeví jako nezbytné, může být zváženo – může však být zapotřebí úprava dávky antikoagulancia a/nebo zvýšený monitoring
- Společné podávání se jeví jako bezpečné

*Poznámka: Při kombinaci abirateron-antikoagulancium je vhodné zohlednit přítomnost glukokortikoidu v medikaci, a tedy zvýšené riziko krvácení v gastrointestinálním traktu.*

DOAC je však situace odlišná. Neexistují evidence, které by hovořily ve prospěch možnosti upravovat dávky těchto léčiv na základě stanovení některého z koagulačních parametrů, jakými jsou INR nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas). Obdobně nejsou k dispozici evidence, které by umožňovaly pro optimalizaci farmakoterapie využívat plazmatické koncentrace DOAC. V této souvislosti je vhodné zmínit, že doposud nebyla ani přesně definována terapeutická rozmezí těchto léčiv. Jako vodítko pro hodnocení plazmatických koncentrací v současné době slouží vrcholové a údolní koncentrace tak, jak byly při ustáleném stavu pozorovány u pacientů v rámci klinických studií různého zaměření. V rámci těchto studií však byla pozorována významná inter- i intraindividuální variabilita (62).

Z výše uvedeného vyplývá, že při hodnocení klinického významu lékové interakce ARTA-DOAC u konkrétního pacienta je zapotřebí koagulační testy i plazmatické koncentrace antikoagulancií hodnotit s obezřetností a se znalostí limitů, v důsledku kterých není možné tyto stanovené hodnoty vnímat jako jediné vodítko pro optimalizaci farmakoterapie.

## Závěr

Léčiva ze skupiny ARTA mohou různým způsobem ovlivňovat enzymy zodpovědné za metabolizaci a transport léčiv. Při stoupající incidenci karcinomu prostaty u pacientů ve vyšším věku lze nezdědka kdy očekávat polymorbiditu, polyfarmakoterapii a z ní vyplývající riziko lékových interakcí. Co se týče perorálních antikoagulancií, lze konstatovat, že v současné době prozatím není k dispozici dostatek dat, na základě kterých by bylo možné jednoznačně doporučit po-

stup pro management jejich lékových interakcí s ARTA. Různí autoři se mnohdy naopak při hodnocení interakcí těchto léčiv vzájemně rozcházejí.

Řešení lékové interakce může spočívat v záměně interagujícího zástupce ARTA za jiné léčivo z této skupiny – to však nemusí být vždy vzhledem k indikačním/úhradovým kritériím či ke komorbiditám možné. V úvahu přichází také záměna antikoagulancia, například za LMWH, u kterých interakce na úrovni biotransformačních enzymů nehrozí. Subkutánní podávání však může být z hlediska kvality života pacientů vyžadujících dlouhodobou, či dokonce doživotní antikoagulaci značně problematické. Ani úprava dávkování antikoagulancií při podávání interagujícího zástupce ARTA není snadná. V případě DOAC jsou limitem fixní dávkovací režimy a omezená možnost zcela validní interpretace plazmatických koncentrací těchto léčiv. U warfarinu v teoretické rovině můžeme přistoupit k úpravě dávky dle stanovení INR. Dle zkušeností našeho pracoviště je však například poměrně obtížné překonat efekt indukujících léčiv, aniž by bylo nutné přistoupit k takovému navýšení dávky, které již je předepisujícími specialisty hodnoceno jako značně rizikové a které vyžaduje pro pacienta často poměrně zatěžující intenzivní monitoring INR.

Optimalizace farmakoterapie tedy musí být u konkrétního pacienta užívajícího potenciálně rizikovou kombinaci ARTA-antikoagulancium vždy prováděna individuálně a s přihlédnutím k celkovému klinického kontextu. Pro získání dat, která poskytnou jednoznačnější vodítko pro management těchto lékových interakcí, je zapotřebí provedení dalších studií.

## LITERATURA

- Koudelková, M et al. ProstateScreening.cz – Program časného záchytu karcinomu prostaty [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. [cit. 2025-08-22]. Available from: <https://www.prostateScreening.cz>. Verze 1.0
- Ikushima S, Ono R, Fukuda K, et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):204-208.
- Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):11.
- Leblanc K, Edwards SJ, Dranisaris G, et al. Drug Interactions between Androgen Receptor Axis-Targeted Therapies and Antithrombotic Therapies in Prostate Cancer: Delphi Consensus. *Cancers (Basel)*. 2024;16(19):3336.
- Dai C, Dehm SM, Sharifi N. Targeting the Androgen Signaling Axis in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4267-4278.
- Gregorová J, Tašková I. Antikoagulační terapie. Praha: Maxdorf; 2022.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024.
- Chen Y, Zhou Q, Hankey W, et al. Second generation androgen receptor antagonists and challenges in prostate cancer treatment. *Cell Death Dis*. 2022;13(7):632.
- Soumarová R. Onkologie. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum; 2025.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787-790.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Xtandi; 2025
- Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res*. 2012;72(6):1494-503.
- de Vries R, Jacobs F, Mannens G, et al. Apalutamide Absorption, Metabolism, and Excretion in Healthy Men, and Enzyme Reaction in Human Hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(5):453-464.
- Duran I, Carles J, Bulat I, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 1: Clinical Studies in Healthy Men and Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(9):1135-1148.
- Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep*. 2015;5:12007.
- Zurth C, Koskinen M, Fricke R, et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(6):747-759.
- Shore N, Zurth Ch, Fricke R, et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol*. 2019;14(5):527-539.
- Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1496-501.
- Han CS, Patel R, Kim IY. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of abiraterone acetate for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):967-975.
- Montgomery RB, Vessella R, Mostaghel E, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-4454.
- Ando T, Nishiyama T, Takizawa I, et al. Dihydrotestosterone synthesis pathways from inactive androgen 5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol in prostate cancer cells: Inhibition of intratumoral 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities by abiraterone. *Sci Rep*. 2016;6:32198.
- Li R, Evalul K, Sharma KK, et al. Abiraterone inhibits 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(13):3571-3579.
- Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, et al. Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1583-1590.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Zytiga; 2025.
- Büchler T. Klinická onkologie. Praha: Maxdorf; 2023.
- Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1120.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
- Arachchilage DJ, Platten S, Hickey K, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2024;205(3):855-880.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153.
- Meyer G. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729-1735.
- Lee YJ, Park J-K, Uhm J-S, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016;203:372-378.
- Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1128-1136.
- Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):428-440.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607.
- Górnicki T, Buldys K, Zielińska D, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients-A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2697.
- Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood*. 2019;133(4):291-298.
- Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(12):911-923.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Pradaxa; 2025
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(10):1265-1279.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Eliquis; 2025.
- Kvasnička T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18(7):636-642.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Xarelto; 2025.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Lixiana; 2025.
- Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(6):e007956.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Warfarin Orion; 2025.
- Shatzel JJ, Daughety MM, Olson SR, et al. Management of Anticoagulation in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide. *J Oncol Pract*. 2017;13(11):720-727.
- Otsuka Y, Poondru S, Bonate PL, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict drug-drug interaction of enzalutamide with combined P-gp and CYP3A substrates. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2023;50(5):365-376.
- Lenep BW, Mack J, Poondru S, et al. Enzalutamide: Understanding and Managing Drug Interactions to Improve Patient Safety and Drug Efficacy. *Drug Saf*. 2024;47(7):617-641.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-1676.
- Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies with Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(10):1057-1069.
- Parrett JL, Reaves AB, Self TH, et al. Enzalutamide-warfarin interaction necessitating warfarin dosage adjustment: A case report of successful clinical management. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(2):276-279.
- Casserly EA, Rogers SE, Keisner SV. Lack of interaction between enzalutamide and warfarin in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):68-70.
- Potdar R, Gartrell BA, Given R, et al. Concomitant use of oral anticoagulants in patients with advanced prostate cancer receiving apalutamide: A post-hoc analysis of TITAN and SPARTAN studies. *Am J Cancer Res*. 2022;12(1):445-450.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Erleada; 2025.
- Podgoršek E, Mehra N, van Oort IM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Next Generation Androgen Receptor Inhibitor-Darolutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(8):1049-1061.
- Boujonnier F, Lemaitre F, Scailteux LM. Pharmacokinetic Interactions Between Abiraterone, Apalutamide, Darolutamide or Enzalutamide and Antithrombotic Drugs: Prediction of Clinical Events and Review of Pharmacological Information. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(4):757-767.
- Souhrn údajů o přípravku (SPC) – Nubeqa; 2025.
- Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PFA, et al. Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1369-1380.
- Monbaliu J, Gonzalez M, Bernard A, et al. In Vitro and In Vivo Drug-Drug Interaction Studies to Assess the Effect of Abiraterone Acetate, Abiraterone, and Metabolites of Abiraterone on CYP2C8 Activity. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(10):1682-1691.
- Dubinsky S, Thawer A, McLeod AG, et al. Management of anticoagulation in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone + prednisone. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3209-3217.
- Mithoowani S, Tan CW, Siegal DM. Measuring Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Levels: Applications, Limitations, and Future Directions. *Int J Lab Hematol*. 2025 Apr 22.

# Interval QT, etiopatogeneze arytmie „torsade de pointes“ a riziková farmakoterapie

Přemysl Mladěnka<sup>1</sup>, Josef Kautzner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

<sup>2</sup>Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Elektrokardiografický interval QT odráží délku depolarizace a repolarizace srdečních komor. Jeho prodloužení nastává nejčastěji následkem zpomalení pozdní repolarizace. Rozeznáváme vrozené formy s prevalencí cca 1 : 2 000 obyvatel, které jsou způsobeny mutací genů kódujících komponenty draslíkových nebo sodíkových kanálů, a formy získané, které vznikají nejčastěji po podání určitých léčiv, a to buď přímým zablokováním draslíkového Kv11.1 (hERG) kanálu nebo interferencí s jeho maturací. Prodloužení intervalu QT je klíčovým rizikovým faktorem pro vznik polymorfní komorové arytmie *torsade de pointes* (TdP), která může přejít ve fibrilaci komor. Vztah mezi prodloužením intervalu QT a TdP je ale komplikovaný a často se uplatňuje celá řada dalších faktorů jako bradykardie, hypokalemie, hypomagnezemie nebo přítomnost kardiovaskulární choroby či diabetu. Ženy mají díky snížené repolarizační rezervě vyšší riziko vzniku této arytmie. V článku jsou stručně shrnuty nejdůležitější skupiny léčiv diskutovaných ve vztahu k prodloužení intervalu QT a TdP (antiarytmika, chinolony, makrolidy, azolová antimykotika, antimalarika, antipsychotika, antidepresiva, antihistaminika, opioidní analgetika a nízkomolekulární léčiva cílené protinádorové terapie). Závěrem se článek věnuje léčbě TdP a prevenci jejího vzniku u vrozených forem.

**Klíčová slova:** interval QT, arytmie, dysrytmie, torsade de pointes, hERG kanál, pozdní repolarizace.

## QT interval, etiopathogenesis of „torsade de pointes“, and risk pharmacotherapy

The electrocardiographic QT interval reflects the duration of ventricular depolarization and repolarization. Prolongation of the QT interval occurs most commonly due to a slowdown in the late repolarization phase. There are inherited forms of long QT syndrome caused by mutations in genes that encode components of potassium or sodium channels, with a prevalence of about 1 in 2000 inhabitants. Additionally, there are acquired forms of long QT syndrome, which often result from the use of certain medications. These drugs either directly block the potassium channel Kv11.1 (hERG), or disrupt its trafficking. Prolonged QT interval is a key risk factor for developing a type of polymorphic ventricular tachycardia known as *torsade de pointes* (TdP), which can lead to ventricular fibrillation. The relationship between QT interval and TdP is complex and is influenced by other risk factors, including bradycardia, existing cardiovascular disease and/or diabetes mellitus, hypokalaemia, and hypomagnesemia. Women have a higher risk due to a lower repolarization reserve. Several groups of medications are associated with QT interval prolongation and TdP, and they are shortly summarized in this paper. They include antiarrhythmic drugs, quinolones, macrolides, azole antimycotics, antimalarial drugs, antipsychotic medications, antidepressants, antihistamines, opioid analgesics, and some targeted anticancer therapies. Lastly, the treatment of TdP and strategies for the prevention of its development in inherited forms are discussed.

**Key words:** QT interval, arrhythmia, dysrhythmia, torsade de pointes, hERG channel, late repolarization.

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

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

### Ethical principles compliance:

Irrelevant.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2026;40(1):47-55

<https://doi.org/10.36290/far.2026.002>

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2025

Článek přijat k tisku: 16. 1. 2026

prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

mladenkap@faf.cuni.cz

## Interval QT

Elektrokardiografický interval QT je mírou délky depolarizace a repolarizace srdečních komor. Začíná tedy zahájením depolarizace komor (komplexem QRS) a končí jejich úplnou repolarizací (konec vlny T). Proto se také někdy označuje jako elektrická systola. Běžná délka nekorigovaného intervalu QT je 300–500 ms. Tato délka se zkracuje se stoupající srdeční frekvencí. Z tohoto důvodu se často používají různé korekce na tepovou frekvenci, jejíž výsledkem je tzv. korigovaný interval QT (QTc) (1). Mezi běžné užívané vzorce patří výpočet podle anglického fyziologa Henryho Cuthbert Bazetta, kdy se interval QT podělí druhou odmocninou délky srdečního cyklu (intervalu RR) v sekundách, nebo podle dánského lékaře Ejnara Fridericia, jehož vzorec je velmi analogický, a používá jen třetí místo druhé odmocniny délky srdečního cyklu. Posledně jmenovaná korekce je v současné době považována Americkou lékovou agenturou FDA za standard, zatímco Bazettova korekce se používá spíše k diagnostice geneticky daného dlouhého QT syndromu. Žádná korekce není ovšem optimální, např. více používaný výpočet podle Bazetta zkresluje reálné situace zejména při extrémních srdečních frekvencích (1–4). Definice normálního QTc se různí. Většinou se za abnormálně prodloužený QT interval považují hodnoty QTc nad 440 ms u mužů a 460 ms u žen. Komorová tachyarytmie typu *torsade de pointes* vzniká většinou až při hodnotách nad 500 ms (1, 2, 4).

## Molekulární faktory ovlivňující délku intervalu QT

Principiálně se délka intervalu QT mění při změnách v délkách rychlé depolarizace, fáze *plateau* a pozdní repolarizace. Ve většině klinických situací je reálně z největší míry určena délkou pozdní repolarizace, která je dána primárně silou pozdních repolarizujících draslíkových proudů, které ji zkracují. Navíc prodloužení intervalu QT díky samotnému ovlivnění fáze *plateau* akčního potenciálu srdečních buněk, tedy bez prodloužení pozdní repolarizace, se nejeví nebezpečně z hlediska rizika *torsade de pointes* (5). Klinicky je prodloužení intervalu QT dané genetickými abnormalitami (vrozené formy), poškozením daným strukturální srdeční chorobou a/nebo

Tab. 1. Nejčastější příčiny geneticky daného syndromu dlouhého QT intervalu

Patologická jednotka	Molekulární podklad	Prevalence v rámci případů vrozeného dlouhého intervalu QT
Syndrom dlouhého intervalu QT 1*	Mutace v genu <i>KCNQ1</i> kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud $I_{Ks}$ (Kv 7.1)	40–45 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 2	Mutace v genu <i>KCNH2</i> ( <i>hERG</i> ) kódujícím pór tvořící podjednotku kanálu zprostředkujícího proud $I_{Kr}$ (Kv 11.1)	40 %
Syndrom dlouhého intervalu QT 3	Mutace v genu <i>SCN5A</i> kódujícím pór tvořící podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů $Na_v1.5$	5–10 %

\*patří zde i závažný Jervellův a Lange-Nielsenův syndrom, a to v případě, že obě alely jsou zmutovány.

inhibicí či nedostatečnou aktivitou pozdních repolarizujících draslíkových proudů ( $I_{Ks}$ , ziskané formy).

Geneticky dané vrozené formy zahrnují ve většině případů mutace v pomalé ( $I_{Ks}$ ) či rychlé komponentě ( $I_{Kr}$ ) nebo regulačních proteinech těchto draslíkových kanálů (např. geny *KCNE1*, *KCNE2*) zprostředkávajících zmíněný pozdní repolarizující  $I_{Ks}$  proud nebo také v napěťově řízených sodíkových kanálech kódovaných genem *SCN5A*. V posledně jmenovaném případě nedochází po jimi zprostředkované rychlé depolarizaci k okamžité inaktivaci těchto sodíkových kanálů, a vtok sodíku tak pokračuje i v dalších fázích akčního potenciálu a prodlužuje tak jeho délku. Podobně je znám syndrom Timothyové (syndrom dlouhého intervalu QT 8), kdy je naopak zmutován gen pro L-typ vápníkových kanálů, což porušuje také jejich inaktivaci (6). V současné době je známo 16 různých typů těchto genetických forem dlouhého intervalu QT a celková prevalence vrozeného prodlouženého intervalu QT není úplně malá – odhaduje se 1 případ z 2 000 lidí. Většina případů je na podkladě syndromu dlouhého intervalu QT 1–3 (Tab. 1) (1, 4).

Získané formy prodloužení intervalu QT jsou mnohem častější než formy vrozené. Mohou být projevem strukturálního onemocnění srdce, jako hypertrofie myokardu nebo infarktu myokardu. Nicméně ve většině případů jsou důsledkem inhibice funkce nebo tvorby hERG kanálů (gen *KCNH2*). Plně funkční kanál je označován jako Kv 11.1. Gen *KCNH2* kóduje přesně pór-tvořící podjednotku tohoto kanálu Kv 11.1, ale vzhledem k zažitému, i když ne správnému použití, bude o tomto kanálu v další části pro zjednodušení referováno jako o hERG. Tento kanál zprostředkovává zmíněnou rychlou komponentu ( $I_{Kr}$ ) pozdního repolarizačního proudu. Název hERG je další

ze slovních hříček elektrofyziologů – vzpomeňme třeba na „funny channel“ nebo „dirty antiarrhythmic drug“. Název „human ether-á-go-go related gene“ vznikl v roce 1969, kdy jej použili William D. Kaplan and William E. Trout, protože nožky drozofily s mutací v genu pro tento kanál se třepotaly v éterové anestezii jako by tancovaly v populárním kalifornském Whisky a Go Go nočním klubu (7).

## Léčiva a mechanismus prodloužení intervalu QT

hERG kanál je přímo inhibovatelný celou řadou léčiv (6, 7). Současně je třeba zmínit, že ne každé léčivo, u kterého bylo v experimentálních studiích na buněčných kulturách exprimujících tento kanál prokázána inhibice, musí být klinicky nebezpečné. Diskutována je proto relevance studií *in vitro* pro reálnou situaci u lidí. V klinické praxi nutno zohlednit farmakokinetiku léčiva, a to speciálně dosažitelnost účinné koncentrace v lidském organismu (8). Na druhé straně je třeba zmínit, že u některých léčiv dochází k prodloužení intervalu QT jen při intoxikaci daným léčivem nebo častěji při farmakokinetických interakcích zvyšujících jeho hladiny. Evropská léková agentura doporučuje k vyloučení možného potenciálu prodloužení intervalu QT nově vyvíjených léčiv provedení alespoň 3 studií. Kromě studií *in vitro* na buněčných kulturách exprimujících hERG kanály, by mělo být provedeno také *in vitro* testování vlivu léčiva na délku akčního potenciálu u komplexního elektrofyziologického systému, jako jsou např. Purkyňova vlákna, a sledování změn intervalu QT *in vivo* na EKG u nehlodavců. Žádná z těchto studií provedená izolovaně nemá plně prediktivní potenciál (8). Nicméně dlouhodobější studie *in vivo* mohou odhalit i látky, které nejsou přímými inhibitory hERG, a přesto prodlužují

interval QT. Existují totiž léčiva, která blokují tvorbu plně funkčních hERG kanálů (Obr. 1). Patří mezi ně oxid arsenitý, pentamidin a geldanamycin (8–10). Výsledkem jsou nefunkční kanály nebo kanály s nižší životností (7), a samozřejmě prodloužení intervalu QT. Navíc se ukázalo, že některé skupiny léčiv, jako makrolidy a azolová antimykotika, mohou působit na obou úrovních, tj. jak blokovat hERG kanál přímo, tak ovlivnit tvorbu plně funkčního kanálu (9–11).

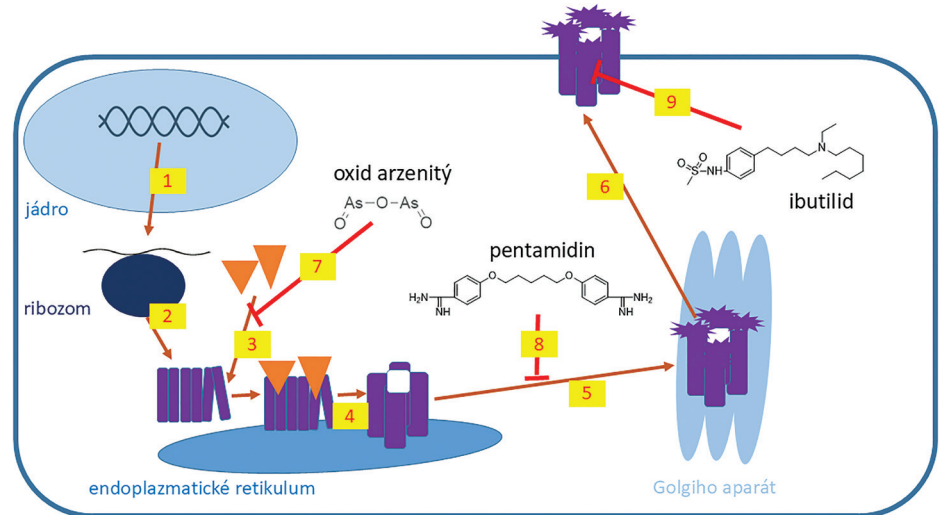
### Vztah intervalu QT a vzniku komorové arytmie „torsade de pointes“

Ať je příčina prodloužení intervalu QT jakákoliv, jde o potenciálně závažný stav. Hrozí spuštění polymorfni komorové tachykardie známé jako *torsade de pointes* (*TdP*), která může vést k náhlému úmrtí. Klinicky se obvykle manifestuje jako opakované synkopy bez prodromálních příznaků nebo jako oběhová zástava.

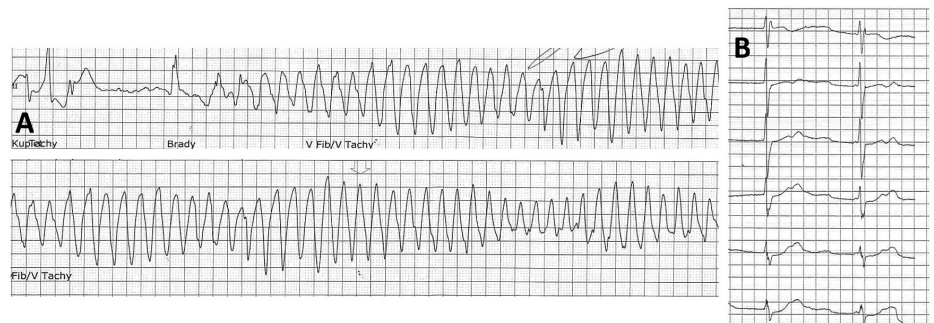
Termín *TdP* (tehdy to bylo přesněji v množném čísle „torsades de pointes“) poprvé použil francouzský lékař François Dessertenne v roce 1966. V překladu znamená kroucení bodů a označuje specifickou charakteristiku arytmie, kdy se postupně mění elektrická osa kolem dokola (Obr. 2). Termín *torsades* se běžně používá v architektuře a odkazuje na zdobný prvek připomínající spletený provaz, dá se lehce představit jako italské těstoviny fusilli (překládáno jako vřetena), a je tedy přímo odvozen od specifického EKG obrazu této arytmie. Arytmie charakteristicky končí sama spontánně, ale až v 17 % případů může přejít do fibrilace komor a způsobit náhlou arytmií smrt (13, 14).

Důležité je, že ne každé prodloužení intervalu QT vede k *TdP*, i když dlouhý QT je klíčovým podkladem pro vznik *TdP* (15). Za mechanismus vzniku této arytmie se považuje tzv. spouštěná aktivita v důsledku časných následných depolarizací (*early after depolarization*). Ty vznikají nejčastěji při dalším prodloužení trvání akčního potenciálu v důsledku pauzy nebo bradykardie (Obr. 2B). Toto prodloužení rozšiřuje časové okno otevření kalciového kanálu typu L a zvýšení aktivity pozdního sodíkového kanálu  $I_{Na-L}$  (16). Následná aktivace je umožněna pomalou repolarizací komor, která

**Obr. 1. Tvorba plně glykosylovaného funkčního hERG kanálu a jeho ovlivnění léčivy.** Po transkripci do mRNA (1) dochází na ribozomech k tvorbě primárního polypeptidu (2), na který se v endoplazmatickém retikulu váží protektivní chaperony (3) a později vzniká tetramer tvořící draslíkový kanál (4). K další úpravě, finální glykosylaci dochází v Golgiho aparátu (5). Takto plně funkční kanál je dopraven na plazmatickou membránu (6). Léčiva mohou tento cyklus ovlivnit na více úrovních: oxid arsenitý blokuje ochrannou vazbu chaperonů (7), zatímco pentamidin se váže na tetramer a brání tak jeho dalšímu transportu i glykosylaci (8). Většina léčiv je funkčními přímými inhibitory, jako na obrázku zobrazený ilustrativní ibutilid (9). Obrázek byl přeložen z článku Mladěnka et al. (12)



**Obr. 2. EKG záznam torsade de pointes.** A. komorová arytmie typu *torsade de pointes* s charakteristickým otáčením osy, B. EKG záznam z hrudních svodů předcházející vzniku *torsade de pointes* u pacienta s bradykardií a prodloužením intervalu QT při AV blokadě v důsledku podávání sotalolu



umožní znovuootevření zmíněných kationtových kanálů nebo jejich prodlouženou aktivaci (15, 17). Tady je třeba zdůraznit, že  $I_{Kr}$  tok je klíčový nejen pro rychlou pozdní repolarizaci, ale také přispívá nemalou měrou k refraktilitě komor, protože zůstává aktivní i nějakou dobu ve fázi, kdy již došlo k repolarizaci komor. Z principu je tedy vidět, že draslíkové kanály, a to zejména typu hERG, hrají klíčovou úlohu v celém procesu (7). Schematicky je celý proces zobrazen na Obr. 3.

Z výsledků experimentálních i epidemiologických prací víme, že pro vznik *TdP* je klíčové kritické prodloužení intervalu QT, které čím je větší, tím je vyšší riziko (4). Kromě toho existuje celá řada faktorů, které dále zvyšují riziko vzniku *TdP*:

1. Bradykardie: Je velmi významný rizikový faktor popsán již v dřívějších studiích (14).

*TdP* se vyskytuje ve většině případů při bradykardii nebo po pauze. Při tachykardii je její výskyt vzácný (18). Zajímavé také je, že hERG kanály jsou inhibovány zejména v klidovém stavu a tato informace podporuje vyšší riziko významné inhibice těchto kanálů různými látkami při nižší srdeční frekvenci (7).

2. Přítomnost kardiovaskulární choroby: A to jak srdečního selhání, tak akutního infarktu myokardu nebo i hypertrofie levé komory (7, 17).
3. Přítomnost vrozeného syndromu dlouhého QT intervalu: V nedávné práci bylo 25 % případů *TdP*, které byly geneticky testovány, spojeno s tímto syndromem (19).
4. Ženské pohlaví: Muži mají riziko vzniku *TdP* menší pravděpodobně v důsledku vlivu

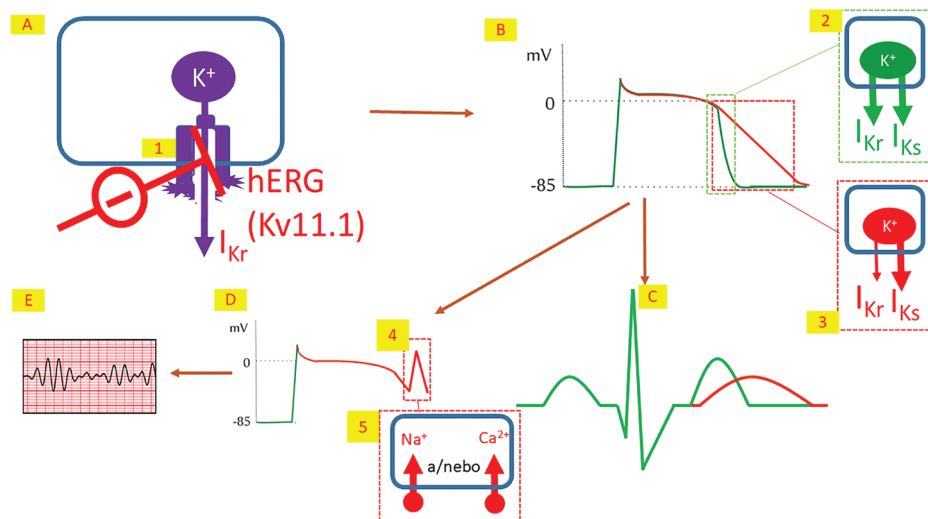
jak estrogenů, tak mužských pohlavních hormonů, které vedou k prodloužení, respektive zkrácení intervalu QT (7, 20).

5. Vyšší věk: Podle experimentů se psy se s věkem snižuje  $I_{Kr}$  proud a starší jedinci tak jsou citlivější na inhibici hERG kanálů (21). Kombinované riziko prodloužení QT/*TdP*/komorové tachyarytmie/fibrilace komor stoupá s věkem (22).
6. Hypokalemie: Podání draslíku vedoucí ke zvýšení koncentrace na 4,7–5,2 mM je schopno zvrátit prodloužení intervalu QT navozené chinidinem (23).
7. Změny v hladině glukózy: Jak hypo-, tak hyperglykemie mohou vést k prodloužení intervalu QT (7, 8).
8. Hypomagnezemie: V porovnání s výše uvedenými se jedná o minoritní faktor (24), ale i hypomagnezemie může vést k *TdP* (25).
9. Hypofunkce štítné žlázy: Je spojená se snížením řady draslíkových proudů a může tak vést k prodloužení intervalu QT (20, 26).
10. Malnutrice a alkoholismus: V obou případech byl také pozorován prodloužený interval QTc (27, 28).

Podle švédské farmakovigilační databáze byly případy *TdP* zjištěny častěji u žen než u mužů. Průměrný věk pacientů byl 74 let a 90% pacientů mělo současně kardiovaskulární chorobu. Hypokalemie byla naopak relativně raritní, pouze u 12% pacientů (29). I v jiných studiích se jeví podíl hypokalemie na *TdP* podobně nízký (19). Analýza hlášení nežádoucích účinků WHO mezi lety 1983–1999 také ukazuje na vyšší riziko u žen a pacientů s přechodí kardiovaskulární chorobou (30). V každém případě se podle dostupných dat jeví přítomnost dalšího rizikového faktoru, respektive více faktorů, jako klíčová pro vznik *TdP* při prodloužení QT intervalu (20).

Sjednocující rámec pro analýzu těchto rizikových faktorů a jejich klinických mechanismů poskytuje relativně nový koncept repolarizační rezervy (20, 31). Podle něj disponuje normální srdce mnoha mechanismy, často redundantními, kterými dosahuje normální repolarizace. Narušení jednoho z nich nebývá dostatečné k rozvinutí fenotypu syndromu dlouhého QT. Teprve působením více

**Obr. 3. Vztah hERG kanálů, prodloužení intervalu QT a vzniku torsade de pointes. A:** přímá blokáda hERG kanálů nebo jejich tvorby (1), **B:** Změny na akčním potenciálu komorové myokardiální buňky. Pro porovnání je zeleně je zobrazena fyziologická situace, kdy se na pozdních repolarizujících proudech podílejí  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  (2) a na konci i  $I_{K1}$  proud (nezobrazeno). Červeně je ukázána situace, kdy je léčivý výrazně snížen  $I_{Kr}$  proud (3). **C:** změny na EKG, **D:** pravděpodobná patofyziologie vzniku torsade de pointes (*TdP*) přes časnou následnou depolarizaci (4), která vzniká na základě výrazného prodloužení intervalu QT, kdy nedochází k uzavření nebo dojde ke znovuotevření  $Na^+$  a/nebo  $Ca^{2+}$  kanálů (5), které myokardiální buňku opět depolarizují. **E:** Následkem mohou být *TdP*



subklinických poruch (např. srdeční selhání, subklinické mutace draslíkových kanálů atd.) dochází ke spuštění patofyziologické kaskády vedoucí k *TdP*. Koncept vysvětluje i to, že někteří pacienti nerozvinou *TdP* ani při výrazném prodloužení intervalu QT, zřejmě v důsledku modulace proarytmického potenciálu dalšími genetickými a environmentálními faktory, které jsou z fyziologického hlediska nadbytečné. Ke vzniku arytmie tedy dojde až při nerovnováze mezi těmito ochrannými a proarytmickými vlivy, které snižují repolarizační rezervu.

### Vztah farmakoterapie, prodloužení QT intervalu a vzniku *TdP*

Z výše uvedeného vyplývá, že mezi rizikem vzniku *TdP* a délkou intervalu QT není zcela přímý vztah. Jeho prodloužení nemusí samo o sobě znamenat vysoké riziko *TdP*. Jako vhodné příklady lze uvést antiarytmika třídy Ia, III, antipsychotikum klozapin nebo blokátor L-typu vápníkových kanálů verapamil. U antiarytmika třídy Ia chinidinu byly arytmie *TdP* poprvé popsány. Chinidin může navíc tuto arytmiu navodit i v běžných terapeutických dávkách, naopak při zvyšování dávky se toto riziko paradoxně snižuje. Je to dáno velmi pravděpodobně poměrem inhibice  $I_{Kr}$  proudu a sodíkového proudu. Ve vyšších kon-

centracích totiž převládá inhibice sodíkových kanálů. *TdP* byla také pozorována u dalších antiarytmik této skupiny jako disopyramidu a prokainamidu (2, 30). U antiarytmik III. třídy amiodaronu a dronedaronu je prodloužení intervalu QT spojeno s klinickým účinkem léčiva, který zahrnuje právě snížení  $I_{Kr}$  proudu. Přesto je u těchto látek riziko vzniku *TdP* malé, respektive výrazně nižší než u dalších antiarytmik stejné třídy, blokujících draslíkové kanály, jako dofetilidu, ibutilidu, almokalantu či sotalolu (2, 30, 32). U posledně jmenovaného léčiva zvyšuje riziko *TdP* výrazný bradykardizující účinek, navozený jeho  $\beta$ -receptory blokujícím účinkem. Vysvětlením těchto rozdílů je pravděpodobně inhibiční vliv amiodaronu a dronedaronu na sodíkové a vápníkové kanály (5). Jinými případy jsou klozapin a verapamil, které mají podle studií *in vitro* velmi silný potenciál blokovat hERG kanály. Klinický potenciál klozapinu indukovat vznik *TdP* je ale velmi malý, pokud vůbec nějaký (33), verapamil jej naopak může dokonce tlumit (34, 35). Mechanismem účinku bude pravděpodobně opět blokáda sodíkových kanálů v případě klozapinu a vápníkových kanálů v případě verapamilu (8).

V dalším textu budou stručně projednány nejdůležitější skupiny léčiv prodlužujících interval QT, které mohou zvyšovat riziko vzniku

TdP. Seznam určitě není kompletní, pro integrovaného čtenáře odkazujeme na stránky [www.CredibleMeds.org](http://www.CredibleMeds.org), které obsahují kompletní a aktualizovaný seznam těchto léčiv.

Pro jednodušší orientaci můžeme léčiva rozdělit na ta s relativně vysokým rizikem, malým rizikem (Tab. 2) a nejasným rizikem. Poslední skupina je představována léčivy, u kterých byly popsány v literatuře sporadicky TdP, ale nebyl u nich potvrzen kauzální vztah. Tato léčiva nebudou v dalším přehledu diskutována. Za léčiva s vysokým rizikem jsou v tomto přehledu považována ta, u kterých je riziko navození TdP vyšší než 1 %, a to zejména v určité farmakologicky relevantní dávce.

V první řadě je vhodné popsat situaci u léčiv, která byla již pro nebezpečí proarytmického účinku stažena z trhu. Nejednalo se vždy o látku z nejrizikovější skupiny. Riziko TdP po chinidinu se odhaduje na neuvěřitelných 1–8 % (30), zatímco riziko po antihistaminicích terfenadinu a astemizolu bude maximálně 1 : 50 000, respektive ještě nižší. U těchto dvou léčiv byly TdP téměř vždy pozorovány jako důsledek farmakokinetických interakcí spojených se zablokováním jejich metabolismu, použitím vysokých dávek nebo při intoxikacích. Podobným případem, kdy interakce byly dominantní příčinou vzniku TdP, bylo prokinetikum cisaprid, i když v tomto případě je riziko zřejmě vyšší, protože i subterapeutické koncentrace jsou schopny zablokovat proud  $I_{Kr}$  (2, 30). K dalším látkám, které byly staženy, patří např. chinolonová antibiotika sparfloxacin a grepafloxacin, opioidní analgetika propoxyfen a levoacetylmethadol a antianginózum fenylamin (Obr. 4). Zvláštním případem je sertindol, který byl stažen jak v USA, tak v Evropě, ale v Evropě je v současné době znovu registrován v nižší dávce.

K velmi diskutovaným skupinám, u kterých se uvažovalo, že prodloužení intervalu QT je tzv. „class-effect“, patří antihistaminika a chinolony. U antihistaminik byl tento předpoklad experimentálními nálezy v podstatě vyloučen a u chinolonů výrazně zpochybněn.

Tagliatela et al. potvrdili vysokou relevantnost inhibice hERG kanálu exprimovaných v oocytech drápatky u astemizolu a terfenadinu, zatímco loratadin blokoval tyto kanály jen při vysokých koncentracích a cetirizin je neovlivnil vůbec (36). Výsledky s novějšími

**Tab. 2.** Seznam skupin léčiv prodlužujících interval QT s rizikem navození torsade de pointes

Léčiva s vysokým rizikem <sup>a</sup>	Léčiva s nízkým, ale významným rizikem
některá antiarytmika třídy III (dofetilid, ibutilid, sotalol)	antiarytmika třídy III s účinkem na sodíkové a vápníkové kanály (amiodaron, dronedaron)
antiarytmika třídy Ia (chinidin, disopyramid, prokainamid)	některá chinolonová antibiotika, makrolidová antibiotika a azolová antimykotika
některá antipsychotika (amisulpirid, haloperidol, thioridazin)	některá další antipsychotika (droperidol, chlorpromazin, kvetiapin, sertindol, ziprasidon)
opioid methadon ve vyšších dávkách	některé opioidy <sup>b</sup> (buprenorfin, dextromethorfan, loperamid)
oxid arsenitý	některá antimalarika (amiodachin, halofantrin, chinin, chlorochin, piperachin)
antiprotozoikum pentamidin	inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil a vardenafil)
	některá antidepresiva (TCA, SSRI, trazodon)
	antiemetika – 5-HT <sub>3</sub> antagonisté (dolasetron a ondansetron)
	Některá nová protinádorová léčiva (např. vandetanib) <sup>c</sup> Další léčiva (domperidon, guanfacin, sevofluran)

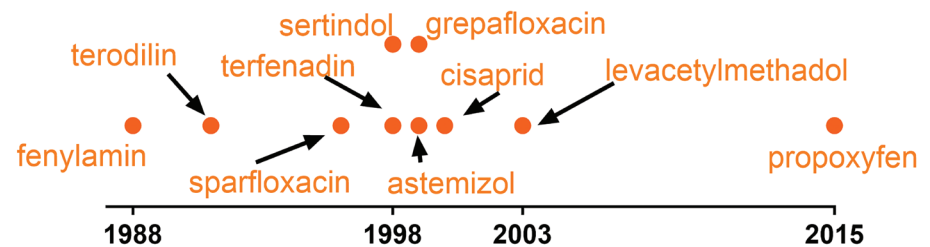
Tabulka vychází z článku Mladěnka et al. (12) a byla také nově aktualizována.

<sup>a</sup>tato léčiva mohou v určitých dávkách vést k torsade de pointes u více jak 1 % pacientů,

<sup>b</sup>pravděpodobně pouze při předávkování nebo intoxikacích následkem farmakokinetických interakcí,

<sup>c</sup>rozsáhlejší seznam je uveden dále v textu

**Obr. 4.** Časová osa s léčivy staženými z trhu z důvodu vysokého rizika navození torsade de pointes (viz Lester et al. (1))



antihistaminiky, jako je rupatadin, bilastin nebo účinný metabolit terfenadinu fexofenadin, ukazují na jejich bezpečnost ve vztahu k intervalu QT i TdP. Ebastin, který není v ČR registrován, se také jeví jako bezpečný, ale opatrnost u pacientů s rizikovými faktory a možnými farmakokinetickými interakcemi je doporučena (37).

Studie přímo porovnávající účinek chinolonů na prodloužení akčního potenciálu na izolovaných morčecích pravých srdečních komorách až do terapeuticky nerelevantní koncentrace 100  $\mu$ M ukázala riziko v 10  $\mu$ M koncentraci jen u stažených léčiv gatifloxacinu a sparfloxacinu. Moxifloxacin měl významný účinek jen při 100  $\mu$ M, zatímco levofloxacin ani ciprofloxacin délku akčního potenciálu nezměnily (38). Souhrnný článek potvrdil dobrou bezpečnost ciprofloxacinu a ofloxacinu, včetně jeho (S)-enantiomeru levofloxacinu, v monoterapii (39). I když se ciprofloxacin a levofloxacin jeví z populačního statistického hlediska jako bezpečná léčiva (40), existují raritní zprávy o TdP po ciprofloxacinu a ofloxacinu (39). Navíc levofloxacin v kombinaci

s amiodaronem prodloužil interval QT a zvýšil pravděpodobnost vzniku srdeční události (41). Je tedy možné, že i tyto bezpečnější chinolony mohou prodloužovat interval QT a případně dokonce i zvyšovat riziko TdP v kombinacích s jinými léčivy prodlužujícími interval QT. Proto je třeba určitě opatrnosti i u nich.

Situace je ještě složitější u makrolidových antibiotik a azolových antimykotik. Obě skupiny látek, jak bylo uvedeno výše, mohou prodloužit interval QT jak přímou blokadou hERG kanálů, tak zabráněním tvorby funkčních hERG kanálů. K tomu ale může přispět i interference s farmakokinetikou jiných léčiv jak na úrovni metabolizace, tak i efluxního transportéru P-glykoproteinu. U makrolidů se  $IC_{50}$  na hERG kanálech (koncentrace nutná k inhibici 50% aktivity kanálů) pohybují od 30  $\mu$ M u klarithromycinu do 1 000  $\mu$ M u azitromycinu (42, 43), jsou tedy středně až velmi vysoké. V terapeutických koncentracích dochází ale k prodloužení QTc u erytromycinu podaného p. o. o 10–14 ms, i. v. o 42–46 ms, u klarithromycinu o 3–11 ms, zatímco u azitromycinu prodloužení pozorováno nebylo (40). Existují

však skutečně zprávy o *TdP* nejen po již dnes systémově nepoužívaném erytromycinu, který jak je zde zmíněno, významně prodlužoval interval QT i v terapeutických dávkách, ale taktéž po běžně používaných makrolidech klarithromycinu a azitromycinu. V každém případě byly ve většině či dokonce všech případech u těchto pacientů přítomny i další rizikové faktory (8, 24, 43–45). Speciálně u azitromycinu, který má nízký potenciál zmíněných farmakokinetických interakcí, byla v případě pozorovaných *TdP* běžně dokumentována kombinace s jinými léčivými prodlužujícími interval QT (24, 46, 47), což naznačuje, že ani toto léčivo není plně bezpečné v kombinaci s léčivými prodlužujícími QT interval. Albert a kol. odhadují riziko makrolidů k navození *TdP* na 1 ze 100 000 pacientů (44).

Ani u v současné době nepoužívanějších azolových antimykotik flukonazolu a itraconazolu se přímá inhibice proudu  $I_{Kr}$  nejeví být hlavním mechanismem. Na experimentech s kardiomyocyty izolovanými z novorozenců potkanů nebylo možné stanovit u obou azolů  $IC_{50}$ , na rozdíl od mikonazolu a ketokonazolu, které silně inhibovaly tento proud s  $IC_{50}$  2,5, resp. 3,2  $\mu\text{M}$  (48). U stabilní buněčné linie exprimující hERG kanál byla  $IC_{50}$  u flukonazolu 48  $\mu\text{M}$  (11), takže opět poměrně vysoká, nicméně u některých pacientů nebo po opakovaném podání 400 mg/den byly dokumentovány koncentrace 20–25  $\mu\text{g/mL}$ , což odpovídá 65–82  $\mu\text{M}$  (49, 50). Klinicky byly *TdP* po azolech pozorovány, nicméně podobně jako u makrolidů můžeme odhadovat, že klíčovou úlohu při jejich riziku hrají v tomto případě další také rizikové faktory, a to zejména přidružená medikace (51). *TdP* byly pozorovány nejen u flukonazolu a itraconazolu, ale také po ketokonazolu, posakonazolu a vorikonazolu. Zřejmě tedy jde o „class effect“ (51).

Další hodně diskutovanou skupinou léčiv z hlediska proarytmického účinku jsou antimariky. V tomto případě je hodnocení ztíženo vlastní chorobou (na začátku bývá aktivace sympatiku se sinusovou tachykardií), nutností použití kombinace léčiv i rozdílnou kvalitou lékařské péče a dat z rozvojových zemí, kde se tato léčiva nejvíce používají. Navíc léčiva jako amodiachin, chinin, chlorochin, halofantrin a meflochin mohou navodit bradykardii a AV-blokády a zvyšovat tedy riziko spuštění

*TdP* (52–54). Podle současných znalostí prodlužují interval QT amodiachin, halofantrin, chlorochin, chinin a piperachin. Není třeba zdůrazňovat, že chinin je *D*-diastereoisomerem chinidinu, a tak lze tyto účinky předpokládat. Nicméně jeho proarytmické riziko je výrazně nižší než výše popsané riziko u chinidinu. Na druhé straně je také třeba uvést, že *TdP* po antimarikách byly v literatuře jen raritně popsány, a to většinou u pacientů s dalšími rizikovými faktory. Nejvyšší riziko má zřejmě halofantrin (2, 52, 55–57). Z novější studie lze usuzovat, že artesunát nemá sám o sobě potenciál prodlužovat interval QT. Je pravděpodobné, že i u dalších derivátů artemisinu je pozorované prodloužení intervalu QT dané spíše jinými antimariky, jako amodiachinem a piperachinem, které se s nimi kombinují (53).

Z dalších antimikrobiálních léčiv je třeba zmínit novější antituberkulotika určená na multirezistentní formy, bedachilin a delamanid, která prodlužují interval QT (58–60). *TdP* mohou po nich nastat, i když v těchto kombinovaných režimech mohou být za vznik spoluzodpovědná i jiná léčiva, jako např. chinolony (61).

Také u antipsychotik se u řady z nich setkáváme s potenciálem prodloužení intervalu QT a *TdP*. Jen u některých z nich je toto riziko velmi významné. Je tomu tak zejména u thioridazu (62), amisulpiridu (63, 64), haloperidolu (65) a zmíněného sertindolu (2, 30). Ziprasidon také prodlužuje interval QT, ale má významně nižší riziko než sertindol (64). Droperidol je běžně uváděn mezi léčivými s vyšším rizikem, jeho účinek je ale dávkově závislý a riziko nízkých dávek navodit *TdP* nebude příliš vysoké (66, 67).

Hodně nejasného ohledně proarytmického působení je také u skupiny antidepresiv. Recentní studie případů a kontrol ukázala, že mezi pacienty s *TdP* a kontrolami nebyl sice rozdíl ve frekvenci používání antidepresiv, ale 7,3% pacientů s *TdP* dostávalo dvě a více antidepresiv v porovnání s 0,6% u kontrol. Z hlediska typu antidepresiv nebyl rozdíl mezi tricyklickými antidepresivy (TCA), selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), ani serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Třikrát více pacientů s *TdP* než kontrolních pacientů užívalo antidepresivum z jiné skupiny, konkrétně bupropion, mirtazapin nebo trazodon. Vznik

*TdP* byl i v této studii velmi pravděpodobně multifaktoriální, dominantními negativními faktory byla léčiva prodlužující interval QT a přítomnost kardiovaskulární choroby (19). V literatuře jsou nejvíce diskutovány TCA a SSRI. TCA sice prodlužují často významně interval QTc, ale důvodem je spíše vliv na komplex QRS (čili na depolarizaci komor) a navíc svým parasimpatolytickým účinkem vedou k sinusové tachykardii. Publikované případy *TdP* po TCA se jeví vysvětlitelné ve světle dalších rizikových faktorů (2, 64). Ze SSRI se citalopram ukazuje jako nejrizikovější, ale vzhledem k obrovskému množství vydávaných receptů na toto léčivo a nejasnému vztahu k prodloužení intervalu QT a *TdP*, nebude jeho riziko evidentně příliš velké. Spekuluje se, že k *TdP* dochází následkem vysokých hladin citalopramu a/nebo jeho metabolitu didesmethylcitalopramu v důsledku interakcí nebo genetických abnormalit v aktivitě enzymů CYP450 (29, 68). Podobné riziko lze očekávat u *S*-enantiomeru citalopramu, escitalopramu, což je podpořeno kazuistikami (69, 70). U dalších SSRI (fluoxetin, paroxetin) se zprávami o *TdP* byly vždy přítomny další rizikové faktory. Naopak je zajímavé, že dvě výše zmíněná antidepresiva z jiných skupin, trazodon a mirtazapin, prodlužují interval QTc jen mírně. Po mirtazapinu ale skutečně existují hlášení o *TdP* (64). Trazodon byl historicky více užíván v Japonsku a nedávná práce analyzující hlášené nežádoucí účinky z této země opravdu ukazuje na jeho riziko prodloužit interval QT a navodit *TdP*. Jsou známy také kazuistiky popisující *TdP* po jeho podání (22, 71, 72). Bupropion může prodloužit taktéž interval QT, ale nezdá se, že by navozoval *TdP* ani při předávkování – zřejmě z důvodu navození sinusové tachykardie (73, 74).

Z používaných opioidních analgetik inhibují v *in vitro* studiích hERG kanály v jednotkách  $\mu\text{M}$  buprenorfin, fentanyl a methadon. Podobně se chová i opioidní antitusikum dextromethorfan (75, 76). Riziko prodloužení intervalu QT a *TdP* je dobře známo v případě methadonu, speciálně v dávkách používaných při odvykacím režimu u jedinců závislých na opioidech (77, 78). Naopak, u fentanylu je třeba si uvědomit, že jde o vysoce účinné léčivo. I při podávání vyšší i. v. bolusové dávky byla jeho koncentrace 3 ng/ml, což představuje cca 9 nM (79). Fentanyl tedy nepředstavuje pravděpodobně riziko, zatímco u buprenorfinu

bylo v malém procentu případů pozorováno významné prodloužení intervalu QT. Morfin se jeví jako zcela bezpečný, inhibice hERG kanálů nastává až při mM koncentracích. Tramadol je také velmi pravděpodobně prost těchto rizik (75). V nedávné době se zvýšilo zneužívání opioidního antidiarhoika loperamidu. V terapeutických ani supratherapeutických dávkách neprodlužuje QT, ale při užití nadměrných dávek, zejména s inhibitory metabolizace CYP a P-glykoproteinu, byly pozorovány arytmie *TdP* (80–82). Podobně se dá riziko vzniku *TdP* předpokládat i při zneužívání nadměrných dávek dextromethorfanu (76).

S rozvojem cílené protinádorové terapie se objevily také případy prodloužení intervalu QT a *TdP* po nízkomolekulárních inhibitech proteinkináz (tzv. malých léčivech). Podle dat získaných *in vitro* je řada těchto látek velmi silnými inhibitory hERG, např. bosutinib, gefitinib, krizotinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, vandetanib a vemurafenib vykazovaly  $IC_{50}$  pod  $1,5 \mu M$ . Na druhé straně tato preklinická data opět ne vždy plně korespondují s klinickými nálezy. Je ale také známo, že na regulaci hERG se podílí minimálně proteinkináza A, proteinkináza B (AKT) a fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K), tj. nemusí jít o přímou inhibici hERG. Podle současných informací z reálné praxe je však třeba počítat s rizikem klinicky významného prodloužení QT minimálně u brigantinibu, ceritinibu, dabrafenibum gilteritinibu, glasdegibu, ivosidenibu, kabozantinibu, krizotinibu, kvizartinibu, lapatinibu, lenvatinibu, midostaurinu, nilotinibu, osimertinibu, pazopanibu, ribociklibu, sunitinibu, vandetanibu, vemurafenibu a venetoklaxu. Je třeba upozornit, že řada těchto léčiv může podléhat farmakokinetickým interakcím na úrovni metabolismu a riziko prodloužení intervalu QT a jeho následků se tak zvyšuje (83–89). Prodloužení intervalu QT se může týkat i jiných novějších cílených, hormonálních nebo jiných protinádorových léčiv, jako je například belinostat (90), eribulin (91), glasdegib (92), ivosidenib (91) a toremifen (93).

## Terapie a prevence *TdP* včetně jejich vrozených forem

Předpokladem terapie *TdP* je rozpoznání této arytmie v souvislosti s prodloužením intervalu QT. Ne vždy se na to v běžné pra-

xi myslí a pacienti mohou dokonce dostat k potlačení arytmie léky typu amiodaronu. To samozřejmě celou situaci výrazně zhoršuje. Pacient by měl být monitorován na jednotce intenzivní péče. Měla by být identifikována příčina a přerušeno podávání daného léku nebo léků. V rámci první pomoci je indikováno i. v. podání  $MgSO_4$  v dávce 25–50 mg/kg během 15–30 minut, max. 2 g *pro dosi*. Mechanismus účinku není známý. Tradičně se jako mechanismus uvádí interakce s vápníkovými ionty na jejich kanálech (17). Hořčnaté ionty jsou esenciální pro funkci sodno-draselné ATPázy, a tak se spekulovalo o urychlení výměny těchto iontů po podání hořčnatých iontů, ale experimentálně se to nepotvrdilo (94, 95). Současně je doporučeno léčit iontové dysbalance suplementací chybějících iontů (obvykle jde o hypokalemii).

V případě nedostatečného účinku hořčnatých iontů je další volbou urychlení tepové frekvence podáním neselektivního  $\beta$ -sympatomimetika isoprenalinu v infuzi. Jinou alternativou je zavedení dočasné kardiostimulace (17). V případě nouze je možno podat i atropin, nicméně toto léčivo může někdy vyvolat paradoxní bradykardii. Podávání antiarytmik tříd Ia a III je kontraindikované. V některých případech byl popsán příznivý účinek antiarytmik třídy Ib, konkrétně mexiletinu. Ten je doporučován především u vrozeného syndromu dlouhého QT typu 3 (4, 17).

Po zvládnutí arytmie je nutno zjistit, zda šlo skutečně o získanou nebo vrozenou formu syndromu. Kromě genetického vyšetření se používá skórovací systém dle Schwartz (96), podle kterého lze stanovit diagnózu vrozeného syndromu.

Při nasazení nového léčiva, které prodlužuje interval QT by se měly pečlivě zvážit rizikové faktory a případně učinit vhodná opatření (Tab. 3).

Preventivní léčba u pacientů s vrozenými formami prodlouženého intervalu QT je odlišná. Pokud nedošlo k oběhové zástavě, jsou základem léčby neselektivní  $\beta$ -blokátory typu nadololu nebo propranololu. Použití  $\beta$ -blokátorů se ve světle výše uvedených informací může jevit zvláštní, ale je třeba si uvědomit, že arytmie při vrozených poruchách draslíkových kanálků často vznikají při aktivaci sympatiku. Sympatický nervový systém sice zesiluje i  $I_{Ks}$  proud, ale nejrychleji na jeho stimulaci reaguje L-typ vápníkových kanálů, a to je asi důvodem vzniku arytmii u těchto pacientů. Klinicky je dobře známo, že námaha nebo stresové situace, včetně náhlých zvukových stimulů, jsou hlavním precipitujícím faktorem pro vznik *TdP* u pacientů s typem 1 nebo 2 vrozeného syndromu dlouhého intervalu QT.  $\beta$ -Blokátory snižují námahou navozené prodloužení intervalu QT a rozsáhlé studie prokázaly u těchto pacientů redukci srdečních událostí i vážné arytmie o 50–60%. Nejsilnější data jsou právě pro syndromy dlouhého intervalu QT 1 a 2 (4). U typu 3 se s výhodou používá mexiletin. U vzácnějších forem jako je Andersonové-Tawillův syndrom je vhodné podávání flekainidu. V případě významné bradykardie při léčbě  $\beta$ -blokátory může být indikována implantace kardiostimulátoru. Při recidivách epizod *TdP* i při takto nastavené léčbě bývá indikována hrudní sympatektomie. U pacientů po proběhlé oběhové zástavě nebo u klinicky vysoce rizikových nemocných je indikace k implantaci implantabilního kardioverteru-defib-

**Tab. 3.** Rizikové faktory, které musí být zváženy při nasazení nového léčiva prodlužujícího QT interval

Nemodifikovatelné	Modifikovatelné
vrozený syndrom dlouhého intervalu QT (léčiva prodlužující interval QT nemají být těmto pacientům podávány)	bradykardie
nezbytné podávání léčiva prodlužujícího interval QT (např. amiodaron v některých případech)	onemocnění štítné žlázy (častěji hypotyreóza)
strukturální onemocnění srdce (srdeční selhání, stav po akutním infarktu myokardu, srdeční hypertrofie)	elektrolytové poruchy – zejména hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalciemie
ženské pohlaví	nedávné podání interval QT prodlužujícího léčiva při farmakologické kardioverzi
věk nad 65 let	podávání interval QT prodlužujícího léčiva, které lze vhodně nahradit jiným léčivem
porucha funkce jater nebo ledvin	

Tato upravená tabulka vychází z práce Khatib et al. (97)

rilátoru. U mladých nemocných lze zvážit jeho subkutánní variantu s tím, že se sníží budoucí riziko problémů s intravazálně zavedenými elektrodami (4). Rozhodování o léčbě těchto vrožených forem prodloužení QT patří do rukou odborníků na léčbu arytmií.

V prevenci získaných forem syndromu dlouhého QT je vhodné pacienta poučit a nejlépe vybavit kartičkou, která upozorňuje na možná rizika (výše zmíněná stránka

www.crediblemeds.org). Na této adrese je možné stáhnout i aplikaci, která vypočítává rizikové léky a kombinace. U vysoce rizikových pacientů je důležité vyšetřovat EKG před a po nasazení léčby. Je možné, že budou v budoucnu dostupná léčiva, která zvýší  $I_{Ks}$  proud a bude je tak možné použít při prevenci *TdP* u vysoce rizikových pacientů, tento koncept se ale zatím nepodařilo potvrdit na zvířecím modelu, další výzkum probíhá (98–100).

## LITERATURA

- Lester RM, Pagliarunga S, Johnson IA. QT Assessment in Early Drug Development: The Long and the Short of It. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1324.
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* 2003;89(11):1363-1372.
- Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Aust Prescr.* 2015;38(1):20-24.
- Krahn AD, Laksman Z, Sy RW, et al. Congenital Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(5):687-706.
- Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmic. *Circulation.* 2001;103(15):2004-2013.
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440(7083):463-469.
- Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, et al. hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1393-1478.
- Hoffmann P, Warner B. Are hERG channel inhibition and QT interval prolongation all there is in drug-induced torsadogenesis? A review of emerging trends. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2006;53(2):87-105.
- Nogawa H, Kawai T. hERG trafficking inhibition in drug-induced lethal cardiac arrhythmia. *Eur J Pharmacol.* 2014;741:336-339.
- van der Heyden MA, Smits ME, Vos MA. Drugs and trafficking of ion channels: a new pro-arrhythmic threat on the horizon? *Br J Pharmacol.* 2008;153(3):406-409.
- Han S, Zhang Y, Chen Q, et al. Fluconazole inhibits hERG K(+) channel by direct block and disruption of protein trafficking. *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):138-144.
- Mladěnka P, Applová L, Patočka J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018;38(4):1332-1403.
- Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: regulatory perspectives and drug development. *Ann Med.* 2004;36(Suppl 1):47-52.
- Milon D, Daubert JC, Saint-Marc C, et al. Torsade de pointes. Apropos of 54 cases. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1982;1(5):513-520.
- Hondeghem LM. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes: An All-Exclusive Relationship or Time for an Amicable Separation? *Drug Saf.* 2017.
- Tsuji Y, Yamazaki M, Shimajo M, et al. Mechanisms of torsades de pointes: an update. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1363848.
- Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):420-427.
- Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. *QJM.* 2007;100(10):609-615.
- Cyr S, Abdelaziz L, Minichiello A, et al. Impact of antidepressant and antipsychotic use in the occurrence of torsades de pointes arrhythmia: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2025;94:16-23.
- Varro A, Baczkó I. Cardiac ventricular repolarization re-

- serve: a principle for understanding drug-related proarrhythmic risk. *Br J Pharmacol.* 2011;164(1):14-36.
- Obrezhtchikova MN, Sosunov EA, Plotnikov A, et al. Developmental changes in IKr and IKs contribute to age-related expression of dofetilide effects on repolarization and proarrhythmia. *Cardiovasc Res.* 2003;59(2):339-350.
- Yokohara S, Hashiguchi M, Shiga T. Psychotherapeutic drug-induced life-threatening arrhythmias: A retrospective analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Arrhythm.* 2023;39(6):928-936.
- Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, et al. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation.* 1997;96(7):2149-2154.
- Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):197-200.
- Orlandi C. A case of torsade de pointes caused by hypomagnesemia. *G Ital Cardiol.* 1986;16(12):1062-1065.
- Paślaszka U, Noszczyk-Nowak A, Kungl K, et al. Thyroid hormones concentrations and ECG picture in the dog. *Pol J Vet Sci.* 2006;9(4):253-257.
- Corović N, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(1):150-154.
- Cunha DF, Cunha SF, Ferreira TP, et al. Prolonged QTc intervals on the electrocardiograms of hospitalized malnourished adults. *Nutrition.* 2001;17(5):370-372.
- Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(6):587-592.
- Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsade de pointes. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(Suppl K):K70-80.
- Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med.* 2006;259(1):59-69.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1013-1022.
- Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):189-203.
- Liu Y, Xue Y, Wu S, et al. Effect of verapamil in the treatment of type 2 long QT syndrome is not a dose-dependent pattern: a study from bedside to bench, and back. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18(suppl\_A):A37-A46.
- Milberg P, Reinsch N, Osada N, et al. Verapamil prevents torsade de pointes by reduction of transmural dispersion of repolarization and suppression of early afterdepolarizations in an intact heart model of LQTS. *Basic Res Cardiol.* 2005;100(4):365-371.
- Tagliatalata M, Castaldo P, Pannaccione A, et al. Cardiac ion channels and antihistamines: possible mechanisms of cardiotoxicity. *Clin Exp Allergy.* 1999;29(Suppl 3):182-189.
- Olasinska-Wisniewska A, Olasinski J, Grąjek S. Cardiovas-

## Závěr

Získané nebo vrožené prodloužení intervalu QT může vyústit v životu nebezpečnou komorovou tachykardií *TdP* a poté přejít k fibrilaci komor. Přestože je vztah mezi délkou intervalu QT a *TdP* velmi komplexní a frekvence *TdP* je velmi nízká, jde o potenciálně maligní arytmií. Proto je nutné mít o těchto vztazích povědomí a dobře zvažovat podání léčiv prodlužujících interval QT, zejména u pacientů s rizikovými faktory.

- cular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):182-186.
- Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y, et al. A comparative study of the fluoroquinolone antibacterial agents on the action potential duration in guinea pig ventricular myocardia. *Jpn J Pharmacol.* 2001;87(3):231-234.
- Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology.* 2011;120(2):103-110.
- Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther.* 2014;32(1):19-25.
- Brunetti L, Lee SM, Nahass RG, et al. The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone. *Int J Infect Dis.* 2019;78:50-56.
- Volberg WA, Koci BJ, Su W, et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302(1):320-327.
- Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, et al. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(5):155-165.
- Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173-1180.
- Gysel M, Vieweg WV, Hasnain M, et al. Torsades de pointes following clarithromycin treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(11):1485-1493.
- Brown SM, Peltan I, Kumar N, et al. Hydroxychloroquine versus Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19. Results of a Randomized, Active Comparator Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(4):590-597.
- Farmakis IT, Minopoulou I, Giannakoulas G, et al. Cardio-toxicity of azithromycin in COVID-19: an overall proportion meta-analysis. *Adv Respir Med.* 2022;90(3).
- Sung DJ, Kim JG, Won KJ, et al. Blockade of K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> channels by azole antifungal agents in neonatal rat ventricular myocytes. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(9):1469-1475.
- von Heeren F, Tanner R, Theurillat R, et al. Determination of fluconazole in human plasma by micellar electrokinetic capillary chromatography with detection at 190 nm. *Journal of Chromatography A.* 1996;745(1):165-172.
- Santos SR, Campos EV, Sanches C, et al. Fluconazole plasma concentration measurement by liquid chromatography for drug monitoring of burn patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(2):237-243.
- Salem M, Reichlin T, Fasel D, et al. Torsade de pointes and systemic azole antifungal agents: Analysis of global spontaneous safety reports. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;2017(2):11.
- Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, et al. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinolone and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200.
- Funck-Brentano C, Ouologuem N, Duparc S, et al. Evaluation of the effects on the QT-interval of 4 artemisinin-based

combination therapies with a correction-free and heart rate-free method. *Scientific Reports*. 2019;9(1):883.

54. Buckingham R. Martindale. The complete drug reference. 40<sup>th</sup> edition. London (UK): Pharmaceutical Press; 2020.

55. Traebers M, Dumotier B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(3):421-431.

56. Bouchaud O, Imbert P, Touze JE, et al. Fatal cardiotoxicity related to halofantrine: a review based on a worldwide safety data base. *Malar J*. 2009;8:289.

57. Millat-Martínez P, Salman S, Moore BR, et al. Piqueraquine Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Healthy Volunteers of Papua New Guinea after Administration of Three-Monthly Doses of Dihydroartemisinin-Piqueraquine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(8):e0018522.

58. Esposito S, Bianchini S, Blasi F. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(15):2319-2330.

59. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, et al. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5).

60. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Delamanid when other anti-tuberculosis-treatment regimens failed due to resistance or tolerability. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2):253-261.

61. Anand AB, Malur K, Sabnis GR, et al. A case series of drug-induced torsades de pointes in patients on multidrug-resistant tuberculosis treatment: Beware the gift that conceals a blade. *Heart Rhythm O2*. 2024;5(5):324-326.

62. Le Blaye I, Donatini B, Hall M, et al. Acute overdosage with thioridazine: a review of the available clinical exposure. *Vet Hum Toxicol*. 1993;35(2):147-150.

63. Isbister GK, Balit CR, Macleod D, et al. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):391-395.

64. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(41):687-693.

65. Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol. *Am J Ther*. 2003;10(1):58-60.

66. Nuttall GA, Eckerman KM, Jacob KA, et al. Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? *Anesthesiology*. 2007;107(4):531-536.

67. Lischke V, Behne M, Doelken P, et al. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg*. 1994;79(5):983-986.

68. Tampi RR, Balderas M, Carter KV, et al. Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. *Psychosomatics*. 2015;56(1):36-43.

69. Kumar S, Gayle JA, Mogalappalli A, et al. Escitalopram Induced Torsade de Pointes and Cardiac Arrest in a Patient With Surgi-

cally Treated Mitral Valve Prolapse. *Cureus*. 2020;12(12):e11960.

70. Lingyan G, Dongdong Z, Sang G, et al. Escitalopram-induced prolongation of QT interval and Torsades de Pointes. *Adverse Drug Reactions Journal*. 2020;22(12):695-696.

71. de Meester A, Carbutti G, Gabriel L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review. *Acta Clin Belg*. 2001;56(4):258-261.

72. Khederlou H, Azimi Pirsaravi V. Torsades de Pointe Associated with Trazodone Consumption Case Rep Crit Care. 2024;2024:5759229.

73. Giroski L, Shih R. QTc Prolongation and Torsades in Bupropion Overdoses Presenting to United States Emergency Departments. *Journal of Emergency Medicine*. 2012;43(5):934-935.

74. Isbister GK, Balit CR. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):999-1002.

75. Raffa RB, Burmeister JJ, Yuvashva E, et al. QTc interval prolongation by d-propoxyphene: what about other analgesics? *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1397-1409.

76. Krantz MJ, Palmer RB, Haigney MCP. Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):205-223.

77. Alinejad S, Kazemi T, Zamani N, et al. A systematic review of the cardiotoxicity of methadone. *EXCLI J*. 2015;14:577-600.

78. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med*. 2006;166(12):1280-1287.

79. Duthie DJ, McLaren AD, Nimmo WS. Pharmacokinetics of fentanyl during constant rate i.v. infusion for the relief of pain after surgery. *Br J Anaesth*. 1986;58(9):950-956.

80. Cicci JD, Jagielski SM, Clarke MM, et al. Loperamide overdose causing torsades de pointes and requiring Impella temporary mechanical support: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019;3(4):1-6.

81. Marzec LN, Katz DF, Peterson PN, et al. Torsade de Pointes Associated with High-dose Loperamide Ingestion. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2015;6(1):1897-1999.

82. Cirillo I, Ariyawansa J, Ali SR, et al. Effect of loperamide on heart rhythm: Randomized, double-blind, controlled study in healthy adults. *JAPhA Pharmacotherapy*. 2024;1(3):100006.

83. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf*. 2013;36(5):295-316.

84. Megias-Vericat JE, Solana-Altabella A, Ballesta-López O, et al. Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1989-2007.

85. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, et al. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncol*.

2019;1(2):172-178.

86. Waliyan S, Zhu H, Wakelee H, et al. Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2029-2039.

87. Kang D, Ludwig E, Jaworowicz D, et al. Concentration-QTc analysis of quizartinib in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;87(4):513-523.

88. Loffi M, Toffetti L, Gianni C, et al. Self-Terminating Ventricular Fibrillation in Vandetanib-Induced Torsades de Pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(7):811-813.

89. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361.

90. Giaccone G, Rajan A, Berman A, et al. Phase II study of belinostat in patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2052-2059.

91. Shetty N, Gupta S. Erlotinib drug review. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):57-59.

92. Fostvedt LK, Shaik N, Martinelli G, et al. Exposure-response modeling of the effect of glasdegib on cardiac repolarization in patients with cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):927-935.

93. Vogel CL, Johnston MA, Capers C, et al. Toremifene for breast cancer: a review of 20 years of data. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(1):1-9.

94. Flatman PW, Lev WL. The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J Physiol*. 1981;315:421-446.

95. Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry*. 2017;56(7):1005-1016.

96. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124(20):2181-2184.

97. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2021;97(1149):452-458.

98. Magyar J, Horváth B, Bányász T, et al. L-364,373 fails to activate the slow delayed rectifier K<sup>+</sup> current in canine ventricular cardiomyocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;373(1):85-89.

99. Short B. A range of activators for cardiac IKs channels. *J Gen Physiol*. 2020;152(2).

100. Corici C, Kohajda Z, Kristóf A, et al. L-364,373 (R-L3) enantiomers have opposite modulating effects on IKs in mammalian ventricular myocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):586-592.

# S NÁMI SE NEZTRATÍTE

## Časopis je indexován v databázích Scopus a Embase

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



# Mikrobiom a farmakoterapie: od mechanismů k důsledkům

Lenka Jourová<sup>1</sup>, Eva Anzenbacherová<sup>1</sup>, Pavel Anzenbacher<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Střevní mikrobiom se významně podílí na regulaci fyziologických procesů a v některých případech ovlivňuje i výsledek farmakoterapie – od variability účinnosti běžně užívaných léčiv až po moderní imunoterapie. Interakce mezi mikrobiálními metabolity, jaterními enzymy a imunitním systémem mohou rozhodnout o úspěchu či selhání léčby. Pochopení těchto mechanismů otevírá cestu k novým přístupům, které mohou zvýšit účinnost léčiv, snížit riziko nežádoucích účinků a přiblížit personalizovanou medicínu klinické praxi. Tento článek přináší stručný přehled současných poznatků o vztahu mezi mikrobiomem a metabolismem léčiv a naznačuje jejich možné terapeutické využití.

**Klíčová slova:** mikrobiom, metabolismus léčiv, cytochromy P450, farmakoterapie, fekální mikrobiální transplantace.

## The microbiome and pharmacotherapy: from mechanisms to consequences

The gut microbiome plays a significant role in the regulation of physiological processes and, in certain cases, may also influence the outcome of pharmacotherapy – from variability in the efficacy of commonly used drugs to the results of modern immunotherapies. Interactions between microbial metabolites, host hepatic enzymes, and the immune system may determine whether a treatment succeeds or fails. Understanding these mechanisms opens the way to novel approaches that can enhance drug efficacy, reduce the risk of adverse effects, and bring personalized medicine closer to clinical practice. This article provides a concise overview of current knowledge on the interplay between the microbiome and drug metabolism and highlights its potential therapeutic applications.

**Key words:** microbiome, drug metabolism, cytochrome P450, pharmacotherapy, fecal microbiota transplantation.

## Úvod

Mikrobiom je v posledních letech jednou z nejdiskutovanějších a nejrychleji se rozvíjejících oblastí biomedicínského výzkumu. Jeho vliv se neomezuje jen na trávení a metabolismus živin, ale zasahuje i do regulace imunity, zánětu, metabolismu léčiv a řady dalších procesů (1). To, co bylo ještě nedávno doménou základního výzkumu, dnes začíná nacházet cestu do klinické praxe. V roce 2022 a 2023 schválil americký Úřad

pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) první dva léky cílené na modulaci mikrobiomu – přípravek Rebyota a perorální kapsle Vowst – určené k léčbě recidivující infekce bakteriemi *Clostridioides difficile* (2, 3). Velké farmaceutické firmy i investoři do této oblasti vkládají miliardy dolarů. Desítky dalších přípravků zaměřených na mikrobiom jsou navíc ve fázi klinických studií. Pro klinického lékaře to znamená jedině: intervence cílené na mikrobiom již nejsou vzdálenou vizí, ale po-

## 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 18<sup>th</sup> 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:

Tato práce byla podpořena projekty GAČR (23-056455) a Interním studentským grantem Univerzity Palackého v Olomouci (IGA\_LF\_2025\_008).

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):56-60

<https://doi.org/10.36290/far.2026.001>

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 1. 2026

Mgr. Lenka Jourová, Ph.D.

lenkajourova@seznam.cz

stupně se stávají realitou, která dříve či později ovlivní i běžnou praxi v gastroenterologii, onkologii, imunologii a dalších oborech. Přestože lze očekávat, že širší uplatnění těchto postupů v České republice přijde s jistým odstupem, už nyní je vhodné porozumět principům působení mikrobiomu a možnostem jeho terapeutické modulace. Zvláštní pozornost si zaslouží interakce mikrobiomu s léčivými, protože mikrobiom může významně ovlivnit jejich účinnost, rychlost eliminace i riziko toxicity (4). Současně je třeba mít na paměti, že mikrobiom neovlivňuje pouze antibiotika, ale také řada dalších běžně užívaných léčiv, která mění jeho složení i funkci. Znepokojující je, že mohou přispívat ke vzniku antimikrobiální rezistence a k šíření rezistentních patogenů (5).

Vzájemné vztahy mezi mikrobiomem a léčivými tak významně přispívají k výsledku farmakoterapie, i když zdaleka nejsou jediným faktorem odpovědným za variabilitu léčebné odpovědi. Často na nich však závisí, proč jeden pacient na stejnou terapii reaguje a jiný nikoliv. Tento vliv je dobře patrný u onkologické léčby, zvláště imunoterapie, kde složení střevního mikrobiomu spolurozhoduje o účinnosti i toxicitě léčby. V této oblasti se podařilo dosáhnout významných úspěchů, kdy byla prokázána souvislost mezi mikrobiálním profilem pacienta a odpovědí na protinádorovou terapii (6). Tyto úspěchy naznačují, že kombinace intervencí cílených na mikrobiom s konvenční farmakoterapií se v budoucnu stane běžnou součástí léčebné praxe.

## Mikrobiom – skrytý orgán s metabolickým potenciálem

Ještě před několika desetiletími byl střevní mikrobiom chápán převážně jako zdroj patogenních bakterií a rizikových infekcí, proti nimž byla hlavní strategií antibiotická terapie. Současný výzkum však ukazuje, že jde o komplexní ekosystém, který představuje integrální součást lidského organismu a významně se podílí na udržení homeostázy a regulaci celé řady fyziologických procesů. Průlomové projekty Human Microbiome Project (HMP) a METAGENOMICS OF THE HUMAN INTESTINAL TRACT (MetaHIT) prokázaly, že mikrobiom nemocných jedinců se výrazně liší od mikrobiomu zdravých (1, 7). Tyto odlišnosti bývají označovány jako dysbióza – stav, kdy je narušena rovnováha mezi prospěšnými a potenciálně

patogenními mikroby, což vede k poruše metabolismu i imunitních funkcí (8).

Neméně zásadní význam měly experimenty s gnotobiotickými myši, které potvrdily, jak nezbytný je mikrobiom pro správný vývoj imunity, metabolickou rovnováhu i celkové zdraví organismu. Tyto myši jsou chovány ve sterilních podmínkách, a buď zcela postrádají mikrobiom (germ-free; GF), nebo jsou kolonizovány přesně definovanou bakteriální komunitou. Díky tomu lze zkoumat účinky jednotlivých bakteriálních druhů i jejich kombinací na organismus hostitele a objasňovat mechanismy, jimiž tyto mikroby působí (9). Právě experimenty s GF modely a první sekvenční studie odstartovaly současnou éru výzkumu, která odhaluje roli mikrobiomu v udržení zdraví i rozvoji nemocí a zároveň otevírá nové možnosti jeho využití v medicíně.

Zkoumání mikrobiomu však představuje nemalou výzvu, protože se jedná o ekosystém vysoce dynamický a metabolicky aktivní, reagující na řadu vnitřních i vnějších faktorů, jako je strava, prostředí nebo podávaná léčiva. Právě tato proměnlivost však otevírá prostor pro jeho cílenou modulaci a terapeutické využití. Není však dosud jasné, zda změny mikrobiomu pouze odrážejí stav organismu, nebo zda samy aktivně přispívají k rozvoji nemocí. Jisté je, že mikrobiom není pasivní účastník, ale prostřednictvím své bohaté enzymatické výbavy produkuje široké spektrum metabolitů. Látky jako mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), sekundární žlučové kyseliny, deriváty aminokyselin včetně neurotransmiterů pak zasahují do regulace metabolismu, imunity, zánětu i nervové signalizace (10). Tento rozmanitý metabolický repertoár zároveň vysvětluje, proč mikrobiom významně spolurozhoduje i osud mnoha léčiv v organismu.

Vztah mikrobiomu a léčiv je komplexní a oboustranný – a rozhodně ne bezvýznamný. V konečném důsledku může rozhodovat o tom, zda bude terapie účinná, či naopak selže, a zda se projeví nežádoucí účinky (11). Jinými slovy lékaři při volbě farmakoterapie uvažují o komorbiditách, současně užívaných léčiv, věku, pohlaví, genetických predispozicích a funkci jater či ledvin pacienta. Stejně významně však může reakci na léčiva ovlivnit i mikrobiom spolu se stravou, přičemž rostoucí množství dat ukazuje, že tyto faktory mohou

mít klinický význam. Pokud má jeho modulace vstoupit do běžné klinické praxe, musíme porozumět tomu, jak mikrobiom interaguje se současně podávanými léčivými.

## Mechanismy interakcí mikrobiomu s léčivými

Ačkoli jsou hlavním orgánem metabolismu léčiv játra, k prvnímu kontaktu s nimi dochází zejména u perorálně podávaných léčiv v GIT. Právě zde se léčiva setkávají s hustotou bakteriální populací vybavenou širokým spektrem enzymů schopných je chemicky přeměňovat. Proto se další pozornost soustřeďuje na střevní mikrobiom, který hraje zásadní roli v přímých interakcích s léčivými a zároveň nepřímo ovlivňuje procesy v celém organismu.

### Přímé interakce

Příklady několika přímých interakcí jsou dobře zdokumentované. Typickým mechanismem je mikrobiální azoredukce, při níž vznikají farmakologicky aktivní metabolity z původně neúčinných látek. Prvním léčivem, u něhož byl tento mechanismus objasněn, byl **prontosil**. Jeho aktivace na sulfanilamid závisí na bakteriálních azoreduktázách. Stejný princip se uplatňuje i u sulfasalazinu, který se používá k terapii idiopatických střevních zánětů. Tento lék se dostává v neaktivní formě až do distálního tračníku, kde je redukčně rozštěpen na kyselinu 5-aminosalicylovou (5-ASA) a sulfapyridin. Protizánětlivý účinek zprostředkovává právě 5-ASA. Tyto příklady ukazují, že střevní mikrobiota může být pro terapeutickou účinnost některých léčiv naprosto zásadní. Příkladem, kdy mikrobiom naopak léčivo inaktivuje, je kardiotonikum digoxin. Ten může být redukován bakterií *Eggerthella lenta* na neúčinné metabolity dihydrodigoxin a dihydrodigoxigenin. Výsledný efekt na hladiny digoxinu a jeho účinnost se liší mezi pacienty podle individuálního složení jejich střevního mikrobiomu (12). U irinotekanu (CPT-11) má mikrobiální metabolismus dokonce toxické důsledky. Bakteriální  $\beta$ -glukuronidázy štěpí jeho glukuronid zpět na aktivní formu. Tím se zpomaluje eliminace léčiva a dochází k poškození střevní sliznice, průjmům a rozvoji dysbiózy. Tyto nežádoucí účinky lze zmírnit inhibicí bakteriálních  $\beta$ -glukuronidáz (13).

Kromě již výše popsaných mechanismů může střevní mikrobiom ovlivňovat také absorpci

léciv. Dochází k tomu jednak přímou biochemickou přeměnou léčiva, která mění jeho rozpustnost a tím i dostupnost pro vstřebávání, jednak nepřímo prostřednictvím úprav složení žlučových kyselin, jež určují rozpouštění lipofilních látek ve střevním lumen. Dalším mechanismem je ovlivnění integrity střevní bariéry a exprese transportních proteinů (např. P-glykoproteinu, OATP, MRP), což reguluje přístup léčiva do cirkulace. Mikrobiální enzymy, zejména  $\beta$ -glukuronidázy, navíc umožňují dekonjugaci léčiv nebo jejich metabolitů a jejich opětovné vstřebávání v rámci enterohepatálního oběhu, jak bylo výše zmíněno na příkladu irinotekanu.

Přesná kvantifikace podílu mikrobiomu na metabolismu konkrétního léčiva je však složitá, zejména tam, kde hostitel i mikrobiom provádějí stejnou metabolickou transformaci. Příklady léčiv podléhajících mikrobiální modifikaci ve střevě jsou uvedeny v tabulce 1. Nicméně spektrum léčiv, u nichž se prokazuje podíl střevního mikrobiálního metabolismu, je velmi široké a stále narůstá (14). Rostoucí zájem o mikrobiální biotransformace léčiv podporil vývoj nástroje MicrobeRX, který využívá rozsáhlé databáze lidských i mikrobiálních enzymových reakcí k predikci biotransformací léčiv. Validace proběhla porovnáním predikovaných metabolitů s metabolity dříve identifikovanými v biologických vzorcích a uloženými v referenčních databázích. Při aplikaci na více než tisícovku perorálně podávaných léčiv vykázal MicrobeRX vysokou shodu s těmito expe-

rimentálně doloženými metabolity a prokázal tak svůj potenciál pro systematické mapování interakcí mezi mikrobiomem a farmakoterapií (15). Aby však bylo možné tyto poznatky klinicky využít, bude nutné provést systematické studie u pacientů, standardizovat hodnocení mikrobiálních funkcí a složení a vytvořit z toho jasná doporučení pro úpravu farmakoterapie.

### Nepřímé interakce

Právě metabolity vznikající činností mikrobiomu/hostitele, ať už ze stravy nebo z léčiv, jsou zodpovědné za neobvyklou šíři účinků střevního mikrobiomu. Mohou zasahovat prakticky do všech metabolických pochodů a regulovat imunitní systém, centrální nervovou soustavu i endokrinní funkce. Ovlivňují zánětlivé dráhy, integritu střevní bariéry, energetický metabolismus i metabolismus léčiv. Mohou například konkurovat léčivu na stejném vazebném místě hostitelských biotransformačních enzymů. Tragickým případem, kdy mikrobiální metabolity zásadně zasáhly do výsledku léčby, je současné podávání antivirotika **sorivudinu** a cytostatika 5-fluorouracilu. V 90. letech v Japonsku tato interakce vedla k selhání orgánů a úmrtí několika pacientů. Příčinou byla akumulace toxických hladin 5-fluorouracilu, protože bakteriální metabolit sorivudinu (E)-5-(2-bromovinyl)uracil inhiboval jeho odbourávání (16).

Mikrobiální metabolity mohou proniknout přes střevní bariéru do portálního oběhu a ná-

sledně do jater, kde ovlivňují expresi jaderných receptorů, jako jsou aryl-hydrokarbonový receptor (AhR) či pregnanový X receptor (PXR). Ty pak regulují činnost cytochromů P450 (CYP) a dalších enzymů zapojených do metabolismu léčiv. CYP představují klíčové enzymy zajišťující úvodní fázi biotransformace léčiv u člověka, přičemž izoformy z rodin CYP1, CYP2 a CYP3 se podílejí na metabolismu 70–80% všech klinicky užívaných léčiv a zároveň podmiňují značnou variabilitu odpovědi pacientů na léčbu (17). Genetické vlivy, rozdíly mezi pohlavími či účinky stravy a kouření na aktivitu CYP jsou poměrně dobře známy. Například grapefruitová šťáva inhibicí CYP3A4 zvyšuje biologickou dostupnost statinů, blokátorů kalciových kanálů či cyklosporinu, zatímco těžalka tečkovaná jeho indukci účinnost řady léčiv snižuje. Zvýšení aktivity CYP1A2 skrze indukci AhR kouřením pak urychluje metabolismus teofylinu, klozapinu či olanzapinu, a u kuřáků proto bývá nutné podávat vyšší dávky (18).

Studie na GF myších ukázaly, že také absence střevního mikrobiomu mění expresi i aktivitu některých jaterních CYP. CYP3A4, u člověka nejhodněji zastoupený ve střevě i v játrech a podílející se na metabolismu přibližně 50% všech léčiv, vykazoval u GF myši výrazně nižší hladiny mRNA, proteinu i enzymatické aktivity. Pozoruhodným zjištěním bylo, že kolonizace GF myši jediným bakteriálním kmenem stačila k výrazné modulaci exprese jaterních enzymů CYP, což podtrhuje citlivost těchto regulačních drah na mikrobiální podněty (19). Tyto výsledky

**Tab. 1.** Příklady léčiv metabolizovaných bakteriemi střevního mikrobiomu (40)

Klinické využití	Léčivo	Mikrobiální enzymatický proces	Vliv na léčivo	Bakteriální druh
Antibiotika	Prontosil	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Metronidazol	redukce	degradace/zvýšená eliminace	neznámý
	Chloramphenicol	tvorba aminu a hydrolyza	zvýšená toxicita	neznámý
Protizánětlivá léčiva	Sulfasalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Olsalazin	azoredukce	aktivace proléčiva	neznámý
	Sulindac	redukce sulfoxidu	zvýšená aktivita	neznámý
Analgetika	Paracetamol (acetaminofen)	O-sulfatace; štěpení C-S vazby	zvýšená toxicita	neznámý
	Fenacetin	acetaminofen-3-cysteinu deacetylase	snížená aktivita	neznámý
Kardiotonika	Digoxin	redukce	snížená aktivita	<i>Eggerthella lenta</i>
Antipsychotika	Risperidon	štěpení isoxazolu nebo hydroxylace	vyvolání příznaků Parkinsonovy choroby	neznámý
	L-DOPA	dehydroxylace	snížená aktivita	neznámý
	Zonisamid	redukce	neznámý	neznámý
Hypolipidemika	Lovastatin	hydrolyza	změna farmakokinetiky	neznámý
Hypnotika	Nitrazepam	nitroredukce	indukce teratogenity	<i>Clostridium leptum</i>
Antiulcerotika	Omeprazol	redukce sulfoxidu	produkce sulfidových metabolitů	neznámý
Antihelminatika	Levamisol	otevření thiazolového kruhu	zvýšená aktivita	<i>Bacteroides</i> a <i>Clostridium spp.</i>
Chemoterapeutika	Irinotekan	hydrolyza $\beta$ -glukuronidu	zvýšená toxicita	bakterie produkující $\beta$ -glukuronidázy
	Gemcitabin	deaminace cytidinu	inaktivace léčiva	<i>Gammaproteobacteria</i> <i>Escherichia coli</i>

dále podpořila identifikace celé řady mikrobiálních metabolitů, které působí jako ligandy zmíněných jaderných receptorů a prostřednictvím nich modulují expresi CYP ve střevě i v játrech (20, 21). Účinek těchto ligandů se však může lišit – různé molekuly navozují odlišnou transkripční odpověď, což se promítá nejen do regulace enzymů biotransformace léčiv, ale i do modulace zánětlivých drah. Samotný zánět přitom představuje významný faktor ovlivňující expresi a aktivitu enzymů CYP, a tedy i metabolismus léčiv (22). Tyto poznatky otevírají možnost terapeuticky cíleného využití vybraných ligandů, které by mohly podpořit žádoucí metabolické či imunomodulační účinky (23).

Patří mezi ně například butyrát, který je díky svým protizánětlivým účinkům a schopnosti obnovovat střevní bariéru považován za slibného kandidáta v terapii střevních zánětů (24). V modelu DSS-indukované kolitidy u myši prokázal pozitivní vliv na zánět, ale současně ovlivnil expresi jaterních CYP, zejména CYP3A (25). V *in vitro* experimentech pak bylo potvrzeno, že moduluje expresi a aktivitu CYP1A1/2 prostřednictvím AhR (26). Mikrobiomem navozené změny v expresi a aktivitě biotransformačních enzymů mohou dokonce přispívat k rozdílu ve farmakokinetice léčiv. Bylo prokázáno, že u GF myši i u GF myši kolonizovaných probiotickými bakteriemi se farmakokinetika léčiv liší oproti kontrolním zvířatům (27, 28).

## Intervence cílené na mikrobiom a metabolismus léčiv

Přes významný rozvoj cílené a biologické léčby zůstává řada chronických onemocnění obtížně léčitelná nebo jen částečně reagující na stávající terapii. Patří sem zejména idiopatické střevní záněty (IBD) a další autoimunitní choroby, ale také některá nádorová a neurodegenerativní onemocnění. V těchto případech se pozornost stále více obrací k modulaci střevního mikrobiomu jako k možné terapeutické cestě.

Do budoucna tak může narůstat význam kombinace intervencí cílených na mikrobiom a konvenční farmakoterapie, a s ní i potřeba zohlednit jejich možné interakce.

## Fekální mikrobiální transplantace

Z intervencí cílených na mikrobiom je dosud jedinou rutinně používanou metodou v klinické praxi fekální mikrobiální transplantace (FMT). Jedná se o přenos stolice od zdravého dárce do GIT pacienta s cílem obnovit střevní mikrobiotu a její funkce (29). Její účinnost byla jednoznačně prokázána u recidivujících infekcí bakteriemi *Clostridioides difficile*, kde se v kombinaci s antibiotickou léčbou stala standardní léčebnou možností (30). Intenzivně se zkoumá také u pacientů s IBD, výsledky jsou však zatím variabilní a ukazují, že odpověď může záviset na složení dárcovské mikrobioty i individuálních charakteristikách příjemce (31).

V posledních letech se pozornost obrací i k dalším indikacím, především k imunoterapii nádorů. Ukázalo se, že složení střevního mikrobiomu souvisí s odpovědí pacientů na inhibitory kontrolních bodů imunity, přičemž specifické bakteriální druhy a mikrobiální profily jsou spojeny s vyšší pravděpodobností léčebného účinku (32, 33). Na tyto poznatky navázaly první klinické studie, které ukázaly, že transplantace stolice od pacientů reagujících na léčbu (respondérů) může u původně nereagujících nemocných obnovit účinnost imunoterapie (6). Následně prospektivní kohortní studie u nádorů žlučových cest identifikovala mikrobiální a metabolické biomarkery spojené s odpovědí na imunoterapii (34), zatímco recentní přehled shrnující řadu experimentálních prací ukázal, že střevní mikrobiom může aktivně modulovat účinnost inhibitorů kontrolních bodů imunity (35). V roce 2024 byly navíc vyvinuty nové bioinformatické nástroje pro sledování uchycení mikrobiomu dárce u příjemce (tzv. engraftmentu), které umožňují přesně vyhod-

notit, nakolik se po FMT přenesené mikrobiální společenství skutečně stabilně udrží – a tím lépe vysvětlit rozdíly v odpovědi pacientů na imunoterapii (36).

## Probiotika

Také probiotická léčba, díky své schopnosti obnovovat rovnováhu mezi střevním mikrobiomem a imunitním systémem, představuje slibnou cestu jak k prevenci onemocnění, tak k posílení účinnosti konvenční farmakoterapie. Střevní mikrobiom hraje zásadní roli v regulaci imunitní tolerance a prevenci abnormální imunitní aktivity. Předpokládá se, že v dětství existuje kritické období, během něhož může časná cílená kolonizace definovanými probiotickými kmeny přispět ke snížení rizika rozvoje autoimunitních onemocnění v pozdějším věku (37).

Pro časné intervence je slibným kandidátem dobře prozkoumaný probiotický kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), který posiluje integritu střevní bariéry, moduluje imunitní odpověď a brání dysbióze. U GF myši bylo prokázáno, že osídlení střev EcN v raném období po narození navozuje kolonizační rezistenci vůči *Escherichia coli* O6:K13:H1 a chrání před rozvojem experimentálně navozené kolitidy (38). Současně metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů s ulcerózní kolitidou dokládají, že probiotika mohou podpořit i terapii a přispět k udržení remise, zejména při kombinaci s 5-ASA (39).

## Závěr

Výzkum v posledních letech jasně ukazuje, že střevní mikrobiom představuje významný faktor ovlivňující účinnost i bezpečnost farmakoterapie. Přestože jsme zatím na začátku klinického využití těchto poznatků, rychle narůstající množství dat naznačuje příslib nových strategií, které by mohly podpořit účinnost stávajících léčiv a zároveň snížit riziko jejich nežádoucích účinků.

## LITERATURA

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-810.
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first fecal microbiota product [Internet]. Silver Spring: FDA; 2022 Nov 30. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product>.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first orally administered fecal microbiota product for the prevention of recurrence of *C. difficile* infection [Internet]. Silver Spring:

4. Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*. 2017;179:204-222.
5. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-628.
6. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome

- influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018;359(6371):91-97.
7. Qin J, Li R, Raes J, et al. MetaHIT Consortium A human gut microbial gene catalogue established by metagenomics sequencing. *Nature*. 2010;464:59-65.
8. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135.
9. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the

mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110-120.

10. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(2):77-94.

11. Lei W, Zhou K, Lei Y, et al. Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11(1):143.

12. Haider HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science.* 2013;341(6143):295-298.

13. Roberts AB, Wallace BD, Venkatesh MK, et al. Molecular insights into microbial  $\beta$ -glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Mol Pharmacol.* 2013;84(2):208-217.

14. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature.* 2019;570(7762):462-467.

15. Ruiz-Moreno AJ, Del Castillo-Izquierdo Á, Tamargo-Rubio I, et al. MicrobeRX: a tool for enzymatic-reaction-based metabolite prediction in the gut microbiome. *Microbiome.* 2025;13(1):78.

16. Okuda H, Ogura K, Kato A, et al. A possible mechanism of eighteen patient deaths caused by interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287(2):791-799.

17. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(5-6):737-747.

18. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671-3722.

19. Jourova L, Anzenbacher P, Lišková B, et al. Colonization by non-pathogenic bacteria alters mRNA expression of cytochromes P450 in originally germ-free mice. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(6):463-469.

20. Nieves KM, Hirota SA, Flannigan KL. Xenobiotic receptors and the regulation of intestinal homeostasis: harnessing the chemical output of the intestinal microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(2):G268-G281.

21. Dvořák Z, Sokol H, Mani S. Drug Mimicry: Promiscuous Receptors PXR and AhR, and Microbial Metabolite Interactions in the Intestine. *Trends Pharmacol Sci.* 2020;41(12):900-908.

22. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev.* 1997;29(4):1129-1188.

23. Puccetti M, Pariano M, Wojtylo P, et al. Turning Microbial AhR Agonists into Therapeutic Agents via Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2023;15(2):506.

24. Recharla N, Geesala R, Shi XZ. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients.* 2023;15(10):2275.

25. Jourova L, Satka S, Frybortova V, et al. Butyrate Treatment of DSS-Induced Ulcerative Colitis Affects the Hepatic Drug Metabolism in Mice. *Front Pharmacol.* 2022a;13:936013.

26. Jourova L, Anzenbacherova E, Dostal Z, et al. Butyrate, a typical product of gut microbiome, affects function of the AhR gene, being a possible agent of crosstalk between gut microbiome, and hepatic drug metabolism. *J Nutr Biochem.* 2022b;107:109042.

27. Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, et al. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli* Nissle 1917 on amidarone absorption in rats. *PLoS One.* 2014;9(2):e87150.

28. Jourova L, Anzenbacher P, Matuskova Z, et al. Gut microbiota metabolizes nabumetone in vitro: Consequences for its bioavailability in vivo in the rodents with altered gut microbiome. *Xenobiotica.* 2019;49(11):1296-1302.

29. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):240-249.

30. Perez E, Lee CH, Petrof EO. A Practical Method for Pre-

paration of Fecal Microbiota Transplantation. *Methods Mol Biol.* 2016;1476:259-267.

31. Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. *Cell Host Microbe.* 2023;31(5):712-733.

32. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103.

33. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):104-108.

34. Zhu C, Wang Y, Zhu R, et al. Gut microbiota and metabolites signatures of clinical response in anti-PD-1/PD-L1 based immunotherapy of biliary tract cancer. *Biomark Res.* 2024;12(1):56.

35. Xia L, Zhu X, Wang Y, et al. The gut microbiota improves the efficacy of immune-checkpoint inhibitor immunotherapy against tumors: From association to cause and effect. *Cancer Lett.* 2024;598:217123.

36. Herman C, Bolyen E, Simard A, et al. Assessing microbiome engraftment extent following fecal microbiota transplant with q2-fmt. *PLoS Comput Biol.* 2025;21(7):e1013299.

37. Reynolds HM, Bettini ML. Early-life microbiota-immune homeostasis. *Front Immunol.* 2023;14:1266876.

38. Hudcovic T, Hermanova P, Kozakova H, et al. Priority order of neonatal colonization by a probiotic or pathogenic *Escherichia coli* strain dictates the host response to experimental colitis. *Front Microbiol.* 2024;15:1393732.

39. Estevinho MM, Yuan Y, Rodríguez-Lago I, et al. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(7):960-981.

40. Jourová L, Anzenbacher P. Léky a mikrobiom. In: Tlaskalová-Hogenová Helena, Ekllová Danka a kol. (eds). *Mikrobiom a zdraví.* Praha: Grada; 2024. s. 372-381.

# VÝHODY PRO LÉKAŘE DO 35 LET

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



40%



**Odborné časopisy**  
se slevou 40 %

1.

zdarma

**První kongres**  
po ukončení studia **zdarma**

40%



**Zvýhodněné**  
registrační **poplatky**  
na většinu kongresů

Využijte své výhody na **www.solen.cz**

# Cílená léčba psoriatické artritidy

**Leona Procházková**

Revmatologická ambulance, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Psoriatická artritida je chronické imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění ze skupiny spondyloartritid. Onemocnění je charakterizováno postižením kloubů, entezí nebo axiálního skeletu u pacientů s psoriázou. Kloubní projevy většinou následují až po rozvoji kožní psoriázy, u menší části pacientů tomu může být i opačně. Fenotyp psoriatické artritidy má mnoho podob, odrážející kombinaci konkrétního muskuloskeletálního projevu a různých forem i tíže kožní psoriázy a také přítomnost mimokloubních projevů nemoci. Různé projevy onemocnění a zejména jejich kombinace a také vývoj v čase činí někdy terapeutické rozhodování obtížným. Terapie onemocnění je komplexní, jejím cílem je dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění. Spektrum léčebných možností se v posledních letech významně rozšířilo. V léčbě onemocnění se uplatňují konvenční syntetické choroby modifikující léky (csDMARDs), jako je např. methotrexát, významný posun v terapii onemocnění přineslo zavedení cílené léčby v podobě biologických DMARDs (bDMARDs) a nověji cílených syntetických DMARDs (tsDMARDs). Nesteroidní antirevmatika mohou krátkodobě zmírnit symptomy onemocnění, nemají však vliv na strukturální progresi ani kožní projevy, jejich použití by mělo být omezeno pouze na krátkodobé užití u pacientů s mírnou formou onemocnění. Lokální aplikace glukokortikoidů může zmírnit zánět a bolest, systémová terapie není doporučena vzhledem k limitované účinnosti a bezpečnostním rizikům. Součástí terapie jsou i nefarmakologická opatření a v neposlední řadě zohlednění komorbidit, jako je obezita, onemocnění kardiovaskulárního systému nebo deprese, jejichž výskyt je u psoriatické artritidy častější.

**Klíčová slova:** psoriatická artritida, spondyloartritidy, biologická terapie, cílená terapie, switch.

## Targeted treatment of psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease from the group of spondyloarthritis. The disease is characterized by joint, enthesitis, or axial skeleton involvement in patients with psoriasis. Joint manifestations usually occur after the development of skin psoriasis, although in a smaller subset of patients, this may be the reverse. The phenotype of psoriatic arthritis is highly variable, reflecting a combination of specific musculoskeletal manifestations and various forms and severity of skin psoriasis, as well as the presence of extra-articular manifestations of the disease. The different presentations of the disease, especially their combinations, and their development over time can make therapeutic decisions challenging. Treatment of the disease is complex, with the goal being remission or at least low disease activity. In recent years, the spectrum of treatment options has expanded significantly. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), such as methotrexate, are used in the treatment of the disease. A major shift in therapy was brought by the introduction of targeted biological DMARDs (bDMARDs) and, more recently, targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can briefly alleviate disease symptoms, but they do not affect structural progression or skin manifestations, and their use should be limited to short-term use in patients with

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2026;40(1):61-66

<https://doi.org/10.36290/far.2025.067>

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 11. 2025

**MUDr. Leona Procházková, Ph.D.**

leona.prochazkova@fnusa.cz

mild disease. Local glucocorticoid application can alleviate inflammation and pain, but systemic therapy is not recommended due to limited efficacy and safety risks. The therapy also includes non-pharmacological measures, as well as consideration of comorbidities such as obesity, cardiovascular disease, or depression, which are more common in psoriatic arthritis patients.

**Key words:** psoriatic arthritis, spondyloarthritis, biologic therapy, targeted therapy, switch.

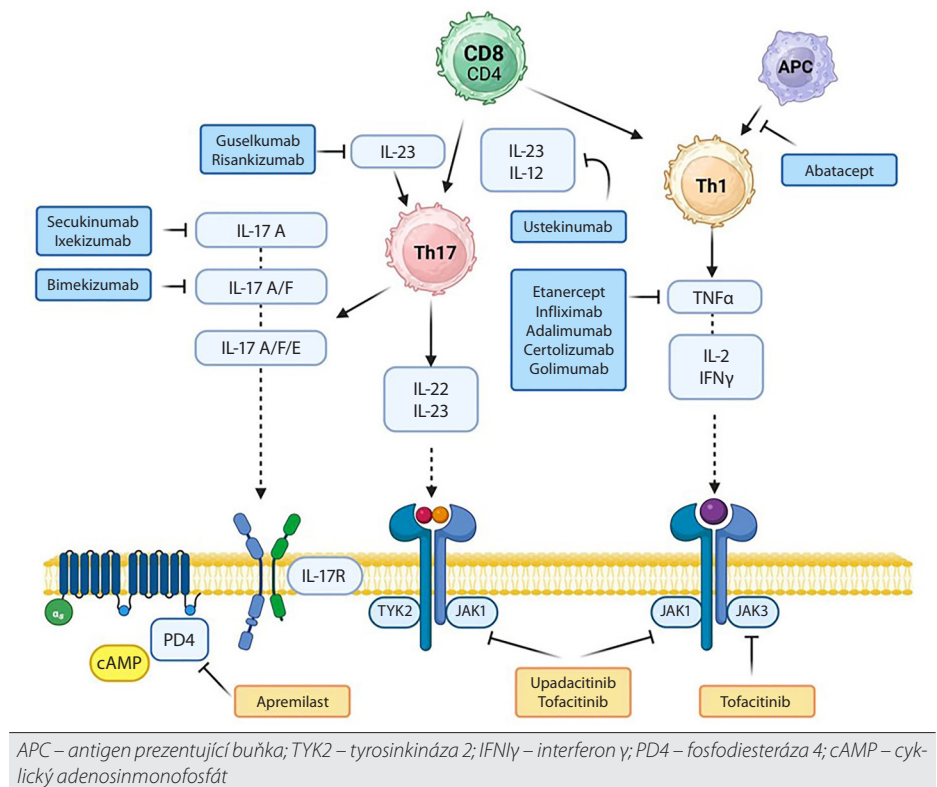
## Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je chronické imunitně zprostředkované onemocnění postihující celkově přibližně 0,3–1 % světové populace, mezi pacienty s kožní psoriázou rozvine PsA přibližně 30 % nemocných (1). Onemocnění je charakterizováno jednak muskuloskeletálními projevy v podobě postižení periferních kloubů, enteží nebo axiálního skeletu, ale i projevy mimo muskuloskeletální aparát. Různá kombinace kloubních i mimokloubních projevů je důvodem pro různé fenotypy onemocnění. PsA je onemocněním, které může významně narušit fyzické funkce a společně s negativním vlivem na psychosociální zdraví vést k trvalé disabilitě.

Patofyziologické mechanismy rozvoje PsA jsou komplexní, zahrnují interakce mezi genetickými predispozicemi, poruchami imunitního systému i vlivy prostředí (2). Právě pokroky v chápání patogeneze onemocnění vedly v poslední době k vývoji cílených terapií, které blokují konkrétní části imunitní odpovědi u pacientů s PsA (Obr. 1). Díky těmto pokrokům se za poslední 2 dekády spektrum terapeutických možností pro PsA významně rozšířilo.

V době před vstupem biologické léčby na pole PsA byly terapeutické možnosti omezeny na nesteroidní antirevmatika, glukokortikoidy a konvenční syntetické chorobu modifikující léky, jako je např. methotrexát. Používání biologických DMARDs a nověji cílených syntetických DMARDs umožnilo výrazně lépe dosáhnout kontroly onemocnění a taktéž lépe cílit na konkrétní individuální projevy PsA. Právě kvůli heterogenitě projevů onemocnění a přítomnosti komorbidit není volba a pořadí léčby vždy jednoznačné. V klinické praxi se lze opřít o různá doporučení pro terapii PsA (3). Některé otázky týkající se výběru a zejména změny terapie v případě nedostatečného efektu předchozího léku nejsou ještě jednoznačně zodpovězeny. Například otázka, zda je lepší změna léku v rámci jedné farmakologické skupiny nebo změna za lék s jiným mechanismem

**Obr. 1.** Terapeutické cíle u PsA, cílené biologické a syntetické chorobu modifikující antirevmatické léky (Převzato z: Azuaga AB. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4901)



APC – antigen prezentující buňka; TYK2 – tyrosinkináza 2; IFN $\gamma$  – interferon  $\gamma$ ; PD4 – fosfodiesteráza 4; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

účinku, je stále předmětem debat. Nově se také stále více debatuje o možnosti preventability rozvoje PsA u pacientů s psoriázou prostřednictvím cílené terapie kožní lupénky.

## Současné terapeutické možnosti PsA

### NSA, glukokortikoidy

NSA lze indikovat jako krátkodobou úlevovou terapii, většinou v kombinaci s csDMARDs. Mohou vést ke zmírnění muskuloskeletálních symptomů, nemají však žádný vliv na kožní projevy psoriázy. V monoterapii je lze akceptovat pouze zcela krátkodobě u pacientů s mírným periferním postižením nebo s dominujícím axiálním či entezeitickým fenotypem. I v těchto případech by měla být monoterapie časově limitována, obvykle na dobu nepřesahující 4 týdny, pokud není dosaženo signifikantního klinického efektu. Vždy je nezbytné zvážit potenciální rizika spojená

s podáváním NSA, zejména gastrointestinální a kardiovaskulární, která vyžadují pečlivé zvážení rizikového profilu pacienta (3).

Glukokortikoidy v podobě lokální aplikace (formou intraartikulárních nebo perientezálních injekcí) mohou u některých pacientů sloužit jako doplňující terapie ke zmírnění lokálního zánětu a bolesti. Systémová terapie glukokortikoidy se u psoriatické artritidy nedoporučuje vzhledem k limitovaným důkazům o účinnosti a potenciálně nepříznivému bezpečnostnímu profilu. Systémové glukokortikoidy lze zvážit výjimečně pouze u vysoce symptomatických pacientů s polyartikulární formou onemocnění, nebo jako krátkodobá překlenovací léčba do nástupu účinku DMARDs (4).

### Konvenční syntetické chorobu modifikující léky (csDMARDs)

Mezi csDMARDs používané v terapii PsA patří methotrexát (MTX), sulfasalazin a leflu-

nomid. Terapie csDMARDs by měla být zahájena u pacientů s polyartritidou nebo u pacientů s mono- či oligoartritidou a přítomností nepříznivých prognostických faktorů, jako je např. strukturální poškození, zvýšené zánětlivé markery, daktylitida nebo postižení nehtů. Důraz je kladen na časné zahájení terapie csDMARDs, přičemž v případech s klinicky významným kožním postižením je preferován methotrexát (5). Důležitá je i dávka methotrexátu, dostatečná dávka k ovlivnění kloubních i kožních projevů je v rozmezí 20–25 mg týdně (přibližně 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti) se současným podáváním kyseliny listové ke snížení nežádoucích účinků MTX. Další csDMARDs, jako leflunomid a sulfasalazin, představují možné terapeutické alternativy s prokazatelnou účinností při léčbě periferní artritidy. csDMARDs mohou být účinné především u periferní artritidy. Jejich vliv na zpomalení rentgenové progresie je však omezený a u některých domén, jako jsou entezitida a axiální postižení, je jejich účinnost nízká až nulová. U entezitidy nejsou csDMARDs považovány za efektivní terapii – dostupná data ukazují jen minimální klinický benefit, v jejich léčbě jsou jednoznačně účinnější cílené léky (6). U axiálního postižení (axiální PsA) nejsou csDMARDs účinné, neovlivňují klinické symptomy ani strukturální progresi (7).

### Biologické choroby modifikující léky (bDMARDs)

Tak jako u jiných revmatických onemocnění, i u psoriatické artritidy znamenalo zavedení biologických DMARDs revoluční posun v terapeutickém přístupu. V současnosti zahrnuje skupina bDMARDs používaných v léčbě PsA již pět podskupin s odlišným mechanismem účinku. Patří sem inhibitory TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 a IL-23p19 (viz tab. 1). Dle aktuálně platných doporučení je biologická léčba indikována u pacientů s periferní artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden csDMARD. Selháním léčby se rozumí nedosažení léčebného cíle, tj. remise nebo nízké aktivity nemoci (LDA).

### Inhibitory TNF $\alpha$ (TNFi)

Inhibitory TNF $\alpha$  byly prvními bDMARDs implementovanými do terapie PsA. Mechanismem účinku je blokáda TNF $\alpha$ , jednoho

Tab. 1. Chorobu modifikující léky v terapii PsA

csDMARDs	■ methotrexát	
	■ leflunomid	
	■ sulfasalazin	
bDMARDs	■ TNFi	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
	■ IL-17Ai	ixekizumab, secukinumab
	■ IL-17A/Fi	bimekizumab
	■ IL-12/23i	ustekinumab
	■ IL-23p19i	guselkumab, risankizumab
tsDMARDs	■ PDE4i	apremilast
	■ JAKi	tofacitinib, upadacitinib

z významných cytokinů v zánětlivé kaskádě PsA. Pro léčbu PsA jsou schváleny všechny TNFi: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab a infliximab. Všechny TNFi mohou být v terapii PsA podávány samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem. Adalimumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . Aplikuje se subkutánně (s.c.) v dávce 40 mg každé 2 týdny. Certolizumab je rekombinantní humanizovaný Fab fragment proti TNF $\alpha$ . V terapii PsA se aplikuje 200 mg 1× za 2 týdny s.c., s úvodní dávkou 400 mg v týdnech 0, 2 a 4. Etanercept je solubilní receptor p75 pro TNF $\alpha$ . Podává se v dávce 50 mg s.c. 1× týdně nebo 25 mg 2× týdně. Golimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ , aplikuje se 1× za 28 dnů s.c. v dávce 50 mg. Infliximab je chimérická monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . V terapii PsA se podává buď intravenózně v dávce 3–5 mg/kg hmotnosti v 6–8týdenních intervalech s úvodní dávkou v týdnech 0, 2 a 6, novější alternativou je s.c. podání v dávce 120 mg 1× za 2 týdny.

Mezi jednotlivými TNFi nebyly dosud v terapii PsA prokázány zásadní rozdíly v klinické účinnosti, ačkoli přímé head-to-head studie chybí. Všechny TNFi vykazují srovnatelný účinek na periferní kloubní i kožní manifestace a mají podobný bezpečnostní profil. TNFi jsou účinné i u entezitidy a daktylitidy, taktéž jsou účinnou volbou v případě axiálního postižení (8). Určité rozdíly v účinnosti TNF inhibitorů jsou v ovlivnění extraartikulárních projevů v podobě uveitidy a idiopatických střevních zánětů – zde jsou účinné monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$ , nikoliv etanercept. V případě gravidity je nejvhodnějším TNFi certolizumab, který díky své molekulární struktuře prakticky nepřechází transplacentárně. Dostupné klinické údaje nenaznačují, že by kombinace TNFi

s csDMARDs, zejména s methotrexátem, vedla ke statisticky významnému zvýšení účinnosti oproti monoterapii TNFi (data jak z kontrolovaných studií, tak v real-world datech). Proto je v léčbě PsA akceptovatelná i monoterapie TNFi. Nicméně, v určitých klinických situacích může být přidání MTX ke TNFi výhodné. Zejména v případě nedostatečné kožní odpovědi může kombinovaná léčba zlepšit účinnost, především u pacientů s rozsáhlou psoriázou. Kromě toho má MTX schopnost snižovat tvorbu protilátek proti biologickým léčivům (tj. imunogenicitu), což může přispět k udržení dlouhodobé účinnosti terapie. Tato problematika je obzvláště relevantní u infliximabu, který je chimerickou monoklonální protilátkou a vykazuje nejvyšší imunogenicitu ze všech TNFi (5, 9, 10).

### Inhibitory IL-17

Další skupinou cílené terapie PsA jsou inhibitory IL-17. U PsA je IL-17 považován za výkonný (efektorový) cytokin, tedy ten, který přímo zprostředkovává zánětlivou odpověď a tkáňové poškození a podporuje tvorbu dalších prozánětlivých mediátorů. První biologické léky z této skupiny cílily na blokádu IL-17A, novější pak na duální blokádu IL-17A/F, což přináší ještě širší protizánětlivý účinek. Mezi blokátory IL-17A patří ixekizumab a secukinumab. Oba léky mají výborný efekt na periferní artritidu, entezitidu i axiální projevy onemocnění a jsou velmi účinné v ovlivnění kožní psoriázy (11, 12). Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-17A, v terapii aktivní a progresivní PsA je hrazen v případě současné středně těžké až těžké psoriázy (PASI skóre > 10) v dávce 80 mg s.c. 1× za 4 týdny, s úvodní dávkou 160 mg s.c. v týdně 0 a 80 mg s.c. v týdnech 2, 4, 6, 8, 12. U pacientů s PsA, kteří nemají těžkou formu

psoriázy, je možné podávat ixekizumab po předchozím selhání léčby TNFi. V tomto případě je doporučena dávka 160 mg v týdnu 0 a následně 80 mg 1× za 4 týdny. Secukinumab je humánní monoklonální protilátka proti IL-17A. V terapii PsA se současně přítomnou těžkou psoriázou anebo po selhání předchozí TNFi léčby je podáván v dávce 300 mg s. c. v týdnech 0, 1, 2, 3, 4 a následně 1× za 4 týdny. U pacientů s PsA bez těžké psoriázy nebo bez předchozího selhání TNFi je doporučena dávka 150 mg podkožně ve stejném dávkovacím režimu. Druhou možností blokady IL-17 představuje duální inhibice současně IL-17A a IL-17F. IL-17A je sice potentnější patogenní cytokin, ale IL-17F je v tkáních zastoupen ve vyšší míře a ukázalo se, že při blokádě pouze IL-17A může zánětlivý proces dále udržovat právě IL-17F. Proto duální blokáda IL-17A/F poskytuje ještě širší a účinnější potlačení zánětlivé odpovědi u PsA. Zatím jediným používaným zástupcem této skupiny je bimekizumab. Obdobně jako blokáda samotného IL-17A je inhibice IL-17A/F účinná v terapii periferní artritidy, entezitid i axiálních projevů PsA. Duální blokáda IL-17A/F je velmi účinná v ovlivnění kožní psoriázy, účinnost je vyšší než u samostatné blokady IL-17A. Účinnost bimekizumabu byla v klinických studiích srovnatelná při kombinaci s MTX i v monoterapii. Head to head studie (H2H) srovnávající efekt bimekizumabu s efektem blokady IL-17A nejsou u PsA k dispozici, v dermatologii existují H2H studie, ve kterých bimekizumab prokazoval superioritu nad IL-17A inhibicí nebo TNFi v ovlivnění kožní psoriázy (13). Inhibitory IL-17 mají u PsA obecně příznivý a dobře tolerovaný bezpečnostní profil, s nejčastějšími nežádoucími účinky v podobě infekcí horních cest dýchacích a kandidóz, bez signifikantního zvýšení rizika závažných infekcí či malignit.

### Inhibitory IL-23

Třetí skupinu biologik používaných v léčbě PsA tvoří léčiva blokující IL-23, konkrétně jeho podjednotku p19, která má klíčovou roli v ose Th17. IL-23 je klíčový cytokin u PsA, podporuje diferenciaci a přežívání Th17 buněk a tím udržuje produkci efektorových cytokinů, zejména IL-17. Patří mezi ně guselkumab a risankizumab (14, 15). Guselkumab je indi-

kován pro terapii aktivní PsA buď samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem u pacientů se současnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (PASI skóre > 10) po předchozím selhání csDMARDs. U pacientů bez přítomnosti závažné psoriázy je možné jej použít po předchozím selhání biologické léčby. Podává se v dávce 100 mg s. c. v týdnu 0 a 4, poté každých 8 týdnů. Risankizumab je indikován pro terapii aktivní a progresivní PsA se souběžnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (PASI > 10) v dávce 150 mg s. c. v týdnu 0 a 4 a poté každých 12 týdnů, o úhradě léku v ČR se jedná.

IL-23i jsou velmi účinné v ovlivnění kožní psoriázy, mají prokazatelný efekt v ovlivnění periferní artritidy i entezitid. Doposud však nebyl prokázán jejich efekt v ovlivnění axiální PsA (axPsA). Data o účinnosti biologické terapie v ovlivnění axiálních projevů PsA jsou většinou odvozena od výsledků klinických studií u axiální spondyloartritidy (axSpA). V klinických hodnoceních u axSpA byly IL-23i neúčinné, probíhají diskuze o odlišnostech patofyziologie, klinických projevech i radiologických nálezů u axSpA a axPsA. Probíhá také hodnocení zaměřené cíleně na efekt terapie IL-23i (guselkumab) pro axiální PsA. Na základě aktuálně dostupné evidence tedy nelze blokádu IL-23 u axiální PsA doporučit. Bezpečnostní profil IL-23i je velmi dobrý, pro pacienty příznivé je také dávkovací schéma, které zahrnuje aplikaci 1× za 2 nebo 3 měsíce.

### Inhibitor IL-12/23 (p40 podjednotka)

Dalším možným typem biologické léčby PsA je ustekinumab, humánní monoklonální protilátka proti společné podjednotce p40 pro IL-12 a IL-23. Má prokazatelný efekt na periferní artritidy a kožní projevy, efekt na entezitidu a daktylitidu je omezený (16). Aplikuje se v dávce 45 mg s. c. úvodně v týdnech 0 a 4, a dále pravidelně 1× za 12 týdnů, lze jej užít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Ustekinumab není v ČR v indikaci terapie PsA hrazen.

### Cílené syntetické choroby modifikující léky – tsDMARDs

Další kapitolou cílené léčby PsA jsou tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs),

což jsou perorálně podávané malé molekuly ovlivňující nitro-buněčné signální dráhy. Do této skupiny patří inhibitory Janusových kináz (JAK) a inhibitor fosfodiesterázy-4 (apremilast). Tofacitinib je paninhibitor JAK, inhibuje zejména JAK1 a 3. Je účinný v ovlivnění periferní artritidy, entezitidy i daktylitidy, má pozitivní efekt na axiální manifestaci, zatímco vliv na kožní léze je spíše mírný (17). Je schválen pro léčbu PsA bez extenzivního kožního postižení v případě selhání biologické/cílené léčby, dávkování je 5 mg 2× denně nebo 11 mg (tableta s prodlouženým uvolňováním) 1× denně, vždy v kombinaci s methotrexátem. Druhým ze skupiny inhibitorů JAK je upadacitinib, blokuje zejména JAK1. Prokázal vysokou účinnost napříč všemi klíčovými doménami PsA – zlepšuje periferní artritidu, entezitidu, daktylitidu, axiální postižení i kožní manifestace (18). U PsA se podává perorálně v dávce 15 mg 1× denně samotný nebo v kombinaci s MTX, po předchozím selhání biologické nebo cílené léčby. Oba inhibitory JAK dosáhly v klinických hodnoceních velmi dobrých výsledků v ovlivnění bolesti, přičemž nástup efektu byl velmi rychlý (17, 18).

Samostatnou jednotkou je apremilast, inhibitor fosfodiesterázy-4, který zvyšuje intracelulární cAMP a tím tlumí produkci prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23) (19). Apremilast zlepšuje periferní artritidu, daktylitidu, entezitidu i kožní projevy, avšak jeho efekt je méně výrazný než u bDMARDs nebo JAKi, lze jej aplikovat v případě mírné formy onemocnění nebo tam, kde nelze použít bDMARDs nebo JAKi. Výhodou je perorální podání, dobrý bezpečnostní profil a nízké riziko závažných infekcí. V terapii aktivní psoriatické artritidy se podává 30 mg 2× denně perorálně. V ČR je jeho úhrada schválena pouze pro psoriázu, nikoliv pro terapii PsA.

### Doporučení pro terapii PsA

Cílem terapie PsA je ideálně dosažení trvalé remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění a prevence strukturálního poškození. Nejnovější doporučení pro strategii léčby PsA byla publikovaná v roce 2024 skupinou EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) a v souladu s nimi jsou i doporučení České revmatolo-

gické společnosti (3, 20). Volba terapie se odvíjí od aktivity nemoci, konkrétních projevů onemocnění, přítomnosti extraartikulárních manifestací a efektu či selhání předchozí léčby (Obr. 2). U mírných forem onemocnění lze symptomaticky krátkodobě použít NSA, použití glukokortikoidů se omezuje většinou na lokální injekce jako doplňková terapie, popřípadě ve výjimečných případech vysoce aktivní PsA jako přemostující terapie systémově, s cílem překlenutí doby do dosažení efektu DMARDs. U pacientů s polyartritidou, nebo i mono- či oligoartritidou, za současné přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (typicky strukturální poškození, elevace zánětlivých markerů, přítomnost daktylity nebo postižení nehtů), je doporučeno rychlé zahájení léčby csDMARDs. Pokud u pacientů s periferní artritidou není touto terapií dosaženo léčebného cíle, měla by být zahájena léčba biologickými DMARDs. V případě terapie periferních kloubních projevů PsA je možno zvolit kterýkoliv z biologických léků. Jiná je situace u axiální PsA, kde lze volit mezi TNFi a blokátory IL-17, popř. JAKi (3).

Aktuální doporučení zdůrazňují význam zohlednění mimokloubních projevů onemocnění a také komorbidit při výběru léčby. Jedním z faktorů, které významně ovlivňují výběr bDMARDs, je psoriáza. V dnešní době již není zmiňován pouze rozsah a tíže kožního postižení, hovoříme o klinicky významném kožním postižení. Tato formulace jednoznačně ukazuje i na zohlednění pohledu pacienta, kdy i rozsahem malá ložiska psoriázy například v obličeji nebo na ruce, nebo psoriáza v intímních oblastech těla, může mít pro pacienta zásadní význam. V případě klinicky významné psoriázy je doporučeno přednostní podávání léčby IL-17Ai, IL-17A/Fi, IL-23i nebo IL-12/23i inhibitory. U pacientů s uveitidou jsou zase doporučeny monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$ , při současné přítomnosti zánětlivého střevního onemocnění jsou doporučeny TNFi(mAb), IL-23i, IL-12/23i nebo JAKi (3).

U většiny pacientů je přítomno postižení více tzv. domén psoriatické nemoci – tedy kombinace různých forem postižení muskuloskeletálního systému s různou tíží přítomné psoriázy a event. přítomností dalších mimokloubních projevů. V průběhu

**Obr. 2.** Zjednodušeně faktory ovlivňující výběr cílené terapie PsA



– použití s výhodou  
– pozitiva  
\*pouze monoklonální protilátky

– problematické  
– negativa

onemocnění se také tyto projevy mohou měnit. Tato flexibilita konkrétního fenotypu nemoci je leckdy terapeutickou výzvou, může být i důvodem pro změnu léčby. PsA je často spojena s komorbiditami, jako jsou metabolický syndrom, obezita, kardiovaskulární onemocnění nebo např. deprese, které je třeba zohlednit při volbě terapie. Současně je třeba počítat s tím, že komorbidity mohou ovlivnit toleranci léčby. Při rozhodování o terapii je proto nutné i tyto faktory zohlednit spolu s preferencemi pacienta – ať už jde o cílení na dominantní klinickou doménu PsA, volbu aplikační formy nebo interval podávání léku. Optimální léčebná strategie by měla vycházet ze společného rozhodování pacienta a lékaře a měla by vždy pečlivě hodnotit poměr přínosů a rizik jednotlivých možností (21).

### Selhání terapie

I přes narůstající dostupnost různých léčebných možností stále mnoho pacientů nedosáhne adekvátní terapeutické odpovědi, nebo u nich dojde k selhání původně účinné terapie či rozvoji nežádoucích účinků. Udává se, že přibližně 30–40 % pacientů nedosáhne uspokojivé odpovědi při terapii bDMARDs v prvních 6 měsících léčby (primární selhání). Sekundární selhání efektu terapie je běžným jevem, a to zejména u TNFi, což může být mimo jiné způsobeno tvorbou neutralizačních protilátek. Nejčastějšími nežádoucími účinky cílené terapie jsou infekce, lokální reakce

v místě aplikace injekce, laboratorní abnormality nebo gastrointestinální potíže.

V případě selhání předchozí cílené léčby je nutné provést změnu terapie (switch). Možností je přechod na jiný lék se stejným mechanismem účinku (označováno jako cycling) nebo na jiný lék s odlišným mechanismem účinku (swapping). Data získaná z běžné klinické praxe – např. z registrů pacientů, zdravotnických databází, elektronické dokumentace či observačních studií naznačují, že změna na lék s jiným mechanismem účinku (TNFi → IL-17i) se jeví o něco efektivnější než cycling, při tomto postupu byla evidentní vyšší retence na terapii. Nicméně některá retrospektivní hodnocení zase prokazují stejný efekt při obou postupech (22, 23).

### Závěr

Cílená léčba PsA dnes umožňuje zasahovat do specifických patogenetických drah a tím účinně kontrolovat zánět i strukturální poškození. Přesto zůstává výzvou výběr správné terapie pro konkrétního pacienta, jak z pohledu konkrétního klinického fenotypu onemocnění, tak s ohledem na přítomné komorbidity, individuální toleranci a event. odpovědi na předchozí léčbu. Do budoucna lze očekávat další rozvoj personalizované medicíny, včetně využití biomarkerů k predikci odpovědi na léčbu. Cílem všech těchto snah je nejen zmírnění symptomů a zpomalení progresu onemocnění, ale i zlepšení kvality života pacientů s PsA.

## LITERATURA

1. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101692.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970.
3. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531. PMID: 38499325; PMCID: PMC11103320.
4. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, et al. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatology.* 2022;61:4232-4244.
5. Felten R, Lambert De Cursay G, et al. Is there still a place for methotrexate in severe psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14. doi: 10.1177/1759720X221092376.
6. Eder L, Mathew AJ, Carron P, et al. Management of Enthesitis in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol.* 2023;50(2):258-264.
7. Lubrano E, Chan J, Queiro-Silva R, et al. Management of Axial Disease in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol.* 2023;50(2):279-284.
8. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(8):899-910.
9. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1410-1418.
10. Regierer AC, Kiefer D, Schett G, et al. No difference in clinical parameters and drug retention in PsA patients receiving b/tsDMARD monotherapy versus combination with methotrexate: data from the RABBIT-SpA registry. *RMD Open.* 2024;10(3):e004389.
11. Coates LC, Mease P, Kronbergs A, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 3-year results. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3035-3047.
12. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2021;81(4):483-494.
13. Nie T, Shirley M. Bimekizumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2024;84(5):587-598.
14. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):1417-1425.
15. Nakamura A, Chandran V. Risankizumab for the treatment of active psoriatic arthritis in adults. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(12):1435-1448.
16. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1000-1006.
17. Paik J, Deeks ED. Tofacitinib: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2019;79(6):655-663.
18. Marchesoni A, Citriniti G, Girolimetto N, et al. Upadacitinib for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024;20(5):423-434.
19. Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S98-100.
20. Pavelka K, Mann H, Výbor České revmatologické společnosti. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy. *Čes Revmatol.* 2023;31(2):63-74.
21. Queiro R, Loredó M, Brana I, et al. Managing psoriatic arthritis in different clinical scenarios. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(12):1469-1484.
22. Lumetti F, Ariani A, Marchesoni A, et al. Cycling versus swapping strategies with TNF- $\alpha$  inhibitors and IL-17 inhibitors in psoriatic arthritis in clinical practice. *Sci Rep.* 2024;14(1):24922.
23. Esti L, Fattorini F, Cigolini C, et al. Clinical aspects of psoriatic arthritis: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* 2025;43(1):4-13.

# Intoxikace methadonem u dítěte

Alice Nogolová<sup>1,2,3</sup>, Markéta Ručková<sup>1,2,4</sup>, Petra Matalová<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>2</sup>Dětské lékařství, Městská nemocnice Ostrava

<sup>3</sup>Fakulta veřejných politik v Opavě, Ústav nelékařských zdravotnických studií, Opava

<sup>4</sup>Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>5</sup>Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Intoxikace a náhodné požití toxické látky je u dětí, zvláště v mladším věku, častou příčinou hospitalizace. Obvykle za požitím stojí nevhodné skladování toxické látky a její snadná dostupnost pro dítě. Nejčastější příčinou otrav je požití léčiv, chemických látek, drog, včetně alkoholu a přírodních látek. Popisujeme intoxikaci 4letého chlapce po náhodném požití methadonu užívaného otčímem k substituční léčbě opiové závislosti a následnou léčbu antidotem naloxonem. Tento typ otravy je v dětském věku sice raritní, ale může probíhat závažně až letálně. Zásadní je rychlá a adekvátně zvolená terapie – podání antidota opiátů naloxonu.

**Klíčová slova:** intoxikace, methadon, naloxon, opioidy, dětský věk.

## Methadone poisoning in a child

Intoxication and accidental ingestion of toxic substances is a common cause of hospitalization in children, especially younger ones. Usually, the cause of ingestion is improper storage of toxic substances and their easy accessibility to children. The most common causes of poisoning are the ingestion of medicines, chemicals, drugs, including alcohol, and natural substances. We describe a case of intoxication in a four-year-old boy, who accidentally ingested methadone, used by his stepfather in substitution treatment of opiate addiction, he received treatment with opiate antidote naloxone. Though is this type of intoxication being rare in children, it can be serious or even fatal. Rapid and appropriately chosen therapy is essential – the administration of opiate antidote.

**Key words:** intoxication, methadone, naloxone, opioids, childhood.

## Úvod

Otravy patří k častým úrazům u dětí. Incidence má dva vrcholy, ve věku 3–5 let a u adolescentů. U menších dětí je většina otrav způsobena náhodným požitím léků, čisticích prostředků a dalších chemikálií vyskytujících se v domácnosti. U adolescentů převažují intoxikace při experimentech s návykovými látkami a intoxikace v rámci suicidálního jednání (1).

**Opioidní analgetika** jsou v praxi užívána k léčbě silné akutní nebo chronické nenádorové a nádorové bolesti. Působení opioidů na

organismus je komplexní, ovlivňují mnoho systémů, např. endokrinní (snížení hladin testosteronu), imunitní (imunosuprese), mají psychotropní účinky. Nejzávažnější nežádoucí účinek je útlum dechového centra. Část pacientů má nauzeu nebo zvrací, trpí obstipací, pruritem, dochází k narušení kognitivních funkcí. U dlouhodobého podávání se nervový systém na opioidy fyziologicky adaptuje a pacient může mít projevy **fyzické závislosti**. **Psychická závislost** je charakterizována touhou po látce a opioid se stává drogou.

## 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 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

Dedikace: IGA\_LF\_2026\_006.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):67-69

<https://doi.org/10.36290/far.2026.005>

Článek přijat redakcí: 17. 10. 2025

Článek přijat k tisku: 13. 2. 2026

**MUDr. Petra Matalová, Ph.D.**

petra.matalova@fnol.cz

Mezi opioidy patří přirozené alkaloidy odvozené od molekuly morfinu, polosyntetické nebo syntetické látky. Mezi endogenní opioidy patří např. endorfiny, enkefaliny, endomorfiny. Opioidy se váží a aktivují **opioidní receptory**. Naopak jejich účinek může být potlačen působením antagonistů. Opioidní receptory se nachází na synaptických membránách neuronů. U lidí se popisují 3 třídy receptorů –  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Po navázání na receptor dochází k hyperpolarizaci membrány a aktivaci napěťově řízených kanálů pro  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{K}^+$ , současně s tím se zabrání influxu  $\text{Ca}^{2+}$  a  $\text{K}^+$  iontů do buňky. Z pohledu farmakologie jsou asi nejdůležitější  $\mu$ -receptory.

**Naloxon** je specifickým antagonistou. Blokáda receptorů trvá zhruba 30 až 120 minut a je závislá na způsobu aplikace a dávce léčiva. Používá se nejen u pacientů po intoxikaci opioidy, ale také při probouzení z celkové anestezie, u novorozenců, kteří mají útlum dechového centra z důvodu opiátové medikace matky (2). Jistá opatrnost je třeba při užití naloxonu jako antidota při intoxikaci tramadolem. Při intoxikaci tramadolem může dojít ke vzniku křečí, zdali ale naloxon opravdu potlačuje jejich vznik, není z provedené metaanalýzy jednoznačné (7, 8, 9). Ve studiích je zmiňováno jeho podání u předávkování inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), které v organismu inhibují degradaci endogenních opioidů. Naloxon je indikován zvláště u intoxikací, které se projeví těžkou hypotenzí, hyperkalemií nebo halucinacemi (3). Účinnost naloxonu může být nižší u intoxikace nalbufinem, jelikož se jedná o parciálního mí agonistu a kapa agonistu (10).

Ve zdravotnických zařízeních se aplikuje obvykle intravenózně, ale je možné jej podat také intramuskulárně, subkutánně nebo endotracheálně. Jeho účinek nastupuje během dvou minut a preparát lze aplikovat opakovaně až do plného návratu vědomí a sufficientního dýchání.

V terénu je naloxon k dispozici také ve formě nosního spreje. Je podáván do jedné nosní dírky a jeden sprej odpovídá jedné dávce (1,8 mg naloxonu) (4, 5).

**Methadon** (methadonum hydrochloridum, ME) je syntetický opioid užívaný v České republice výhradně v substitučním programu v léčbě opiátové závislosti. Podstatou této al-

ternativní léčby je náhrada nelegálního opiátu legálním preparátem. ME je užívatelům k dispozici v sirupové nebo tabletové formě. První oficiální léčebné centrum bylo v ČR otevřeno v roce 1997 v Praze. V současnosti funguje 13 center methadonové substituce. Léčba je bezplatná a je hrazena z dotačních prostředků. ME je lipofilní látka, která se v organismu metabolizuje v játrech. Distribuční objem ME je zhruba 5 l/kg. Jeho biologický poločas je 24 až 48 hodin. Vylučuje se žlučí a močí, exkrece v ledvinách je závislá převážně na glomerulární filtraci, při poklesu pH moče se zvyšuje tubulární reabsorpce. Je plným agonistou  $\mu$  receptorů. Patří mezi silná analgetika, ve vysokých dávkách tlumí dechové centrum, naopak ale nevyvolává euforii a změny nálad (2). Je stabilnější, a proto je jeho aplikace bezpečnější, hrozí menší riziko předávkování, současně se také snižuje riziko infekčních komplikací plynoucích z intravenózní aplikace drog a také omezuje negativní společenské dopady drogové závislosti.

Otrava ME může způsobit ireverzibilní poškození organismu až smrt. V dětské populaci k ní dochází nejčastěji neúmyslně, a to převážně u dětí v batolecím a předškolním věku (6).

## Popis případu

Téměř 4letý zdravý chlapec trvale neužíval žádné léky. Za zmínku stojí pouze sociální anamnéza, v třípokojovém bytě žilo šest dospělých a jedno dítě – náš pacient. Otčím chlapce podstupoval léčbu závislosti na heroinu v substitučním methadonovém programu. Dítě v pátek dopoledne vyšetřil jeho praktický pediatr pro lehký respirační infekce s rýmou a kašlem, matka na jeho doporučení dítěti podala 1 mg bisulepinu. Týž den kolem 13:20 hod. dítě vypilo asi 4 ml methadonové suspenze (5 mg/ml, odpovídá celkové dávce 20 mg), kterou měl uloženou v lednici otčím na víkend. Chlapec byl transportován vozem rychlé lékařské pomoci na dětské oddělení ve 13:50 hod. Při přijetí byl chlapec somnolentní (Glasgow Coma Scale 14), měl miotické zornice, propulzně zvracel. Dechová aktivita byla dostatečná s dechovou frekvencí 20 dechů/min a saturací kyslíkem 98%. Zaznamenána byla jen mírná sinusová tachykardie kolem 120–130/min. Ostatní fyzikální nálezy byly v normě. Chlapec vážil 15 kg (10. pc) a měřil 98 cm (3.–10. pc). Přijímající lékař telefonicky kon-

zultoval Toxikologické informační středisko v Praze. Výplach žaludku vzhledem k tekuté formě indikován nebyl. Z důvodu požití již toxické dávky (celková dávka 20 mg, tj. asi 1,3 mg/kg, toxická dávka již od 1 mg/kg) bylo doporučeno podání antidota naloxonu v dávce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Naloxon byl chlapci aplikován zhruba 30 min po požití methadonu, současně byla podávána kontinuálně infuze krystaloidů k podpoře diurézy. Doplnili jsme laboratorní vyšetření (krevní obraz – hemoglobin 113 g/l, leukocyty  $9,5 \times 10^9$ , trombocyty  $402 \times 10^9$ , biochemie – Na 138 mmol/l, K 4,2 mmol/l, Cl 97 mmol/l, urea 4,9 mmol/l, kreatinin 52  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , ALT 0,43  $\mu\text{kat}/\text{l}$ , AST 0,58  $\mu\text{kat}/\text{l}$ , glukóza 6,6 mmol/l, moč chemicky negativní). Lehká hyperglykemie byla pravděpodobně způsobena stresem dítěte, odběr nebyl proveden přísně nalačno.

Pacient byl monitorován na intenzivním lůžku, několik hodin po přijetí byla pozorována ještě mírná roztřesenost, která postupně vymizela. Chlapec byl celou dobu při vědomí, chováním ve své normě, měl dostatečnou dechovou aktivitu, jedl a pil, močil dostatečně. Projevy intoxikace po požití jednorázové dávky methadonu přetrvávaly přibližně 25 hodin. Chlapec byl propuštěn po 36hodinové hospitalizaci. Matka poučena o nutnosti ukládání léků mimo dosah dětí.

## Diskuze a závěr

ME patří mezi syntetické silně působící opioidy. Při otravě vzniká nejčastěji porucha vědomí, hypoventilace, mióza. V substituční terapii se podává převážně jako sirup v ředění 5 mg/ml. Klientům je vydáván v lahvičkách s běžným „nebezpečnostním“ uzávěrem. Jeho vstřebávání začíná již v dutině ústní a v séru jsou jeho hladiny detekovatelné již za 30 minut od požití. Eliminace ze žaludku vyvoláním zvracení nebo provedením výplachu žaludku v nemocnici se proto v léčbě nepoužívá.

Sérové koncentrace ME jsou individuálně velmi odlišné. Toxická dávka pro děti je uváděna od 1 mg/kg. Minimální letální dávka ME u netolerujících dospělých je uváděna  $\leq 50$  mg, u dětí 10–20 mg.

V léčbě je zásadní časné podání antidota naloxonu. V terénu lze použít nazální aplikaci pomocí spreje. V nemocnici je nejčastěji naloxon podáván intravenózně formou bolusu. S výhodou (pro dlouhý biologický poločas ME)

je možná také aplikace formou kontinuální infuze. Dávkování se řídí věkem dítěte a jeho hmotností (Tab. 1, 2).

U dítěte, které požílo ME orálně a nemá poruchu vědomí/anebo opakovaně nezvrací, lze léčbu antidotem doplnit podáním aktivního uhlí (1 g/kg u dětí < 1 rok, 25–50 g u dětí ve věku 1–12 let, u starších 60–100 g). Ze zkušenosti autorek perorální požití tak vysokých dávek děti netolerují a je nutno toto množství aplikovat do nazogastrické sondy.

Důležitou součástí léčby je hospitalizace na lůžku jednotky intenzivní péče, kde jsou monitorovány základní životní funkce dítěte.

## LITERATURA

- Mihál V. Otravy v dětském věku. *Pediatr. praxi.* 2005;6(1): 26-28.
- Doležel Z, Dostálková D, Štarha J. Methadonová substituce – možné riziko intoxikace. *Pediatr. praxi.* 2003;4(2):103-105.
- Haluska AD, Davis A, Tarabishy N, et al. Use of Naloxone in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Overdose: A Case Report. *J Emerg Med.* 2023;64(3):397-399.
- Hladík M. Intoxikace u dětí a mládeže. *Pediatr. praxi.* 2014;15(5):308-310.
- Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. *Praktické lékáren-*

Při hypoventilaci je možno podat oxygenoterapii, v případech při respiračním selhání je nutná umělá plicní ventilace.

Kazuistika má za cíl upozornit odbornou veřejnost na tuto raritní, ale zato velmi závažnou intoxikaci. Díky rychlé reakci rodiny a zdravotníků bylo chlapci podáno antidotum ještě před rozvojem závažných příznaků. Klienti žijící ve společné domácnosti s dětmi by měli být poučeni o bezpečném skladování methadonu. Na zvážení je také umožnit podání antidota naloxonu ve formě nosního spreje, který může být použit i v rámci laické první pomoci.

ství. 2009;5(4):172-175.

- Lumba P, Meadows M, Lumba H, et al. Methadone Toxicity in a Pediatric Patient: A Case Report. *Cureus.* 2021;13(5):e14860.
- Eizadi-Mood N, Ozcan D, Sabzghabae AM, et al. Does naloxone prevent seizure in tramadol intoxicated patients? *Int J Prev Med.* 2014;5(3):302-307.
- Eizadi-Mood N, Ghandehari M, Mansourian M, et al. Risk of Seizure after Naloxone Therapy in Acute Tramadol Poisoning: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2019;10:183.

**Tab. 1.** Naloxon – bolusové podání a dávkování dle věku a hmotnosti (2)

	Naloxon dávka u bolusové aplikace µg/kg i. v.
Novorozenec	10–30 µg/kg
3–20 kg	10 µg/kg inic. až 100 µg/kg opakov.
> 20 kg, dospělý	10 µg/kg inic. 400–2 000 µg

**Tab. 2.** Naloxon – kontinuální podání a dávkování dle hmotnosti (2)

Naloxon dávka u kontinuální aplikace mg/kg/hod. i. v.
0,005 mg/kg inic.
0,0025 mg/kg. kont.

- Shadnia S, Rahimi M, Mostafazadeh B, et al. Risk of tramadol induces seizure following naloxone therapy: Systematic review and meta-analysis: Tramadol induces seizure following naloxone therapy. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2025;21(1):419-429.
- Regina AC, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid Toxicity. [Updated 2025 Jan 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>.

# Komentář k článku: Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?

Klin Farmakol Farm. 2025;39(4):218-222. doi: 10.36290/far.2025.075.

**Martin Róbert Grác<sup>1</sup>, Pavel Suk<sup>1</sup>, Jitka Rychlíčková<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>3</sup>International Clinical Research Center, Brno

Se zájmem jsme si přečetli článek PharmDr. Ireny Murínové, Ph.D., s názvem „Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?“ publikovaný v časopise Klinická farmakologie a farmacie a rádi bychom k němu doplnili několik z našeho pohledu důležitých poznatků.

Nejprve bychom rádi navázali na indikace zmíněné v originálním článku (včetně *off-label* použití). Považujeme za vhodné doplnit schopnost linezolidu inhibovat syntézu exotoxinů. Ta vychází z mechanismu účinku linezolidu – inhibice proteosyntézy vazbou na 50S podjednotku ribozomů. Mezi hlavní exotoxiny, jejichž syntéza je inhibována, patří Panton-Valentinův leukocidin (PVL), stafylokokový toxin způsobující toxický šok (TSST-1) a streptokokové pyrogenní exotoxiny A a C (SPE-A, SPE-C) (1, 2). Přes omezená data je přidání linezolidu nebo klindamycinu k baktericidnímu antibiotiku doporučeno v guidelines pro nekrotizující infekce měkkých tkání, nekrotizující pneumonie nebo syndrom toxického šoku způsobené stafylokoky nebo streptokoky skupiny A. V této indikaci je vhodné délku léčby omezit na 2 až 4 dny (3). Recentní srovnání linezolidu s klindamycinem v kombinaci s beta-laktamy v rozsáhlé retrospektivní studii prokázalo srovnatelnou efektivitu při léčbě infekce způsobené streptokoky skupiny A (4). V případě mikroorganismů s častější rezistencí ke klindamycinu se jeví užití linezolidu výhodnější.

K otázce dávkování bychom rádi doplnili alternativní režim podávání ve formě kontinuální infuze. Dosavadní studie na menších souborech pacientů ukazují relativně příznivé výsledky. Základním principem je nižší fluktuace plazmatických koncentrací a eliminace nežádoucích pík ve srovnání s intermitentním podáváním, což vede k lepšímu dosažení cílových PK/PD parametrů (5, 6). Zohledníme-li známý vztah mezi hematotoxicitou a vysokými plazmatickými koncentracemi, má tento způsob podání potenciál lepší bezpečnosti. Prospektivní randomizovaná studie týmu Abou Warda et al., zaměřená na pacienty s pneumonií, prokázala zlepšení oxigenačních parametrů a vyšší procento zlepšení klinického stavu 7. den léčby, stejně jako sníženou incidenci trombocytopenie (7). Další prospektivní randomizovaná studie prokázala, že kontinuální infuze linezolidu (v kombinaci s cefalosporinem 3. generace) vede u pacientů se septickým šokem a potvrzenou infekcí gram-pozitivními bakteriemi citlivými k linezolidu ke kratšímu pobytu v nemocnici a k vyšší míře vyléčení; u pacientů s renálním postižením k nižší incidenci trombocytopenie (8). Statisticky signifikantní rozdíl v mortalitě však prokázán nebyl ani v jedné ze studií. Použití nasycovací dávky (300–600 mg) v kombinaci s kontinuální infuzí (900–1 200 mg během 24 hodin) vedlo k vyšší pravděpodobnosti dosažení PK/PD parametrů (5–8). Vzhledem k riziku trvale nedostatečné koncentrace (< MIC) při

kontinuálním podáním je vhodné jej používat jen při dostupnosti monitorace.

Poslední doplnění se vztahuje k samotnému TDM. Přínos TDM v kontextu bezpečnosti terapie, zejména ve vztahu k hematologické toxicitě, je zřejmý (9–11). Ovšem v otázce maximalizace terapeutického účinku, kterou autorka zmiňuje v úvodu, zůstává nevyjasněný a opírá se převážně o *in vitro* data. Do dnešního dne použití TDM a následná úprava dávkovacího schématu postrádá jednoznačná data z randomizovaných studií, která by prokázala zlepšení mortality. Navíc je třeba poznamenat, že chybějící oficiální doporučení týkající se úpravy dávkovacího schématu na základě změřených plazmatických koncentrací. Nastal tedy podle dostupných dat čas pro rutinní TDM? Pokud je naším cílem snížit riziko hematotoxicity, data ukazují, že TDM může být prospěšné. V otázce, zda TDM zlepšuje terapeutickou účinnost a celkové přežití, však zůstává nejistota, stejně jako v tom, jaké jsou skutečné cílové koncentrace. To vyžaduje provedení dalších dobře designovaných a dostatečně robustních studií.

*Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fondu regionálního rozvoje projektem CZECRIN\_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.0 2.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001826.*

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS  
jitka.rychlickova@fnusa.cz

Cit. zkr.: Klin Farmakol Farm. 2026;40(1):70-71  
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2026

## LITERATURA

- Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary Complications of Panton-Valentine Leukocidin-Positive Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Chest*. 2005;128(4):2732-2738.
- Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, et al. Impact of Antibiotics on Expression of Virulence-Associated Exotoxin Genes in Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *J Infect Dis*. 2007;195(2):202-11.
- Green SB, Albrecht B, Chapin R, et al. Toxin inhibition: Examining tetracyclines, clindamycin, and linezolid. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2025;82(4):164-173.
- Babiker A, Warner S, Li X, et al. Adjunctive linezolid versus clindamycin for toxin inhibition in  $\beta$ -lactam-treated patients with invasive group A streptococcal infections in 195 US hospitals from 2016 to 2021: a retrospective cohort study with target trial emulation. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(3):265-275.
- Barrasa H, Valdazo C, Martín A. Continuous infusion of linezolid for critically ill patients: toward a new standard of care. *Intensive Care Med*. 2025;51(6):1157-1160.
- El-GamI RM, El-Khodary NM, Abozahra RR, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic measurements for linezolid in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance occurrence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(8):1301-1310.
- Abou Warda AEA, Sarhan RM, Al-Fishawy HS, et al. Continuous Versus Intermittent Linezolid Infusion for Critically Ill Patients with Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: Efficacy and Safety Challenges. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3):296.
- Albadry AM, Zakaria HY, Elhefny MM, et al. Efficacy and Safety of Continuous vs Intermittent Linezolid Infusion in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2024;28(12):1118-1121.
- Thirot H, Fage D, Leonhardt A, et al. Towards a better detection of patients at-risk of linezolid toxicity in clinical practice: a prospective study in three Belgian hospital centers. *Front Pharmacol*. 2024;15:1310309.
- Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*. 2022;10:967311.
- 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. *Gitman MR, editor. Microbiol Spectr*. 2025;13(7):e02493-24.

# Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2026  
2

## HLAVNÍ TÉMA: Klinické hodnocení léčiv

### PŮVODNÍ PRÁCE

- Potenciálně nevhodné léčivá u pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Postavení glukokortikoidů v endokrinologii
- Specifika podávání kortikosteroidů u pacientů s onemocněním centrálního nervového systému se zaměřením na neurointenzivní péči
- Volně dostupné přípravky, SARMs a doplňky stravy jako skrytá příčina mužského hypogonadismu a subfertility: klinický přehled a praktický management
- Inhibitory protonové pumpy: racionální preskripce a dlouhodobá bezpečnost u dětí
- Cílená a biologická léčba v revmatologii na příkladu revmatoidní artritidy

▼  
VYJDE  
V ČERVNU

 SOLEN  
let s vámi

