

Praktické lékárenství

2017

1 E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 13 | 2017

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Záměny lékových forem – má to smysl v ČR?

Možnosti ovlivnění bolestivosti při podávání intramuskulárního benzathin penicilinu G

Nová nomenklatura psychofarmak

Potravinové alergie z pohledu alergologa

Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu

Bezinterferonová léčba hepatitidy C

INFORMACE

Střípky z XVIII. symposia klinické farmacie René Macha



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Praktické lékařství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení a aktuálně i příjemné prožití vánočních svátků Vám přeje
redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

AKTUÁLNÍ FAMAKOTERAPIE

- 3** Jitka Rychlíčková, Jana Gregorová
Záměny lékových forem – má to smysl v ČR?
- 8** Kateřina Ládová, Petra Thomson, Milada Halačová, Petr Jirák
Možnosti ovlivnění bolestivosti při podávání intramuskulárního benzathin penicilinu G
- 15** Libor Ustohal
Nová nomenklatura psychofarmak
- 25** Eliška Kopelentová, Eva Vernerová
Potravinové alergie z pohledu alergologa
- 33** Lenka Součková, Adriana Ruzsíková
Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu
- 45** Petr Husa, Petr Husa ml.
Bezinterferonová léčba hepatitidy C

INFORMACE

- 51** Pavel Grodza
Pozvánka na XVIII. Beskydský slet lékárníků
- 52** Eva Zimčíková
Střípky z XVIII. symposia klinické farmacie René Macha



Záměny lékových forem – má to smysl v ČR?

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Jana Gregorová^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Záměny lékových forem léčiv s dobrou biologickou dostupností jsou velkým trendem v hledání úspor ve farmakoterapii. Tyto postupy produkují v zahraničí jak úspory ve farmakoterapii, tak úspory v nákladech na hospitalizaci. Pilotní studie má ukázat efektivitu těchto postupů v podmínkách našeho zdravotnického systému. Metodika je založena na využití dříve publikovaných dat s dosazením zdejších cen vybraných antibiotik a cen hospitalizace. Zkrácením délky podávání intravenózních forem antibiotik a jejich převedením do perorální formy dosáhneme úspory zbytných nákladů ve výši přibližně 2 % ceny dne hospitalizace v konkrétním zdravotnickém zařízení. Ve výchozí studii tyto náklady tvořily přibližně 10 %. Dle výsledků této analýzy nejsou v našem zdravotnickém systému záměny lékových forem tak ekonomickým postupem jako v zahraničí.

Klíčová slova: farmakoekonomika, záměny, lékové formy, IV na PO.

Drug form interchanges – is it sensible in the Czech Republic?

Drug form interchanges are considered as a source of savings in drug cost. The drug form interchanges produce reduction in drug costs as well as in hospital stay costs. The aim of this study is to demonstrate effectivity of these procedures under specific conditions of Czech healthcare system. Previously published data combined with current prices of selected antibiotics and costs per hospital day were used. Drug form interchanges and shortening the time of the intravenous therapy produce potential cost savings as high as 2 % of cost per hospital day in particular healthcare facility. In the previously published study they were around 10 %. Economic impact of drug form interchanges is not as significant as abroad.

Key words: pharmacoeconomics, interchanges, drug forms, IV to PO.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jitka Rychlíčková, jitka.rychlickova@gmail.com
Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(1e): e3–e7

Článek přijat redakcí: 24. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 12. 2016



Úvod

Záměny lékových forem, tedy konkrétně záměny intravenózních forem za perorální, jsou v zahraničí velkým trendem především jako zdroj úspor ve farmakoterapii. Vlastní zkušenost jsme s těmito postupy získali na stáži v nemocnici ve Spojených státech amerických. Právě screening ordinovaných léčiv z pohledu možné záměny lékové formy byl součástí každé revize medikace klinickým farmaceutem.

Nákladová efektivita těchto postupů byla opakovaně doložena v řadě zahraničních publikací. Jedním z faktorů je zpravidla řádově nižší cena perorálních lékových forem (ciprofloxacin i. v. CAD 72,62/den; ciprofloxacin p. o. CAD 8,48/den (1), klindamycin i. v. USD 17,7/den; klindamycin p. o. USD 3,0/den (2)). Často ale hlavní ekonomický benefit plyne ze zkrácení hospitalizace. Například Przybylski a kol. dosáhli ve své 12měsíční studii zkrácení délky hospitalizace o průměrně 1,53 dne, což představovalo úsporu USD 161 071,88 v nákladech na hospitalizaci a USD 15 149,24 v nákladech na léky (3). Dalšími benefity jsou snížení rizika komplikací léčby (flebitidy, infekce v místě vpichu), menší časová náročnost na přípravu, menší riziko pochybení (4). Z publikací dále vyplývá několik determinant úspěšné záměny.

Zprvte definice léčiv, kde je tzv. záměna IV na PO možná. Vhodnost záměny se logicky odvíjí od míry absorpce léčiva z gastrointestinálního traktu, resp. biologické dostupnosti léčiva (4). Z tohoto pohledu se jako vhodné pro záměnu jeví fluorochinolony, klindamycin, linezolid, metronidazol, chloramfenikol, kotrimoxazol, doxycyklin, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitory protonové pumpy. V podstatě existují tři typy IV na PO záměn: sekvenční záměna (stejně léčivo, pouze změna lékové formy), tzv. „switch“ (záměna léčiv obdobné potence) a tzv. „step-down“ (záměna za méně potentní léčivo) (5).

Zadruhé charakteristiky pacienta potenciálně vhodného pro záměnu IV na PO. Vhodný pacient má přetrvávající indikaci k terapii, je klinicky stabilní, je schopen perorálního příjmu a nejsou u něj přítomny faktory negativně ovlivňující absorpci léčiv z gastrointestinálního traktu včetně lékových interakcí, má systolický tlak > 90 mm Hg, tepová frekvence < 100 bpm (2, 4). V následujících případech je naopak záměna krajně nevhodná: život ohrožující stavy, kriticky nemocní, sepse, leukocytóza bez poklesu, přetrvávající febrilie, nemožnost perorálního příjmu, průjem, zvracení, zmatenost (2, 4).

Naším cílem je ověřit, zda i v našem zdravotnickém systému mohou být záměny IV na PO zdrojem úspor. V podstatě lze říci, že ceny léčiv jsou v České republice na evropském dně.

Metodika

Analýzu jsme tedy provedli s použitím dat publikovaných Przybylski a kol. a dosazením lokálních cen léčiv (3).

Do výše zmíněné studie bylo zahrnuto 242 pacientů. Intervenovaná léčiva zahrnovala ampicilin-sulbaktam, ciprofloxacin, imipenem-cilastatin, cefuroxim, cefazolin, tikarcilin-klavulanát, ceftizoxim, tobramycin-piperacilin-tazobaktam, tobramycin-ceftazidim. Léčiva byla konvertována na cefuroxim-axetil, amoxicilin-klavulanát, cefradin, ciprofloxacin (v monoterapii či v kombinaci s antibiotiky pokrývajícími anaerobní spektrum – klindamycin, metronidazol), kotrimoxazol a klindamycin (3).

Vzhledem k nedostupnosti některých léčiv na českém trhu jsme se rozhodli použít pouze konverze cefuroximu, amoxicilin-klavulanátu a ciprofloxacinu. Studie dále neuvádí dávky intravenózních ani perorálních léčiv. Pro výpočet ceny intravenózní a perorální dávky námi vybraných antibiotik jsme použili následující dávkování: cefuroxim i. v. 1 500 mg každých 8 hodin,



cefuroxim-axetil p.o. 1 500 mg každých 8 hodin, amoxicilin-klavulanát i.v. 1 200 mg každých 8 hodin, amoxicilin-klavulanát p.o. 1 000 mg každých 8 hodin, ciprofloxacín i.v. 400 mg každých 12 hodin, ciprofloxacín p.o. 500 mg každých 12 hodin. U cefuroximu jsme záměrně zvolili vyrovnaný přechod dávek s ohledem na cíl této analýzy.

Pro výpočet potenciálních úspor na úrovni nákladů na léky jsme pracovali se zkrácením délky podávání IV terapie o 3 (4), resp. o 4 dny (6), a její náhradou PO medikací. Úspora na nákladech na léky byla následně vypočítána jako rozdíl ceny intravenózní a perorální terapie na jeden den ve výše uvedeném dávkování, v dalším kroku násobený počtem dní terapie po záměně (3 resp. 4 dny). Výsledek byl pak násoben počtem pacientů, u kterých byla záměna provedena ve výše zmíněné studii (cefuroxim – 74 záměn, amoxicilin-klavulanát – 35 záměn, ciprofloxacín – 36 záměn). Vycházíme z reálných lokálních cen léčiv v našem zdravotnickém zařízení.

Pro výpočet potenciálních úspor na úrovni nákladů na hospitalizaci jsme pracovali s průměrným zkrácením délky hospitalizace 1,53 dne dle Przybylski (3). Náklady na den hospitalizace představují v našem zdravotnickém zařízení 5 256 Kč na den (7). Potenciální benefit ze zkrácení hospitalizace jsme získali násobením délky zkrácení hospitalizace a nákladů na jeden den hospitalizace jednoho pacienta. Výsledek jsme následně násobili počtem pacientů, u kterých došlo ke zkrácení hospitalizace po záměně lékových forem ve studii Przybylski a kol. (cefuroxim – 67 pacientů, amoxicilin-klavulanát – 32 pacientů, ciprofloxacín – 26 pacientů) (3).

Výsledky

Záměna IV na PO vede v našem zdravotnickém zařízení ke snížení nákladů na terapii pouze v případě amoxicilin-klavulanátu a ciprofloxacínu,

v případě cefuroximu je ve zvoleném dávkování perorální léková forma finančně náročnější v porovnání s intravenózní.

Za předpokladu záměny intravenózních forem cefuroximu, amoxicilin-klavulanátu a ciprofloxacínu za perorální u celkem 145 pacientů bychom dosáhli celkové úspory nákladů na léky přibližně 12 000 Kč při zkrácení intravenózní terapie o 3 dny, resp. 16 000 při zkrácení o 4 dny. Po přepočtu na jednoho pacienta se jedná o 83 Kč, resp. 110 Kč. To znamená 1,59 %, resp. 2,12 % nákladů na jeden den hospitalizace. Tabulka 1 shrnuje výsledky studie Przybylski a kol. (3), které byly využity jako podklad pro naše výpočty, a výsledky naší analýzy.

Zkrácení pobytu v nemocnici o 1,53 dne v důsledku převedení 125 pacientů na perorální antibiotickou medikaci by v našich podmínkách znamenalo úsporu téměř 1 milionu korun, přepočteno na jednoho pacienta přibližně 8 000 Kč.

Diskuze

Záměny lékových forem léčiv jsou všeobecně považovány za zdroj úspor na úrovni nákladů na léky ve zdravotnických zařízeních. Naším cílem bylo ověřit dosažení ekonomického benefitu tímto postupem v podmínkách našeho zdravotnického zařízení. Provedli jsme analýzu založenou na dříve publikovaných datech a na současných nákladech na léky a den hospitalizace v konkrétním zdravotnickém zařízení (3). Přestože jsme si vědomi limitů této metodiky, jsme přesvědčeni, že pro potřeby zmapování efektivity záměn lékových forem povede zvolená metodika k dostatečně vypovídajícím výsledkům. Zdůrazňujeme použití lokálních cen léčiv a lokální ceny dne hospitalizace, v každém zdravotnickém zařízení budou benefity z IV na PO záměn vycházet rozdílně.



Ze studie Przybylski byly extrahovány výsledky pouze pro tři antibiotika běžně dostupná v České republice (cefuroxim, amoxicilin-klavulanát, ciprofloxacin) (3). V Americké studii byla farmaceutem navržená záměna lékařem respektována u 74 pacientů na IV cefuroximu, 35 pacientů na IV amoxicilin-klavulanátu a u 36 pacientů na IV ciprofloxacinu. Tato data jsme použili pro naše výpočty pro předpokládatelnou srovnatelnost populace pacientů jak na obou kontinentech, tak v různém časovém období.

Z výsledků studie Przybylski vyplývá, že v důsledku záměn lékových forem tří antibiotik a zkrácení hospitalizace došlo k odvrácení zbytných

nákladů ve výši USD 144 644, přepočteno na jednoho pacienta tedy USD 1 074, tj. téměř 175 % nákladů na den hospitalizace jednoho pacienta (3).

V Nemocnici Na Bulovce bychom při stejném počtu záměn a zkrácení délky hospitalizace dosáhli odvrácení zbytných nákladů ve výši přibližně 1 milionu korun, přepočteno na jednoho pacienta tedy 8 000 Kč, tj. 153 % nákladů na den hospitalizace jednoho pacienta. V zásadě jsme tedy dosáhli prakticky totožných výsledků. Na první pohled se může zdát záměna lékových forem jako potenciální zdroj úspor. Při bližším pohledu na výsledky je ale třeba poukázat na podíl léčiv na celkových úsporách.

Tab. 1. Shrnutí výsledků studie Przybylski a kol. (3) a výsledky naší analýzy

	léčivo	počet pacientů	rozdíl IV a PO terapie na den	délka terapie po záměně IV na PO	úspory na terapii celkem	
Przybylski	cefuroxim	74			USD 2 540,95	
	amoxicilin-klavulanát	35			USD 3 731,79	
	ciprofloxacin	36			USD 6 221,30	
						USD 12 494,04
ČR	cefuroxim	74	- 28,53 Kč	3 dny	- 6 333,66 Kč	
				4 dny	- 8 444,88 Kč	
	amoxicilin-klavulanát	35	33,96 Kč	3 dny	3 565,80 Kč	
				4 dny	4 754,40 Kč	
	ciprofloxacin	36	136,90 Kč	3 dny	14 780,88 Kč	
				4 dny	19 078,40 Kč	
					3 dny	12 013,02 Kč
					4 dny	16 017,36 Kč



Ve studii Przybylski bylo dosaženo jen na lécích benefitu USD 12 494, tj. USD 86 na jednoho pacienta, to představuje asi 14 % nákladů na den hospitalizace jednoho pacienta (3). Zatímco v našem zdravotnickém zařízení by lékové benefity pokrývaly pouze 1,58–2,10 % nákladů na den hospitalizace jednoho pacienta. Tedy přibližně osminásobně méně. Jinými slovy by kolem 98 % potenciálních úspor ze záměn lékových forem plynulo ze zkrácení délky pobytu v nemocnici, kde ale hraje roli dlouhý výčet dalších faktorů a záměna lékových forem nemusí vůbec vést ke zkrácení hospitalizace (2). Pro srovnání v americké studii je to pouze 90 %.

Z výše uvedeného vyplývá, že nelze jednoznačně aplikovat zahraniční postupy, přestože v zahraničí byla jejich efektivita ověřena a přestože na první pohled dosahujeme srovnatelných výsledků. Záměna lékových forem je navíc intervencí, která je podmíněna řadou faktorů souvisejících

se zhodnocením zdravotního stavu pacienta, což ale není kompetencí klinického farmaceuta, ale pouze lékaře, resp. klinického farmaceuta zařazeného do multidisciplinárního týmu. Proto by i v celkovém počtu intervencí provedených klinickými farmaceuty měla tato intervence stát v pozadí a nelze ji provádět paušálně pouze na základě doby terapie, či laboratorních výsledků.

Cílem tohoto článku je zamyslet se nad podstatou potenciálních benefitů z tzv. IV na PO záměn a nabídnout metodiku k jejich zhodnocení, protože logicky bude v různých zdravotnických zařízeních dosahováno rozdílných výsledků. Limity této analýzy spočívají v odhadu použitého dávkování antibiotik, použití lokálních cen léčiv a hospitalizace, stejně jako v odhadu délky terapie po záměně lékové formy. Větší výpovědní hodnotu poskytne prospektivní kontrolovaná studie, do které bude například možno zahrnout i větší počet léčiv.

LITERATURA

1. Ho BP, Lau TT, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre- and post-intervention study. *BMC Health Serv Res.* 2005; 5: 48.
2. Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, DelCampo V, Rodriguez I, Bardán B, Morano LE, Garcia JF. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci.* 2000; 22(2): 53–58.
3. Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG, Levine DP. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy.* 1997; 17(2): 271–276.
4. Shrayteh ZM, Rahal MK, Malaeb DN. Practice of switch from intravenous to oral antibiotics. *Springer Plus.* 2014; 3: 717.
5. Kuper KM. Text Book of Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacies. 4th ed. ASHP: 2008. Intravenous to oral therapy conversion; pp. 347–360.
6. Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(22): 2209–2215.
7. Zdravotnictví Hlavního města Prahy 2013. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2014. ISBN 978-80-7472-103-8.



Možnosti ovlivnění bolestivosti při podávání intramuskulárního benzathin penicilinu G

Kateřina Láďová^{1,2}, Petra Thomson², Milada Halačová¹, Petr Jiráček³

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Oddělení otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce, Praha

Podání intramuskulární injekce benzathin benzylpenicilinu (benzathin PNC G) je spojeno s bolestivostí či dyskomfortem, které mohou vést k non-adherenci v léčbě. Toto riziko může být výraznější u dětí a adolescentů a je tedy nezbytné bolest minimalizovat, zejména při nedostupnosti léčivých přípravků (LP) obsahujících vedle benzathin PNC G další složku zmírňující bolestivost. Předkládaný text popisuje na základě publikované literatury dva postupy, které mohou bolest snížit, a to i u pediatrické populace. Jednak smísení dvou dostupných monokomponentních LP obsahujících benzathin a prokain PNC G, a jednak použití roztoku lidokainu pro rekonstituci injekčního prášku benzathin PNC G. Doklady uvádějící oba postupy nenaznačují snížení bezpečnosti ani požadované sérové koncentrace PNC G. Na závěr je zmíněna i naše klinická zkušenost.

Klíčová slova: benzathin penicilin G, bolest, lidokain, prokain penicilin G.

Pain relief options during the intramuscular benzathine penicillin G administration

Administration of the intramuscular injection of benzathine benzylpenicillin (benzathine PNC G) is associated with pain or discomfort, which could lead to non-adherence to the therapy. This risk may be even greater in children and adolescents, therefore, it is desirable to minimize the pain, especially when medications containing benzathine PNC G alongside with other ingredients relieving pain are not registered and commercially



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Kateřina Láďová, Ph.D., ladovaka@faf.cuni.cz
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Akademika Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: *Pediatr. praxi.* 2016; 17(4): 220–223
Článek přijat redakcí: 26. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 23. 6. 2016



unavailable. This paper reviews evidence of published literature, describing two alternatives which could be also employed in paediatric practice to alleviate the pain. Firstly, the procedure of mixing two available medicinal products containing benzathine and procaine PNC G, secondly, the use of a lidocaine solution for reconstitution of benzathine PNC G powder for injection. Reported evidence suggests both options are safe and does not lead to decrease in PNC G serum concentrations. Finally, a case study is described demonstrating our clinical experience.

Key words: benzathine penicillin G, lidocaine, pain, procaine penicillin G.

Úvod

Benzathin benzylpenicilin (benzathin PNC G) patří mezi peniciliny s úzkým antibakteriálním spektrem a jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy buněčné stěny bakterií. Je podáván hlubokou intramuskulární (i. m.) injekcí, přičemž vytváří tkáňové depo, ze kterého se postupně uvolňuje a hydrolyzuje na PNC G. Maximálních plazmatických koncentrací je u dospělých, dětí i novorozenců dosaženo za 13–24 hodin a tyto koncentrace jsou nižší než například po podání ekvivalentních i. m. dávek draselné či sodné soli PNC G nebo prokain PNC G. Benzathin PNC G je v plazmě v závislosti na dávce detekovatelný až 4 týdny, v moči až 12 týdnů po podání. Obvyklá jednotlivá dávka pro dospělé je 900 mg, což odpovídá 720 mg PNC G, tj. 1 200 000 mezinárodních jednotek (IU). U dětí vážících méně než 30 kg je obvyklá jednotlivá dávka 450 mg, tj. 600 000 IU (1, 2, 3).

Spektrum účinku benzathin PNC G je stejné jako u sodné nebo draselné soli PNC G, ale vzhledem k produkovaným nízkým vrcholovým sérovým hladinám PNC G je jeho klinická účinnost omezena na infekce způsobené především *Streptococcus pyogenes* a *Treponema pallidum*. Hlavními indikacemi jsou prevence revmatické horečky nebo léčba syfilis.

Revmatická horečka (RH) se vyskytuje u malého procenta osob včetně dětských pacientů jako vážný důsledek neléčené tonzilofaryngitidy vyvolané zejména beta-hemolytickým streptokokem skupiny A.

Postihuje pojivové tkáně, srdce a mozek, přičemž příznaky postižení těchto tkání a orgánů se mohou vyskytnout buď ojedinele, nebo v různých kombinacích. Nejnebezpečnějším projevem RH je revmatické poškození srdečních chlopní, které může mít závažné důsledky. V průběhu uplynulých desetiletí se incidence RH ve vyspělých zemích významně snížila. Jedním z důvodů bylo prosazení zásad primární a sekundární antibiotické profylaxe s cílem zabránit vzniku reinfekce, která by mohla způsobit nebo aktivovat chorobu. Lékem volby pro primární a sekundární prevenci RH je penicilin, a to perorální fenoxymethylpenicilin (PNC V) nebo i. m. benzathin PNC G. V případě alergie na penicilin lze použít například klindamycin nebo makrolidy. U penicilinů byla prokázána účinnost a bezpečnost a výhoda je i v jejich úzkém spektru a ceně. Rezistence na peniciliny u tonzilofaryngitid vyvolaných *Streptococcus pyogenes* nebyla zaznamenána. Délka léčby pro většinu perorálních režimů je 10 dní. Zkrácení léčby může vést k recidivě onemocnění, což je jedním z důvodů, proč je vedle perorálního penicilinu používán v primární prevenci RH právě i. m. benzathin PNC G podávaný v jednorázové dávce. Intramuskulární forma benzathin PNC G je zpravidla vhodná u pacientů vystavených výraznému riziku vzniku RH. Jedná se nejen o pacienty, u kterých není pravděpodobné, že by dokončili desetidenní perorální léčbu, ale také o osoby, které mají



v rodinné anamnéze výskyt RH, trpí revmatickým onemocněním srdce nebo jsou ovlivňovány jinými faktory životního prostředí (žijí v přelidněném prostředí, mají nízký socio-ekonomický status apod.) (4, 5).

Sekundární profylaxe RH pomocí dlouhodobého kontinuálního podávání antibiotik je volena u rekurentních epizod RH, kdy opakované záchvaty mohou zhoršit závažnost stávajícího onemocnění nebo vyvolat nové projevy. Lékem volby v této indikaci je u většiny pacientů i. m. benzathin PNC G podávaný každé 4 týdny. U rizikových populací může být vhodnější zkrátit interval podání na 3 týdny, neboť sérová hladina PNC G může před čtvrtým týdnem klesnout pod ochrannou úroveň. Při alergii na penicilin lze jako sekundární profylaxi použít makrolidová antibiotika (4, 5, 6).

Nežádoucí účinek – bolestivost a dyskomfort při aplikaci intramuskulární injekce

Bez ohledu na indikaci je aplikace i. m. injekce benzathin PNC G spojena s významnou bolestivostí či dyskomfortem. To může vést k odmítnutí další léčby, zejména ze strany dětí a adolescentů, a proto je nezbytné toto riziko minimalizovat. Na evropském trhu jsou dostupné různé léčivé přípravky (LP) s obsahem benzathin PNC G, které mohou navíc obsahovat další složku zmírňující bolestivost při aplikaci. Při nedostupnosti těchto LP však nastává otázka, zda-li je možné bolestivost řešit i jiným způsobem, neboť non-adherence k léčbě pro bolest při podání injekce může být významným problémem zejména v dlouhodobém kontextu (např. u sekundární prevence RH) a může vyústit až v strach z lékařské péče a ve fobii z injekcí. V následujícím textu jsou na základě dostupné publikované literatury i zkušeností z klinické praxe popsány dva postupy, které mohou minimalizovat bolest po podání i. m. injekce

benzathin PNC G. V obou případech je nutné předem upozornit, že se jedná o postup, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) a jedná se o tzv. „off-label“ použití LP podle zákona o léčivech (7).

Snížení bolestivosti přidáním prokain PNC G k benzathin PNC G

První postup, jak snížit bolestivost při i. m. podání benzathin PNC G, představuje kombinace benzathin a prokain PNC G. Jako fixní se tato kombinace nachází například v LP Pendepon Compositum® (1 200 000 IU benzathin PNC G a 300 000 IU prokain PNC G), Bicillin G-R® (600 000 IU benzathin a 600 000 IU prokain PNC G) nebo Bicillin G-R® 900/300 (900 000 IU benzathin a 300 000 IU prokain PNC G) (1). Tyto LP však nejsou v České republice registrované, ani v současné době dostupné v rámci mimořádného dovozu neregistrovaných LP. Praxe některých pracovišť ukazuje, že směs dvou na trhu dostupných monokomponentních LP, tj. benzathin PNC G a prokain PNC G, připravená těsně před podáním, by mohla představovat alternativu pro snížení bolestivosti při aplikaci. Z těchto důvodů byla provedena rešerše literatury s cílem najít publikované důkazy o možnosti takového postupu.

První významnější zmínka je uvedena v dokumentu Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 1999 pojednávajícím o léčivech používaných k terapii streptokokové faryngitidy a prevenci RH. V primární i sekundární prevenci RH je zde podání i. m. benzathin PNC G zmíněno jako nejúčinnější terapeutická alternativa a pro snížení dyskomfortu během podání injekce lze použít směs s prokain PNC G. Dávky je třeba vždy vztahovat na komponentu benzathin PNC G (6). Další report WHO z roku 2009 (8) zmiňující stejnou informaci pak odkazuje na originální práci Bass J. z roku 1996 (9). Tato studie byla provedena u 400 dětí se streptokokovou faryngitidou rozdělených do 4 skupin. První a druhé skupině byla podána kombinace obou



solí v podobě přípravku Bicillin C-R® (900 000 IU plus 300 000 IU; 600 000 IU plus 600 000 IU) a dalším dvěma skupinám byl podán samotný benzathin PNC G v síle 600 000 IU nebo 1 200 000 IU. S přídavkem prokain PNC G k benzathin PNC G zde bylo zjištěno statisticky signifikantní snížení bolestivosti o 5 až 10%, kdy účinnost byla totožná jako při podání samotného benzathin PNC G (9).

Monokomponentní (Bicillin LA® tj. benzathin PNC G) i kombinovaný (Bicillin C-R®) LP byly použity také v experimentální dvojité zaslepené studii se zkříženým designem z roku 2000 zahrnující 50 dospělých pacientů ve věku 21 let a více (10). Na vizuální analogové škále pacienti hodnotili bolest ihned, 1 hodinu a 12 hodin po podání i. m. injekce jednoho z LP. Za týden se podání opakovalo, přičemž pacienti obdrželi druhý LP. Bolestivost byla statisticky významně snížena ihned a hodinu po podání injekce s kombinovaným přípravkem oproti samotnému benzathin PNC G. V čase 12 hodin po podání injekce se bolestivost významně nelišila, což lze přičíst krátkému působení prokain PNC G (T_{\max} = cca 2 hod. (11)), a potvrzuje také jeho roli jako lokálního anestetika v LP s benzathin PNC G (10).

Zmínku o tomto postupu lze nalézt v databázi UpToDate, ve které je s cílem zmírnit dyskomfort po aplikaci i. m. injekce odkazováno taktéž na kombinaci dvou solí PNC G v podobě přípravku Bicillin C-R® (12).

Snížení bolestivosti přidáním lokálního anestetika lidokainu k benzathin PNC G

V publikované literatuře byly identifikovány primární práce, doporučené postupy i monografie popisující snížení bolestivosti po i. m. injekci benzathin PNC G přidáním roztoku lokálního anestetika, lidokainu. Množství a koncentrace použitého anestetika se v těchto pracích pohybuje mezi 1

až 3 ml 1% nebo 2% roztoku lidokainu. Dostupné faktografické databáze, do kterých bylo nahlíženo z důvodu zjištění případných inkompatibilit, však možné použití roztoku lidokainu pro rekonstituci prášku benzathin PNC G pro i. m. podání nezmiňují (13, 14, 15, 16). Určitou výjimkou může být databáze Martindale, která uvádí možnost ředění PNC G pro subkonjunktivální injekci 2% lidokainem (1). Pro další informace se lze tedy odkázat pouze na nalezené primární práce, které popisují jednak dobrou toleranci benzathin PNC G s lidokainem a jednak dosažení cílových sérových koncentrací antibiotika. Z hlediska potenciální toxicity lidokainu jako rozpouštědla pro benzathin PNC G se může vyskytnout anafylaktická reakce po amidovém anestetiku, která je však méně častá než u esterových lokálních anestetik, jako např. prokain (17). Doporučené dávky lidokainu pro lokální injekční použití jsou 4,5 mg/kg/dávku (max. 300 mg) (18).

První primární prací je izraelská randomizovaná kontrolovaná dvojité zaslepená studie z roku 1998. Zde byly porovnávány bolestivost a farmakokinetický profil benzathin PNC G v dávce 1 200 000 IU ředěného 1% lidokainem u 18 dětí starších 9 let v rámci profylaxe RH (19). Studie navázala na klinicky ověřenou praxi, kde je lidokain s úspěchem používán pro ředění antibiotika ceftriaxonu pro i. m. podání (20, 21). Zkřížený design studie zajistil, že jedné skupině bylo první měsíc podáno 1 200 000 IU benzathin PNC G rozpuštěného ve 3,2 ml vody na injekci a druhý měsíc stejné množství benzathin PNC G rozpuštěného v 3,2 ml 1% roztoku hydrochloridu lidokainu. Druhá skupina obdržela stejné intervence, nicméně v opačném pořadí. Bolest byla měřena na vizuální analogové škále několikrát během 24 hodin od podání i. m. injekce a byly provedeny odběry krve a moči pro detekci hladiny penicilinu. Autoři došli k závěru, že benzathin PNC G s obsahem lidokainu statisticky významně přispěl k menší bolestivosti v místě vpichu



ihned po aplikaci ($p = 0,0002$), aniž by byla významně změněna koncentrace antibiotika v séru či moči. Hodnocení bolesti v následujících hodinách po aplikaci se již oproti vodnému roztoku depotního penicilinu nelišilo (19).

Podobné závěry shrnuje i další studie provedená v roce 2012, kde byla použita totožná metodika u 100 dětských pacientů starších 10 let užívajících i. m. benzathin PNC G v sekundární prevenci RH. I zde byla bolestivost po přidání lidokainu významně nižší ihned po aplikaci ($p < 0,0001$), v dalších hodinách se však již výrazně nelišila (22).

Jiná koncentrace lokálního anestetika byla použita v novozélandské dotazníkové studii z roku 2014 (23). V této studii bylo pomocí cílených otázek zaměřených na bolest a strach z injekce dotazováno 118 pacientů starších 5 let léčených i. m. benzathin PNC G podávaným jednou měsíčně v sekundární prevenci RH. Hodnocení proběhlo před a po podání směsného roztoku 0,25 ml 2% roztoku lidokain hydrochloridu a benzathin PNC G, který byl připraven přímo před podáním. Někteří pacienti navíc dostali vibrační chladicí zařízení, tzv. systém Buzzy (Atlanta, USA), ke snížení bolesti v místě vpichu. Průměrné skóre bolesti ihned po aplikaci injekce s lidokainem pokleslo z 5,4 bodů (z 10 možných) na 2,4. Efekt pak klesal s dobou od podání injekce, rozdíl oproti bolestivosti po benzathin PNC G bez anestetika byl však vždy statisticky signifikantní. Větší profit v přidání anestetika udávali adolescenti a dospělé osoby (pokles průměrně o 2,8 bodů), než děti ve věku ≤ 13 let (pokles průměrně o 1,6 bodu), což si autoři vysvětlovali nižší kognitivní zralostí ocenit analgetický efekt lidokainu. Tito pacienti více kladně hodnotili, pokud zároveň dostali systém Buzzy (pokles o 3,7 bodů). Po podání penicilinu s anestetikem bylo zaznamenáno i statisticky významné snížení strachu z injekce. Ve studii nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky (3 pacienti zaznamenali lokální reakce

v místě vpichu či nauzeu a zvracení po aplikaci), anafylaxe či relaps RH. Při dalších aplikacích benzathin PNC G si 71 % pacientů žádalo nějakou analgetickou intervenci a více než polovina pacientů (66 %) preferovala přidání lidokainu (23).

Postup z poslední uvedené studie byl standardizován v novozélandských doporučených postupech pro léčbu streptokokové faryngitidy Australské a novozélandské kardiologické společnosti. Tabulka 1 uvádí překlad postupu ředění. Tyto doporučené postupy navíc zmiňují i bezpečnost této kombinace u těhotných nebo kojících žen (24, 25).

Možné ředění benzathin PNC G roztokem lidokainu zmiňují i dvě monografie z let 1993 a 2010. Starší publikace věnovaná primární prevenci RH uvádí pro zmírnění bolesti možnost použití 1–2 ml 1% roztoku lidokainu, přičemž zmiňuje i druhý, výše uvedený postup – přidání malého množství prokain PNC G (26, 27).

Stejně jako u prvního postupu je třeba pro úplnost problematiky zmínit existenci LP obsahujících lidokain jako pomocnou látku (např. Tardocillin® 1200, Pendysin® 1,2 Mio I.E.), v České republice však opět neregistrovaných. Přípravek Tardocillin® obsahuje 35 mg lidokainu, kdy maximální dávka anestetika je uvedena 5 mg/kg a u dětí mladších 4 let je nutné daný LP podávat s opatrností (1, 28).

Závěr

Sdělení poukázalo na základě publikované literatury na možnosti směřující ke snížení bolestivosti a dyskomfortu při aplikaci i. m. injekce benzathin PNC G. Představeny byly dva postupy, které mají hned několik evidencí včetně dokladů, že jsou bezpečné a není narušena sérová koncentrace penicilinu. Potenciální inkompatibility nebyly popsány v žádném zdroji.



Přidání prokain PNC G je zmíněno v dokumentech WHO a existuje mnoho LP s danou kombinací, případně i dlouhodobé zkušenosti v klinické praxi. Dohledány byly dvě experimentální studie z roku 1996 a 2000; první byla provedena na relativně velké populaci dětských pacientů, druhá pouze na 50 osobách dospělého věku. Obě studie pro své analýzy použily již existující LP v různých silách a v obou případech byla statisticky signifikantně snížena bolestivost, především ihned a v prvních hodinách od aplikace injekce.

Ředění benzathin PNC G lokálním anestetikem lidokainem představují 3 studie z let 1998, 2012 a 2014 a taktéž existují LP s obsahem lidokainu jako pomocné látky. První dvě studie s téměř shodnou experimentální metodikou byly provedeny u dětských a dospělých pacientů (min. 9 let) s přídatkem 3,2 ml 1% roztoku lidokainu. Hlavním závěrem bylo snížení bolestivosti zejména ihned po podání injekce. Nejnovější dostupná studie dotazníkového charakteru použila ředění s 0,25 ml 2% lidokainu a analyzovala je u pacientů ve věku 5 let a více. Pacienti udávali, že po použití anestetika vnímají menší bolest a dokonce bylo popsáno i snížení strachu z injekce po této intervenci.

Na základě uvedeného lze konstatovat, že oba postupy jsou možným řešením bolestivosti vpichu depotního PNC G i v dětské populaci. Studie zahrnovaly dětské pacienty, kteří byli starší, než je uváděno v SPC registrovaných LP (např. u LP s lidokainem je podání omezeno na věk >4 roky, resp. v nižším věku by měl být podán s opatrností). Oba výše

Tab. 1. Ředění benzathin benzylpenicilinu 2% lidokainem (přeloženo z 24 a 25)

Připravit injekci těsně před podáním pacientovi.

1. Požadované množství naředěného penicilinu odtáhnout do 3 ml stříkačky.
2. Jehlou odtáhnout 0,25 ml 2% lidokainu do 1ml stříkačky.
3. Přidat lidokain z 1ml stříkačky do stříkačky s benzathin benzylpenicilinem.
4. Jemně promíchat převrácením stříkačky.
5. Zajistit, aby ve stříkačce nebyl žádný vzduch.
6. Připojit ke stříkačce intramuskulární jehlu a aplikovat do svalu.*

*Podat přísně intramuskulárně; při náhodné intravaskulární aplikaci riziko kardiopulmonální zástavy a smrti.

popsané postupy jsou „off-label“, tj. při podání nese ošetřující lékař plnou zodpovědnost a pacient či jeho zákonný zástupce nebo opatrovník musí s léčbou souhlasit.

Na úplný závěr zmiňujeme i naši zkušenost, kdy jsme na oddělení otorinolaryngologie u tří pediatrických pacientů ve věku 6, 9 a 11 let po opakovaných streptokokových tonzilofaryngitidách aplikovali s klinickým úspěchem a bez jakýchkoli komplikací postup uvedený v tabulce 1, tj. kombinaci depotního penicilinu s lidokainem.

Poděkování: Téma bylo zpracováno ve spolupráci s Lékovým informačním centrem Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

LITERATURA

1. Brayfield A (ed.). Martindale: The complete drug reference. 38th edition. London: Pharmaceutical Press 2014: 4596 p.
2. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, et al. Konsensus používání antibiotik I: Penicilinová antibiotika [on line]. Společnost infekčního lékařství. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z [www: http://infekce.cz/Standardy/ATBkonsens1DP.pdf](http://infekce.cz/Standardy/ATBkonsens1DP.pdf).

3. Penicillin G Benzathine. [on line] AHFS - Drug Information May 2016 via MedicinesComplete. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z [www: http://www.medicinescomplete.com/](http://www.medicinescomplete.com/)
4. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. *Circulation* 2009; 119(11): 1541–1551.



5. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10): e86–102.
6. Drugs used in the treatment of streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever [on line]. Geneva: World Health Organisation, c1999. [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2252e/s2252e.pdf>.
7. Zákon MZ ČR č. 378/2007 Sb., o léčivech [on line]. c2016 [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: <https://portal.gov.cz/app/zakony/zakonPar.jsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>
8. Bell R. Review of the efficacy and safety of procaine benzylpenicillin in neonates. 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [on line]. Geneva: World Health Organisation, c2009. [cit. 2016-01-25]. Dostupný z www: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/Procainebenzylpenicillin.pdf.
9. Bass JW. A review of the rationale and advantages of various mixtures of benzathine penicillin G. *Pediatrics*. 1996; 97(6 Pt 2): 960–963.
10. Bycroft TC, O'Connor T, Hoff C, et al. When choosing injectable penicillin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, there is a less painful choice. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16(6): 398–400.
11. SPC Prokain Penicilin G 1,5 Biotika, revize textu 9/2013. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
12. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis [on line]. UpToDate, Inc, c2016. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-tonsillopharyngitis>.
13. SPC Retarpen 2,4 Mega IU, revize textu 5/2013. [on line]. SÚKL. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
14. Lexi-Comp: Internet database. Lexi-Comp Inc, 1978–2016. Updated periodically.
15. Trissel LA. Handbook of Injectabel Drugs. 15th Ed. Bethesda: ASHP. 2009. 1681 p.
16. Micromedex® Healthcare Series: Internet database. Greenwood Village, Colo: Truven Health Analytics Inc, c2016. Updated periodically.
17. Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother* 1996; 30(7–8): 851–857.
18. Lidocaine (systemic) [on line]. UpToDate, Inc, c2016. [cit. 2016-05-05]. Dostupný z www: http://www.uptodate.com/contents/lidocaine-systemic-drug-information?source=search_result&search=lidocaine&selectedTitle=1%7E145.
19. Amir J, Ginat S, Cohen YH, et al. Lidocaine as a diluent for administration of benzathine penicillin G. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(10): 890–893.
20. Patel IH, Weinfeld RE, Konikoff J, et al. Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone in humans after single-dose intramuscular administration in water and lidocaine diluents. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(6): 957–962.
21. Schichor A, Bernstein B, Weinerman H, et al. Lidocaine as a diluent for ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea. Does it reduce the pain of the injection? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(1): 72–75.
22. Morsy M, Mohamed MA, Abosedira MM. Lidocaine as a dilutant for benzathine penicillin G reduces injection pain in patients with rheumatic fever: a prospective, randomized, double-blinded crossover study. *Australian J Basic Appl Sci* 2012; 6: 236–240.
23. Russell K, Nicholson R, Naidu R. Reducing the pain of intramuscular benzathine penicillin injections in the rheumatic fever population of Counties Manukau District Health Board. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(2): 112–117.
24. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Diagnosis, Management and Secondary Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease [on line]. The Cardiac Society of Australia and New Zealand and Heart Foundation of New Zealand, c2014. [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: http://www.heartfoundation.org.nz/uploads/HF2227A_Rheumatic_Fever_Guideline_v3.pdf.
25. New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever. Group A Streptococcal Sore Throat Management Guideline [on line]. The Cardiac Society of Australia and New Zealand and Heart Foundation of New Zealand, c2014 [cit. 2016-03-20]. Dostupný z www: http://www.heartfoundation.org.nz/uploads/sore_throat_guideline_14_10_06_FINAL-revised.pdf.
26. Wighley RD. The Primary Prevention of Rheumatic diseases. Camforth: Pantheon Publishing Group 1993: 370 p.
27. Pattman R, Sankar N, Handy P, et al. Oxford Handbook of Genitourinary Medicine, HIV, and Sexual Health. New York: Oxford University Press 2010: 656 p.
28. Rote Liste 2015. Frankfurt/Main: Herausgeber und Verlag 2015, 55. Aufgabe: 1984 s.



Nová nomenklatura psychofarmak

Libor Ustohal

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno
CEITEC MU, Brno

Článek představuje návrh nové nomenklatury psychofarmak prezentovaný vůdčími osobnostmi mezinárodních neuropsychofarmakologických společností. Cílem této nomenklatury, označované jako nomenklatura založená na neurovědách (Neuroscience-based Nomenclature, NbN), je klasifikovat psychotropní látky dle jejich farmakologického profilu. Vyvinuta byla, aby umožnila racionálnější výběr medikace dle jejího mechanismu působení. Poslední verze této nomenklatury se zaměřuje na farmakologické domény a módy/mechanismy působení. Vedle nich obsahuje ještě čtyři přídatné dimenze: schválené indikace, účinnost a nežádoucí účinky, praktické poznámky a neurobiologii.

Klíčová slova: psychofarmaka, nomenklatura, neurovědy.

A new nomenclature for psychotropic agents (Neuroscience-based Nomenclature)

The article presents a proposal for a new psychopharmacological nomenclature introduced by leading persons of international neuropsychopharmacological societies. The aim of this nomenclature, marked as Neuroscience-based Nomenclature (NbN), is to classify psychotropic agents by their pharmacological profile. It was developed to provide more rational choice of medication by its mechanism of action. The last version of this nomenclature is focused on pharmacological domains and modes/mechanisms of action. NbN also includes four additional dimensions: approved indication, efficacy and side effects, practical notes and neurobiology.

Key words: psychotropic drugs, nomenclature, neuroscience.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D., Ustohal.Libor@fnbrno.cz
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

Převzato z: Psychiatr. praxi 2016; 17(3): 98–102
Článek přijat redakcí: 20. 4. 2016
Článek přijat k publikaci: 17. 5. 2016



Úvod

Mezi významnými představiteli mezinárodních neuropsychofarmakologických společností začal postupem času sílit názor, že současná nomenklatura psychofarmak, založená především na indikacích, přestává být ve světle nových poznatků neurověd vyhovující. Dle nich neodráží současnou úroveň poznatků, nepomáhá klinickým lékařům vybrat správné psychofarmakon pro daného, konkrétního pacienta a v neposlední řadě mate pacienty, když zvolené léčivo neodpovídá jejich diagnóze (např. mají užívat atypické antipsychotikum při diagnóze depresivní poruchy) (1).

Proto v prosinci 2008 vznikla iniciativa představitelů čtyř neuropsychofarmakologických společností pod vedením Josepha Zohara – Mezinárodní neuropsychofarmakologické společnosti (CINP) zastoupené Hansem-Jürgenem Möllem a Stephenem M. Stahlem, Evropské neuropsychofarmakologické společnosti (ECNP) zastoupené Guyem Goodwinem a Davidem Nuttem, Americkou neuropsychofarmakologickou společností (ACNP) zastoupenou Pierrem Blierem a Davidem Kupferem, Asijskou neuropsychofarmakologickou společností (AsCNP) zastoupenou Shigeto Yamawakim a později i Hiroyuki Uchidou. K ní se přidala Mezinárodní unie základní a klinické farmakologie (IUPHAR) vedená Michaelem Speddingem. Cílem této iniciativy bylo přijít s novou nomenklaturou (1).

První návrh – pětiosá nomenklatura

Členové zmíněné iniciativy provedli průzkum a na jeho základě v roce 2014 publikovali návrh nové pětiosé nomenklatury. Při jejím vytváření si vzali příklad z nomenklatury antihypertenziv, která odráží hlavní mechanismus účinku jednotlivých farmak (např. diuretika – redukují výdej sodíku a vody, čímž ovlivňují krevní tlak; inhibitory angiotenzin konvertujícího

enzymu – redukují produkci angiotenzinu, čímž facilitují relaxaci a dilataci cév, a tím snižují krevní tlak; blokátory receptoru pro angiotenzin II – blokují efekt angiotenzinu, peptidového hormonu stimulujícího arteriální konstrikci atd.) (1).

Osa I nové nomenklatury měla představovat třídu (class) dle primárního farmakologického cíle a relevantní mechanismus účinku, osa II tzv. rodinu (family) dle primárního neurotransmiteru/neurotransmiterů a relevantní mechanismus (jeho/jejich ovlivnění), osa III neurobiologickou aktivitu (v neurotransmiterových systémech, v neuronálních okruzích, na fyziologické funkce, a to vždy na zvířecích a humánních modelech), osa IV účinnost a hlavní nežádoucí účinky a konečně osa V indikace. Příkladem této pětiosé nomenklatury, uvedeným v článku, byl agomelatin (viz tabulka 1). Podle tohoto vzoru pak autoři vypracovali seznam 109 psychofarmak, která seřadili abecedně (od akamprosátu po zuklopenthixol). Seznam pak zveřejnili na webových stránkách ECNP (<http://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>) (2).

Revidovaný návrh – čtyřosá nomenklatura

Na kongresu CINP v červnu 2014 konaném v kanadském Vancouveru byl představen revidovaný návrh – nová nomenklatura se stala čtyřosou.

Osa I zahrnovala třídu a relevantní mechanismus, osa II schválené indikace, osa III účinnost a hlavní nežádoucí účinky a osa IV neurobiologický popis. Zdůrazněno bylo, že nejdůležitější je osa I. Tato verze byla rozpracována v publikaci Neuroscience based Nomenclature (NbN čili nomenklatura založená na neurovědách), kterou poprvé zveřejnil Joseph Zohar se svými spolupracovníky v říjnu 2014 na kongresu ECNP v Berlíně (3). Základem zůstal čtyřosý systém; v publikaci je obsaženo celkem 108

**Tab. 1.** Zařazení agomelatinu v pětiosé verzi nové nomenklatury (upraveno dle 1 a 2)

Osa 1 Třída: melatoninová serotoninová Relevantní mechanismus: antagonist a agonista receptorů		
Osa 2 Rodina: agonista melatoninových receptorů typu 1 a 2, antagonist serotoninových receptorů 5-HT1A		
Osa 3: Neurobiologická aktivita		
Účinek na neurotransmitterové systémy	V animálních studiích zvyšuje extracelulární dopamin (DA) a noreadrenalin (NE) u potkanů v prefrontálním kortexu a hipokampu; nemá účinek na DA v ncl. accumbens	V humánních studiích neznámá
Neuronální okruhy	Modifikuje funkci ncl. suprachiasmaticus; zvyšuje DA aktivitu v mezolimbických a mezokortikálních okruzích	Ovlivňuje prefrontální kortex, hipokampus, amygdalu (fMRI)
Fyziologické funkce	Zvyšuje DA transmissi do 5-HT neuronů raphe dorsalis; zvyšuje serotoninové pálení (firing) a 5-HT1A transmissi v hipokampu; působí zvrát poklesu neurogeneze způsobené prenatálním stresem; resynchronizuje cirkadiánní rytmy; zvyšuje neuroplasticitu	Působí předsunutí fáze cirkadiánních rytmů; nemění spánkovou architekturu, zvláště nepůsobí zvýšení pomalovlnného spánku, jak by se očekávalo u 5-HT2 antagonistů
Osa 4: Účinnost a hlavní nežádoucí účinky ■ úzkostné symptomy; vzácné případy přechodného zvýšení hepatických enzymů; malý vliv na sexuální funkce		
Osa 5: Schválené indikace ■ depresivní porucha		
Poznámka výboru: Vzácné případy selhání jater. Předpokládá se existence synergie mezi melatonergním agonizmem a 5-HT2C antagonizmem. Regulační orgán zkoumá užití u generalizované úzkostné poruchy.		

psychofarmak řazených abecedně a uvádí deset tříd a deset mechanismů účinku. Autoři zdůrazňují, že cílem je zahrnout do nomenklatury poznatky současných neurověd a jejím rámcem je veškerá medicína s indikací léčby poruch centrálního nervového systému a snaha pomoci klinikům přijít na to, co by měl být další racionální „neuropsychofarmakologický krok“ (3).

Osa I má reflektovat současné poznatky ohledně cílových neurotransmitterů/molekul/modifikovaných systémů + módů/mechanismů

účinku. Osa II je založena na doporučeních hlavních regulačních orgánů (především americké Food and Drug Administration – FDA a evropské European Medicines Agency – EMA). Osa III společně s „poznámkami výboru“ sumarizuje „kolektivní klinickou moudrost“ výboru. Osa IV je odvozena z empirických dat. Autoři dále zdůrazňují, že se jedná o pokračující proces, takže budou postupně prováděny opravy na základě ohlasů odborné veřejnosti, „moudrosti kliniků“, nových hlášení a nálezů (3).



Nejvýznamnější osa I zahrnuje zmíněných deset tříd:

- 1) acetylcholinová;
- 2) dopaminová;
- 3) GABA;
- 4) glutamátová;
- 5) histaminová;
- 6) lithiová
- 7) melatoninová;
- 8) noradrenalinová;
- 9) opioidová;
- 10) serotoninová

a deset mechanismů účinku:

- 1) interakce na aktivních místech enzymů;
- 2) inhibitory enzymů;
- 3) blokátory iontových kanálů;
- 4) multimodální;
- 5) pozitivní allosterické modulátory;
- 6) agonisté receptorů;
- 7) antagonisté receptorů;
- 8) parciální agonisté receptorů;
- 9) inhibitory zpětného vychytávání (reuptake inhibitors);
- 10) dosud k určení (neznámé) (3).

Jednotlivé třídy zahrnují tato psychofarmaka:

- 1) acetylcholinová – donepezil, galantamin, rivastigmin a vareniklin;
- 2) dopaminová – D amfetamin, D, L amfetamin, aripiprazol, asenapin, bupropion, chlorpromazin, klozapin, lisdexamfetamin, lurasidon, metylfenidát, modafinil, olanzapin, paliperidon, perospiron, quetiapin, risperidon, sertin-

dol, thioridazin, ziprasidon, zotepin, amisulprid, flupenthixol, flufenazin, haloperidol, iloperidon, loxapin, perfenazin, pimozid, pipotiazin, sulpirid, trifluoperazin a zuklopenthixol;

- 3) GABA – alprazolam, chlordiazepoxid, klonazepam, klorazepát, diazepam, estazolam, eszopiklon, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, oxazepam, quazepam, sodium oxybát (GHB), temazepam, zaleplon, zolpidem a zopiklon;
- 4) glutamátová – akamprosát, karbamazepin, oxkarbazepin, gabapentin, lamotrigin, memantin, pregabalin, tianeptin a valproát;
- 5) histaminová – hydroxyzin;
- 6) lithiová – lithium;
- 7) melatoninová – agomelatin, melatonin a ramelteon;
- 8) noradrenalinová – atomoxetin, klonidin, guanfacin, maprotilin, mianserin, milnacipran, mirtazapin, amoxapin, desipramin, doxepin, lofepramin, nortriptylin, protriptylin, reboxetin a selegilin;
- 9) opioidová – nalmefen a naltrexon;
- 10) serotoninová – amitriptylin, buspiron, klomipramin, desvenlafaxin, dosulepin, duloxetin, imipramin, isokarboxazid, moklobemid, nefazodon, tranlycypromin, trazodon, trimipramin, venlafaxin, vilazodon, vortioxetin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, fenelzin a sertralín (3).

Příklad psychofarmaka (konkrétně agomelatinu) ve čtyřosé nomenklatuře je uveden v tabulce 2.

Současný návrh

Ani tento druhý návrh však nezůstal beze změn. K posledním úpravám (alespoň těm, které byly zatím publikovány v tisku) došlo v loňském roce,

**Tab. 2.** Zařazení agomelatinu ve čtyřosé verzi nové nomenklatury (upraveno dle 3)

Osa 1 Třída: melatoninová multifunkční		
Relevantní mechanismus: agonista melatoninových receptorů, antagonist serotoninových receptorů		
Osa 2 Indikace: depresivní porucha		
Osa 3 Účinnost: zlepšení symptomů deprese a úzkosti Nežádoucí účinky: vzácné případy přechodného zvýšení jaterních enzymů; malý efekt na sexuální funkci Poznámky výboru: může preferenčně zmírňovat anhedonii. Je metabolizován CYP1A2.		
Osa 4 Neurobiologický popis		
Účinek na neurotransmiterové systémy	V animálních studiích zvyšuje extracelulární dopamin (DA) a noradrenalin (NE) u potkanů v prefrontálním kortexu a hipokampu; nemá účinek na DA v ncl. accumbens	V humánních studiích –
Fyziologické funkce	Zvyšuje dopaminovou transmissi do raphe dorsalis; zvyšuje serotoninové pálení (firing) a 5-HT1A transmissi v hipokampu; působí zvrát poklesu neurogeneze způsobené prenatálním stresem, resynchronizuje cirkadiánní rytmy; zvyšuje neuroplasticitu, zvyšuje BDNF, Arc, FGF-2; působí modulaci clock genu	Působí předsunutí fáze cirkadiánních rytmů; nemění spánkovou architekturu, zvláště nepůsobí zvýšení pomalovlnného spánku, jak by se očekávalo u 5-HT2 antagonistů
Neuronální okruhy	Modifikuje funkci ncl. suprachiasmaticus; zvyšuje DA aktivitu v mezolimbických a mezokortikálních okruzích	Ovlivňuje prefrontální kortex, hipokampus, amygdalu (fMRI)

arc – activity-regulated cytoskeleton-associated protein, BDNF – brain derived neurotrophic factor, FGF – fibroblast growth factor

zveřejněny byly v článku Zohara a kolektivu (4). V úvodu autoři shrnuli požadavky na nomenklaturu. Ta by dle nich měla: 1) být založena na současných vědeckých poznatcích; 2) pomoci klinickým lékařům učinit informované rozhodnutí ohledně následného „farmakologického kroku“ (tj. výběru dalšího psychofarmaka pro konkrétního pacienta s konkrétními potížemi); 3) poskytnout systém, který není v konfliktu s užíváním medikace, a 4) být záštitou a umožnit zařazení nových látek (4).

Současný návrh nomenklatury je zaměřen na farmakologické domény a módy akce/mechanizmy působení. Zahnuje 108 látek reprezentujících

dle autorů podstatnou část psychotropních látek užívaných ve světě. Farmakologické domény mají reflektovat současnou znalost a porozumění neurotransmiterům/molekulám/systémům, které jsou ovlivňovány. Aktuálně jich je rozlišováno jedenáct, devět je stejných jako v předchozí verzi (viz výše), lithiová se změnila na lithiová mimetika a přibyla nová doména iontových kanálů. Autoři dále konstatují, že některé látky působí na více systémů. V takovém případě mají být uváděny všechny domény, a to hierarchicky podle významu. Kromě farmakologických domén nomenklatura obsahuje rozdělení podle módů/mechanismů působení.



Těch bylo identifikováno deset, avšak poněkud se liší od předchozí verze nomenklatury.

Jsou to:

- 1) agonisté receptorů;
- 2) parciální agonisté receptorů;
- 3) antagonisté receptorů;
- 4) inhibitory zpětného vychytávání (reuptake inhibitors);
- 5) inhibitory zpětného vychytávání a uvolňovače (releaser);
- 6) inhibitory zpětného vychytávání a antagonisté receptorů;
- 7) inhibitory enzymů;
- 8) blokátory iontových kanálů;
- 9) pozitivní allosterické modulátory (PAM);
- 10) modulátory enzymů (4).

Vedle těchto dvou základních dimenzí uvádí poslední verze nomenklatury čtyři dimenze přídatné:

- 1) schválené indikace (založené na doporučeních hlavních regulačních orgánů jako FDA, EMA a podobně)
- 2) účinnost a nežádoucí účinky (cílí k upozornění na situace, ve kterých jsou důkazy podporující použití daných látek i k dalším než schváleným indikacím, např. na základě dobře podložených expertních doporučení; mezi nežádoucími účinky jsou uváděny ty časté nebo život ohrožující)
- 3) praktické poznámky (sumarizují klinickou znalost „filtrovanou sítí“ expertního týmu nové nomenklatury)
- 4) neurobiologie (derivována z empirických dat a rozdělena do preklinické a klinické sekce se zdůrazněním té klinické) (4).

Příklad zařazení jednoho psychofarmaka (pro srovnání opět agomelatinu) je v tabulce 3.

Projekt nové nomenklatury však není ukončen a stále se mění, tyto změny jsou však prozatím implementovány jen do aplikace pro mobilní telefony a tablety, v jiné formě nejsou dosud dostupné. Aplikaci si lze stáhnout přes webové stránky ECNP (<http://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>).

Výhody a slabiny nové nomenklatury

Autoři nomenklatury (její poslední verze) považují za největší výhody splnění toho, co si kladli na počátku za cíl, a to konkrétně, že:

- 1) uplatňuje současný pokrok neurovědy;
- 2) pomáhá klinikům učinit kvalifikované rozhodnutí o preskripci konkrétního léku;
- 3) představuje systém, který svým názvoslovím osvětluje výběr konkrétní látky, a tak posiluje spolehlivost informací pro pacienty (a tím posiluje jejich adherenci);
- 4) umožňuje přidat do schématu nové typy farmakologických domén a/nebo nové módy/mechanizmy působení (4).

S tím lze souhlasit. Nová nomenklatura však má i svá slabá místa. Zatím nebyla schválena Světovou zdravotnickou organizací, což je podmínka, aby mohla být skutečně oficiálně používána. Nevýhodou je rovněž to, že existuje několik jejích verzí, které nejsou číslovány, a není tedy zřejmé, která je vlastně ta poslední platná. Navíc poslední verze není přístupná (zatím) jinak než ve formě aplikace pro mobilní telefony a tablety, což určitě nelze považovat za ideální.

Problematický je rovněž převodník mezi „původní nomenklaturou“ a touto nomenklaturou (viz tabulka č. 4); velmi sporné je např. zařazení antipsychotik, která jsou zde označena jako „léky na psychózu“ (drugs

**Tab. 3.** Zařazení agomelatinu v současné verzi nové nomenklatury (upraveno dle 4)

Farmakologická doména: melatoninová		
Mód/mechanismus působení: multimodální, agonista receptorů (MEL1, MEL2), antagonist receptorů (5-HT2)		
Indikace: depresivní porucha		
Účinnost: zlepšení symptomů deprese a úzkosti Nežádoucí účinky: vzácné případy přechodného zvýšení jaterních enzymů; malý efekt na sexuální funkce		
Praktické poznámky: může preferenčně zmírňovat anhedonii. Je metabolizován CYP1A2		
Neurobiologie		
Účinek na neurotransmiterové systémy Fyziologické funkce	V animálních studiích zvyšuje extracelulární dopamin (DA) a noradrenalin (NE) u potkanů v prefrontálním kortexu a hipokampu; nemá účinek na DA v ncl. accumbens Zvyšuje dopaminovou transmissi do raphe dorsalis; zvyšuje serotoninové pálení (firing) a 5-HT1A transmissi v hipokampu; působí zvrát poklesu neurogeneze způsobené prenatálním stresem, resynchronizuje cirkadiánní rytmy; zvyšuje neuroplasticitu, zvyšuje BDNF, Arc, FGF-2; působí modulaci clock genu	V humánních studiích – Působí předsunutí fáze cirkadiánních rytmů; nemění spánkovou architekturu, zvláště nepůsobí zvýšení pomalovlnného spánku, jak by se očekávalo u 5-HT2 antagonistů
Neuronální okruhy	Modifikuje funkci ncl. suprachiasmaticus; zvyšuje DA aktivitu v mezolimbických a mezokortikálních okruzích	Ovlivňuje prefrontální kortex, hipokampus, amygdalu (fMRI)

arc – activity-regulated cytoskeleton-associated protein, BDNF – brain derived neurotrophic factor, FGF – fibroblast growth factor, MEL – melatonin (melatoninový receptor)

for psychosis), což ovšem je jen pracovní název pro tento převodník. Problematictější ale je, že např. olanzapin je zařazen jako dopaminový a serotoninový antagonist vedle iloperidonu, loxapinu, lurasidonu, perospironu, sertindolu, ziprasidonu a zotepinu; klozapin pak jako dopaminový, serotoninový a noradrenalinový antagonist vedle asenapinu, risperidonu a paliperidonu. Při tom je dlouhodobě známé, že klozapinu je příbuznější spíše olanzapin než risperidon nebo paliperidon, ať už se jedná o chemickou strukturu, účinnost či spektrum nežádoucích účinků.

Dle prof. Švestky, který se jako zástupce České republiky novou nomenklaturou zabývá, patří k jejím pozitivům to, že umožňuje racionálnější výběr psychofarmaka dle mechanismu účinku, umožňuje racionálnější sestavení kombinací a augmentací bez podávání léků se stejným mechanismem účinku, a tudíž i racionálnější léčbu rezistentních pacientů. Rovněž se podařilo, alespoň částečně, snížit rozpor mezi názvem skupiny psychofarmak a diagnózou pacienta. Zatím však zůstávají i negativa, respektive nesplněné cíle. Stále zůstává jeden souhrn údajů o (léčivém) přípravku (SPC) pro různé


Tab. 4. Převodník mezi „původní nomenklaturou“ a novou nomenklaturou založenou na neurovědách (NbN) (upraveno dle 4)

Původní nomenklatura	NbN		Léky
založená na indikacích	(založená na farmakologii)		
	Farmakologie (farm. doména)	Mód/mechanismus působení MM (multimodální; tj. více než jeden mód/mechanismus)	
Antidepresiva	Léky na depresi		
(TCA)	noradrenalinový	inhibitor zpětného vychytávání (NET)	desipramin
	noradrenalinový, serotoninový	inhibitor zpětného vychytávání (NET a SERT)	protriptylin, lofepramin, amoxapin, nortriptylin
	serotoninový, noradrenalinový	inhibitor zpětného vychytávání (SERT a NET)	imipramin, dosulepin
	serotoninový	inhibitor zpětného vychytávání (SERT)	klomipramin
	serotoninový, noradrenalinový	MM; inhibitor zpětného vychytávání (SERT a NET), antagonist 5-HT ₂ receptorů	amitriptylin
	noradrenalinový, serotoninový	MM; inhibitor zpětného vychytávání (NET a SERT), antagonist 5-HT ₂ receptorů	doxepin
	serotoninový, dopaminový	antagonista receptorů (5-HT ₂ a D ₂)	trimipramin
(MAOI)	serotoninový, noradrenalinový, dopaminový	inhibitor enzymů (MAO-A a MAO-B) reverzibilní inhibitor enzymů (MAO-A) MM; inhibitor enzymů (MAO-A a MAO-B), uvolňovač (releaser) (DAT, NET)	isokarboxazid, fenelzin moklobemid tranylcypromin
	dopaminový, noradrenalinový, serotoninový	inhibitor enzymů (MAO-B a MAO-A)	selegilin
(SSRI)	serotoninový	inhibitor zpětného vychytávání (SERT)	citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin
(SNRI)	serotoninový, noradrenalinový	inhibitor zpětného vychytávání (SERT a NET)	venlafaxin, duloxetin
	noradrenalinový, serotoninový	inhibitor zpětného vychytávání (NET a SERT)	milnacipran



Stimulancia	dopaminový a noradrenalinový	inhibitor zpětného vychytávání a uvolňovač	amfetamin (D) a (D, L), lisdexamfetamin, metylfenidát (D) a (D, L)
Antipsychotika	Léky na psychózu		
Typická (I. generace)	dopaminový	antagonista receptorů (D2)	flupenthixol, flufenazin, haloperidol, perfenazin, pimozid, pipotiazin, sulpirid, trifluoperazin, zuklopenthixol
	dopaminový, serotoninový	antagonista receptorů (D2 a 5-HT2)	chlorpromazin, thioridazin
Atypická (II. generace)	dopaminový	antagonista receptorů (D2)	amisulprid
	dopaminový, serotoninový	antagonista receptorů (D2, 5-HT2)	iloperidon, loxapin, lurasidon, olanzapin, perospiron, sertindol, ziprasidon, zotepin
	dopaminový, serotoninový	parciální agonista receptorů (D2, 5-HT1A)	aripiprazol
	dopaminový, serotoninový, noradrenalinový	antagonista receptorů (D2, 5-HT2, NE alfa-2) MM; antagonista receptorů (D2, 5-HT2) a inhibitor zpětného vychytávání (NET) (metabolit)	asenapin, klozapin, risperidon, paliperidon, quetiapin
Anxiolytika	Léky na úzkost		
	GABA	pozitivní allosterický modulátor (GABA-A receptor, benzodiazepinové místo)	alprazolam, chlordiazepoxid, klonazepam, klorazepát, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam
	serotoninový	parciální agonista receptorů (5-HT1A)	buspiron
	glutamátový	blokátor napětově řízených kalciových kanálů	gabapentin, pregabalin
	histaminový	antagonista receptorů (H1)	hydroxyzin
Hypnotika	Léky na nespavost		
(BZD)	GABA	pozitivní allosterický modulátor (GABA-A receptor, benzodiazepinové místo)	estazolam, eszopiklon, flunitrazepam, lormetazepam, midazolam, quazepam, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem, zopiklon
	melatoninový	agonista receptorů (M1, M2)	melatonin, ramelteon



Stabilizátory nálady (thymostabilizéry)	Léky k prevenci relapsu		
	glutamátový	blokátor napětově řízených sodíkových a kalciových kanálů	karbamazepin, oxkarbazepin
	glutamátový	blokátor napětově řízených sodíkových kanálů	lamotrigin
	glutamátový	dosud k určení enzymové interakce	valproát lithium

5-HT_{1A}, 2 – serotoninové receptory, DAT – dopaminový transportér, GABA – kyselina gamaaminomáselná, H₁ – histaminové receptory, M_{1,2} – melatoninové receptory, MAO – monoaminoxidáza, MM – multimodální, NET – noradrenalinový transportér, SERT – serotoninový transportér
Pozn. převodník obsahuje jen starší léky, novější zde nejsou obsaženy

indikace, dosud chybí neurobiologie řady léků, není přihlédnuto k dostupnosti a různým indikacím léků v různých regionech, jsou zahrnuty i léky, jejichž registrace skončila, naopak některé léky, které jsou používány u nás, nejsou zařazeny (např. tiaprid, melperon); není provázanost psychofarmak s jejich použitím v somatické medicíně při stejném mechanismu účinku. Nebyla také dosud svolána schůzka se zástupci regionů a neproběhla již zmíněná jednání se Světovou zdravotnickou organizací (osobní sdělení).

Závěr

Nová nomenklatura psychofarmak založená na poznatcích neurověd je jistě chvályhodný počín, který zaslouží ocenění, je však dosud

otázkou, zda se podaří odstranit některé jeho stále přetrvávající (nebo nově vznikající) slabiny. Důležitá je také komunikace jeho autorů se zástupci odborné veřejnosti v regionech, ale i se zástupci dalších odvětví medicíny a představiteli Světové zdravotnické organizace. Jenom tak se může tato nomenklatura skutečně prosadit a nezůstat jen omezeně užívaným, pomocným nástrojem při výběru konkrétního psychofarmaka pro konkrétního pacienta.

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

LITERATURA

1. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, Moller HJ, Yamawaki S, Spedding M, Stahl SM. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005–1014.
2. The original proposed list of 109 compounds [on-line]. [citováno 18. 4. 2016]. Dostupný na <http://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>.
3. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, Uchida H, Spedding M, Good-

- win G, Nutt D. Neuroscience based nomenclature. Cambridge: Cambridge University Press 2014: 254.
4. Zohar J, Stahl S, Moller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, Uchida H, Spedding M, Goodwin G, Nutt D. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 2318–2325.



Potravinové alergie z pohledu alergologa

Eliška Kopelentová^{1, 2}, Eva Vernerová²

¹Ambulance alergologie a klinické imunologie, ON Kolín

²Ústav imunologie 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice UK a FN Motol, Praha

Potravinové alergie (PA) jsou imunologicky podmíněné nežádoucí reakce na potraviny. Mohou být zprostředkované IgE protilátkami (IgE mediované, časné) a/nebo buněčnými mechanismy (non IgE, oddálené). Potravinové intolerance jsou zodpovědné za více nežádoucích reakcí na potraviny než potravinové alergie a jsou neimunologické povahy (enzymatické, farmakologické nebo idiopatické). Dospělí pacienti získají PA většinou nejprve senzibilizací k inhalačním alergenům a následně zkříženou reaktivitou mezi proteiny z inhalačních zdrojů a potravinami. Potravinové alergie asociované s pyly jsou nejčastější příčinou PA u dospělých a dospívajících. Nejdůležitějšími potravinovými alergeny této věkové skupiny jsou ořechy, ovoce a zelenina. Projevy PA jsou rozmanité od lehkých (orální alergický syndrom) až po závažné, život ohrožující (anafylaxe). Zvláštní jednotkou je potravinová anafylaxe indukovaná námahou. Eozinofilní ezofagitida je nedávno popsána forma neinfekčního zánětlivého postižení jícnu, které je úzce spjata s potravinovou alergií.

Klíčová slova: potravinová alergie, potravinová intolerance, zkřížená reaktivita, orální alergický syndrom, anafylaxe, eozinofilní ezofagitida.

Allergologist's point of view on food allergies

Food allergies are adverse food reactions, in which immunologic mechanisms have been demonstrated. Food allergies are usually characterized as IgE mediated (immediate) and/or non IgE mediated (delayed, cell – mediated). Food intolerances are responsible for most adverse food reactions and are categorized as enzymatic, pharmacologic or idiopathic food intolerances. Adult patients mainly acquire food allergy via primary sensitization to inhalant allergens on the basis of cross reactivity between proteins in inhalant sources and in food. Pollen-food syndrom is the most frequent cause of food allergies in adults. Nuts, fruits and vegetables are some of the most important elicitors of food



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eliška Kopelentová
eliska.kopelentova@nemocnicekolin.cz, eliska.kopelentova@fnmotol.cz
Ambulance alergologie a klinické imunologie, Žižkova 146, 280 00 Kolín

Převzato z: Med. praxi 2016; 13(5): 242–247

Článek přijat redakcí: 29. 7. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2016



allergy in this age group. Allergy symptoms are varied from mild (oral allergy syndrom) to severe, life threatening (anaphylaxis). Food-dependent exercise induced anaphylaxis is a special form of anaphylaxis. Eosinophilic esophagitis is recently recognised form of panesofagitis that is closely associated with food allergy.

Key words: food allergy, food intolerance, cross reactivity, oral allergy syndrome, anaphylaxis, eosinophilic esophagitis.

Definice potravinové alergie

Potravinové alergie (PA) jsou nežádoucí, netoxické, imunologicky podmíněné reakce na potravinu (1). PA souvisí s individuální vnímavostí jedince a podle imunopatologie se rozdělují na zprostředkované IgE a nezprostředkované IgE. Potravinové alergie zprostředkované IgE odpovídají časně přecitlivělosti (imunopatologické reakci I. typu). Imunopatologické reakce oddáleného typu (IV. typu) jsou zprostředkovány buněčnými mechanizmy a označovány jako non IgE (2). Oba mechanizmy se mohou kombinovat, příkladem je atopická dermatitida nebo eozinofilní gastrointestinální onemocnění. Podrobnější rozdělení PA je uvedeno v tabulce 1.

Prevalence potravinové alergie a intolerance

Prevalence potravinové alergie se v Evropě a USA zvyšuje a bývá označována jako druhá vlna epidemie alergie. První vlna proběhla v průmyslově vyspělých zemích v posledních 50 letech a znamenala zvýšení prevalence respiračních alergických onemocnění, alergické rýmy a astmatu (3). Přes nesporný nárůst výskytu PA je její význam v populaci obvykle přeceňován. Až 30% dotazovaných se domnívá, že trpí potravinovou alergií (4). Ve skutečnosti se odhad prevalence PA pohybuje v Evropě a USA od 3 do 6%. U dětí do 5 let věku je prevalence vyšší a odhaduje se na 6 až 8% (5). PA je často zaměňována za jinou nežádoucí reakci na potraviny, zejména za potravinovou intoleranci.

Zatímco potravinová alergie je imunologicky podmíněná nežádoucí reakce na potravinu, potravinová intolerance je neimunologické povahy (enzymatická, farmakologická nebo idiopatická). Nejčastěji se jedná o intoleranci sacharidů (především laktózy), která postihuje 20–30% evropské populace (5).

Diagnostika potravinové alergie

Diagnostika PA se opírá o důkladně provedenou anamnézu. Zjišťujeme, jaká potravina vyvolala reakci, za jak dlouho po expozici potravinou se rozvinuly příznaky a jakého byly charakteru. Důležité je, zda reakce nastala po konzumaci potraviny, kontaktu s ní, nebo po inhalaci výparů z potraviny. Opakovala se stejná reakce vícekrát, jaké množství potraviny vyvolalo reakci? Rozvinuly se příznaky po syrové, nebo tepelně upravené potravine? Zajímají nás i další onemocnění včetně atopických a také alergická rodinná anamnéza. Příznaky provázející PA jsou shrnuty v tabulce 2 (4).

Za většinu potravinových alergií je zodpovědných **8 potravin: kravské mléko, vejce, pšenice, sója, arašídy, ořechy, ryby, korýši a měkkýši**. Českým specifíkem je alergie na mák, ale můžeme se setkat také s alergií na jiná semena, například sezam nebo hořčici, ovoce, zeleninu. Vzácnější je alergie na savčí nebo drůbeží maso.

Úlohou alergologa je identifikovat spouštěcí potravinu, případně potraviny a odlišit skutečnou alergii od pouhé senzibilizace, vyloučit potravinovou


Tab. 1. Rozdělení PA podle imunopatologie (upraveno podle Sicherera a Sampsona (11))

Onemocnění	Klinické příznaky	Typický věk	Prognóza
IgE MEDIOVANÉ	Nástup < 2 hodiny		
PA asociovaná s pyly orální alergický syndrom (OAS) (Pollen food allergy syndrome)	svědění a mírný edém lokalizovaný v dutině ústní	nástup v návaznosti na projevy pylové alergie (dospělí > děti)	projevy perzistují, proměnlivý charakter podle sezóny
Urtikárie/angioedém	po konzumaci nebo přímém kontaktu	děti > dospělí	závisí na věku a potravině
Rinokonjunktivitida/astma	většinou jako součást anafylaxe, může být i samostatně po inhalaci potravinových výparů	děti > dospělí (s výjimkou profesních onemocnění)	závisí na věku a potravině
Gastrointestinální příznaky	nauzea/zvracení, bolest břicha, průjem do 2 hodin po jídle	v každém věku	závisí na věku a potravině
Anafylaxe	rychle se zhoršující systémová reakce	v každém věku	závisí na věku a potravině
Potravinová anafylaxe navozená námahou (Food-dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA)	potravina vyvolá anafylaxi pouze v případě, že následuje fyzická námaha (obvykle sport)	nástup v adolescenci a dospělosti	předpokládá se perzistence
SMÍŠENÉ IgE a NON IgE MEDIOVANÉ			
Syndrom atopického ekzému/ dermatitidy	30–40 % kojenců a batolat se středně těžkým a těžkým ekzémem má potravinovou alergii	kojenci > děti > dospělí	obvykle závisí na věku a vyvolávající potravině
Eozinofilní gastrointestinální onemocnění	symptomy závisí na místě postižení GIT a na stupni eozinofilního zánětu eozinofilní ezofagitida/gastroenteritida/kolitida	v každém věku	obvykle perzistuje
NON IgE MEDIOVANÉ	Nástup > 2 hodiny		
Alergická proktitida/proktokolitida	hlen a krev ve stolici	kojenci	obvykle vyhasíná
Enterokolitický syndrom navozený potravinovým proteinem (Food protein-induced enterocolitis syndrome)	chronická expozice k potravině: zvracení, průjem, neprospívání, apatie reexpozice po předchozí eliminaci: zvracení, průjem, hypotenze za 1–3 hodiny po expozici	kojenci a batolata	obvykle vyhasíná

**Tab. 2.** Symptomy provázející alergické reakce na potraviny

Kožní	svědění, erytém, urtikárie/angioedém
Oční	svědění, slzení, konjunktivální injekce, periorbitální edém
Respirační HCD (horní cesty dýchací)	svědění, nosní kongesce, rýma, kýchání, chrapot, laryngeální otok
Respirační DCD (dolní cesty dýchací)	kašel, pískoty, dušnost, svírání/bolest na hrudi
Gastrointestinální	svědění v dutině ústní, angioedém rtů, jazyka, patra, svědění až svírání hrdla, kolikovitě bolesti břicha, nauzea, zvracení, průjem, pocit váznoucího sousta
Kardiovaskulární	tachykardie, hypotenze, závratě, ztráta vědomí, mdloba
Ostatní	kovová chuť v ústech, kontrakce dělohy, pocit blížící se katastrofy

intoleranci. Atopie je osobní nebo rodinná dispozice stát se přecitlivělým (alergickým) a vytvářet IgE protilátky v odpovědi na běžnou expozici alergenům (6). Tato tvorba IgE protilátek proti konkrétním alergenům se označuje jako senzibilizace. Pokud jsou přítomny klinické projevy onemocnění, jedná se již o alergii. Nejpřesnější odlišení senzibilizace a skutečné alergie je v současnosti možné pouze s využitím eliminačně expozičních testů. Významná část dětských i dospělých alergiků je senzibilizována k vaječnému bílku, ale vejce ve stravě běžně toleruje. K vyloučení vejce ze stravy dochází zbytečně. Jedná se především o nemocné s atopickým ekzémem. V nedávno publikované práci českých autorů bylo v souboru 288 pacientů s atopickým ekzémem 20% senzibilizováno k vaječnému bílku, skutečná alergie ověřená eliminačně expozičním testem byla však zjištěna pouze v 5% případů (7).

V diagnostice PA jsou využívány kožní testy, laboratorní vyšetření a eliminačně expoziční testy.

Kožní prick testy (SPT – skin prick tests) používáme k odlišení IgE mediovaných reakcí. K testování používáme nativní potraviny v syrové nebo vařené podobě nebo standardizované potravinové extrakty.

Atopické epikutánní testy (APT – atopy patch tests) mají význam v případě, že předpokládáme non IgE mediovanou reakci. Provádíme je zejména u pacientů s atopickou dermatitidou, ale mohou být užitečné i u nemocných s eozinofilní ezofagitidou (EoE) nebo u dětí s enterokolitickým syndromem navozeným potravinovým proteinem (FPIES).

Stanovení hladiny specifického IgE k potravinám je důležitou součástí diagnostiky PA. Interpretace výsledku tohoto vyšetření je závislá na věku a výběru populace. Velmi obecně lze říci, že čím vyšší je hladina specifického IgE, tím vyšší je pravděpodobnost skutečné alergie. V posledních letech je využívána také **molekulární alergenová diagnostika** (CRD – component resolved diagnosis) stanovující přítomnost jednotlivých složek alergenů – např. BetV1 a BetV2 (alergeny břízy), LTP (lipid transfer protein), široce zastoupený alergen v řadě vyšších rostlin omega 5 gliadin – rizikový alergen pšenice a mnoho dalších.

Stanovení diagnózy PA na základě pouhé positivity specifického IgE k potravinovému alergenů či positivity kožních testů je chybou. Stanovení

**Tab. 3.** Příklady možné zkřížené reaktivity u pacientů senzibilizovaných k inhalačním alergenům

Inhalační alergeny	Potravina
Pyly břízy	jablko, hruška, třešeň, broskev, nektarinka, meruňka, švestka, kiwi, lískový ořech, mandle, vlašský ořech, celer, mrkev, arašíd, sója, syrové brambory
Pyly pelyňku	celer, mrkev, petržel, koření (koriandr, paprika, pepř, kmín, anýz), slunečnicová semínka, med, meloun, liči, mango, broskev, pistácie, kešu ořechy, hroznové víno, rajské jablko, paprika, okurka, brokolice, květák, zelí, fenykl, cibule, česnek, hořčice
Pyly ambrózie	meloun, banán, cuketa, okurka
Pyly platanu	lískový ořech, arašíd, broskev, jablko, meloun, kiwi, kukuřice, cizrna, hlávkový salát, zelené fazolky
Latex	avokádo, banán, kiwi, jedlý kaštan, papája, fík, mučenka, ananas, meloun, broskev, jablko, mrkev, celer, rajské jablko, brambory, paprika, cuketa
Roztoči	korýši, měkkýši
Kočičí epitel	vepřové maso (syndrom kočka vepř)
Ptačí peří	vejce (syndrom pták vejce)

specifického IgG k jednotlivým potravinám nemá pro diagnostiku PA žádný přínos, přestože je laboratořemi nabízeno.

Rozdíly v projevech potravinové alergie u dětí a dospělých

Problematika potravinové alergie se liší u dětí a dospělých. U malých dětí, kojenců a batolat nacházíme zpravidla alergii na bílkoviny kravského mléka (BKM) a vejce. K senzibilizaci u nich dochází přímo cestou gastrointestinálního traktu, často již během kojení. Obvykle je PA malých dětí přechodného charakteru a ještě v předškolním věku ve většině případů vyhasíná. U starších dětí je průběh alergie těžší a projevy PA přetrvávají do dospělosti: týká se to zejména alergie na luštěniny, ořechy, ryby a korýše. U dospělých nacházíme nejčastěji PA jiného charakteru, které souvisí s primární senzibilizací k inhalačním alergenům, zejména pylům.

Potravinová alergie asociovaná s pyly (PFA, Pollen food allergy)

Nejdůležitějšími potravinami způsobujícími alergii v dospělé evropské populaci je **ovoce** (prevalence 0,1–4 %, nejčastěji broskev > jablko > kiwi), **zelenina** (prevalence 1,4 %, nejčastěji mrkev > celer) a **ořechy** (prevalence 4 %, nejvíce zastoupené jsou lískové ořechy). Nejprve dochází k senzibilizaci k inhalačním alergenům, následně prostřednictvím zkřížené reaktivity mezi proteiny z inhalačních zdrojů (nejčastěji pyly, ale i roztoči, peří, kočičí epitel) a potravinami dojde i k rozvoji potravinové alergie, podrobně je uvedeno v tabulce 3 (5).

Projevy bývají obvykle mírné, lokalizované pouze do dutiny ústní a označují se jako **orální alergický syndrom**. Tato alergická reakce zprostředkovaná IgE nastupuje zpravidla během několika minut po konzumaci potravy. Projevuje se svěděním a otokem rtů, jazyka, patra a faryngu, může být přítomno svědění uší a pocit sevření hrdla, někdy je provázeno mírnou



rýmou. Obvykle tato reakce spontánně odezní do 1 hodiny. Nejčastěji dochází v našich podmínkách k této reakci po potravinách zkříženě reagujících s břízou, a to v syrovém stavu. Dobře tepelně upravené ovoce nebo zelenina (20 minut var) nevede k alergické reakci. V těchto případech je přítomna senzibilizace k termolabilním alergenům břízy: Bet V1 (PR 10 protein) a/nebo vedlejšímu alergenům břízy Bet V2 (profilin). Systémová reakce v tomto případě nebývá obvyklá, ale může se vyskytnout v přítomnosti kofaktorů (stres, infekce, fyzická zátěž, některé léky, zejména nesteroidní antiflogistika), které zhoršují průběh alergické reakce. Větší pohotovost k systémové reakci až anafylaxi mají senzibilizovaní k LTP, který je alergenem odolným vůči teplu a trávení a způsobuje alergické reakce na ovoce nebo zeleninu (broskev, jablko, hroznové víno, pomeranč, rajske jablko, hlávkový salát, zelí), nejen na syrové, ale i tepelně upravené potraviny. K projevům orálního alergického syndromu patří také kontaktní urtikárie na sliznici dutiny ústní, která je pozorována častěji po arašídech, vejci nebo krevetách.

Anafylaxe

Anafylaxe je závažná, potenciálně život ohrožující systémová reakce charakterizovaná rozvojem respiračních a/nebo kardiovaskulárních příznaků (4). Pravá anafylaxe je zprostředkována IgE mechanizmy a může navazovat na projevy orálního alergického syndromu. Smrtelná potravinová anafylaxe je spíše vzácnější, ale její riziko stoupá s výskytem následujících rizikových faktorů (8).

Rizikové faktory pro rozvoj anafylaxe, zvláště život ohrožující:

- alergie na arašídy nebo ořechy
- asthma bronchiale, zejména pokud není pod dostatečnou kontrolou

- jiné atopické onemocnění (atopická dermatitida, alergická rýma)
- systémová mastocytóza nebo jiné onemocnění s aktivací mastocytů
- kardiovaskulární onemocnění
- chronické plicní onemocnění
- anatomická abnormalita dýchacích cest (hemangiom, tracheomalacie)
- medikace: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta blokátory, alfa blokátory

Podle dat získaných v letech 1990 až 2005 tvořila fatální anafylaxe na arašídy a ořechy 62 % všech potravinou indukovaných smrtelných anafylaxi, kravské mléko bylo příčinou v 17 %, vejce bylo zodpovědné za 7 % případů (9). U dětí jsou potraviny nejčastější příčinou anafylaxe a mohou být způsobeny všemi osmi dříve uvedenými potravinami. Příčinou potravinové anafylaxe dospělých jsou nejčastěji arašídy, ořechy, ryby mořské i sladkovodní, korýši (krevety, garnáti, humři, langusty, krabi a raci) a měkkýši (ústřice, slávky, škeble, chobotnice, sépie). Byly popsány také vzácnější případy opožděné anafylaxe po pokrmech s fermentovanou sójou nebo opožděná anafylaktická reakce na maso savců v souvislosti s přísátím klíštěte (10).

FDEIA (Food-dependent exercise induced anaphylaxis)

Potravinová anafylaxe navozená fyzickou námahou (cvičením) se objevuje častěji u adolescentů a mladých dospělých. Symptomy se objevují obvykle za 60 minut až 3 hodiny po konzumaci rizikové potraviny, v rozmezí 10 až 15 minut od začátku cvičení. Před rozvojem anafylaxe se může objevit pruritus dlaní, parestezie, kýchání, kašel, dušnost, nával horka, a/nebo bolest břicha. Typickým vyvolavatelem FDEIA je pšenice a korýši/měkkýši. Méně častou příčinou jsou arašídy, ořechy, vejce, kravské



mléko, celer a rajské jablko, případně další potraviny podle regionálních zvyklostí (v našich podmínkách mák). Většina těchto pacientů má pozitivní SPT nebo specifický IgE. Pacient by měl problematickou potravinu vyloučit nejméně 4 hodiny před plánovanou zátěží (4).

Eozinofilní ezofagitida (EoE)

Eozinofilní ezofagitida je chronické neinfekční zánětlivé onemocnění jícnu s významnou účastí eozinofilů (při histologickém vyšetření více než 15 eozinofilů v zorném poli). EoE je úzce spjata s atopickým onemocněním, a především potravinovou alergií. Klinické příznaky vycházejí z ezofageální dysfunkce a zahrnují regurgitaci, zvracení, dysfagii, pocit váznu u sousta až uvíznutí (impakci) sousta s bolestmi na hrudi. U pacientů s EoE nedochází k dobré odpovědi na léčbu inhibitory protonové pumpy. K diagnostice EoE je nezbytné gastroenterologické vyšetření včetně flexibilní endoskopie jícnu a histologického vyšetření. Léčba EoE zahrnuje dietní opatření (eliminace 6 základních potravin: kravské mléko, vejce, pšenice, sója, ořechy a arašidy, ryby, koryši a měkkýši), farmakologickou léčbu, případně dilataci jícnu. Z farmakoterapie jsou nejdůležitější kortikosteroidy (KS) podávané systémově nebo lokálně, používá se „polykání“ dávkovaných aerosolů původně určených k inhalační léčbě. Léčba je empirická, zatím nejsou k dispozici standardizované léčebné protokoly. Využití biologické léčby (monoklonálních protilátek proti interleukinu 5 – mepolizumab, reslizumab) je nyní ve fázi klinických studií (4, 5).

Diferenciální diagnostika potravinové alergie

Řada nežádoucích reakcí na potraviny může být pro podobnost příznaků zaměněna za potravinovou alergii. Jedná se o potravinové intolerance: metabolické (např. laktózovou intoleranci), farmakologic-

ké (histaminovou intoleranci, scombroid syndrom – soubor příznaků vyvolaný působením biogenních aminů požitých v potravě, nejčastěji ryb), nebo idiopatické. Dobře definovaným onemocněním autoimunitní povahy je celiakie. Další možnosti jsou otravy jídlem infekční či toxické, nežádoucí reakce na potraviny neurologického původu (Freyův syndrom – neurogení reflex, zrudnutí v obličeji v oblasti inervace trojklaného nervu po kořeněném jídle) nebo psychogenního původu (averze, panická ataka). Závažnější mohou být onemocnění postihující primárně gastrointestinální trakt (idiopatické střevní záněty, jaterní nebo pankreatická onemocnění, tumory).

Léčba PA

Současné možnosti léčby PA nejsou optimální. Jedinou terapeutickou možností zůstává eliminace příčinného potravinového alergenu z jídelníčku pacienta a léčba akutní alergické reakce, případně anafylaxe. K podpůrné léčbě PA slouží kromoglykát (Nalcrom). Předmětem výzkumu je hledání nových způsobů imunoterapie (orální, epikutánní nebo subkutánní cestou), které by vedly k opětovnému navození tolerance vyloučené potraviny.

Léčba akutní alergické reakce a anafylaxe je nezbytnou dovedností lékařů první linie. Lehké a středně závažné alergické reakce (urtikárie, angioedém a pruritus) by měly být léčeny antihistaminiky co nejdříve od začátku příznaků. Antihistaminika jsou využívána především pro svůj účinek na H₁ receptory. Žádné antihistaminikum nemůžeme v této indikaci doporučit přednostně. Podání antihistaminik 1. generace (bisulepin, promethazin) má výhodu v možnosti parenterální aplikace, nevýhodou je sedativní účinek, který by mohl zamaskovat rozvíjející se anafylaxi. Novější antihistaminika (cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin, fexofenadin,



bilastin, rupatadin) mají malý sedativní efekt a minimum nežádoucích účinků. K dlouhodobé léčbě PA nejsou antihistaminika vhodná, na prvním místě zůstávají stále dietní opatření.

Léčba anafylaxe

Lékem první volby u anafylaxe je **adrenalin**, jehož včasné podání může být život zachraňující. Aplikuje se **intramuskulárně** obvykle do zevní strany stehna, a to co nejdříve od rozpoznání klinických známek anafylaxe. Dávka pro děti je 0,01 mg/kg do maximální dávky 0,3 mg (adrenalinový autoinjektor 0,15 mg u dětí od 7,5 do 25 kg). Pro děti nad 25 kg a dospělé je dávka 0,3 mg, u pacientů s nadváhou a obezitou lze uvažovat o užití autoinjektoru 0,5 mg. Podání můžeme opakovat každých 5 až 15 minut (odpověď obvykle nastupuje po 1 nebo 2 dávkách adrenalinu). Podpůrnou léčbou, která nenahrazuje podání adrenalinu, jsou inhalační beta-mimetika s rychlým nástupem účinku (u dětí obvykle 4 vdechy, u dospělých 8 vdechů), antihistaminika a kortikosteroidy k prevenci pozdní fáze anafylaktické reakce. Glukagon se podává při současné léčbě betablokátory k léčbě refrakterní hypotenze a bradykardie

LITERATURA

1. Rich R, Fleischer TA, Shearer WT, et al. Clinical Immunology. Elsevier Canada 2014.
2. Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, Špíšek R. Základy imunologie. Praha: Triton 2013: 217 s.
3. Prescott S, Allen KJ. Food Allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. Ped Allergy Immunol 2011; 22: 155–160.
4. Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieth S, Wood RA. Food allergy: Molecular basis and clinical practice. Basilej: Karger 2014; 4(51): 99, 196, 197, 199–205 s.
5. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. Mladá fronta 2016; 16: 155.
6. Johansson SGO, et al. Revised Nomenclature for Allergy for Global Use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, J. Allergy Clin. Immunology 2004: 113.

u dospělých v dávce 1–5 mg intravenózně, u dětí je dávka 20–30 µg/kg do maximální dávky 1 mg.

Závěr

Úlohou lékaře první linie je rozpoznat pacienty s PA, zejména pokud jsou v riziku rozvoje anafylaxe a zajistit jim dostatečnou edukaci a následné specializované vyšetření. Tam, kde již anafylaxe proběhla, je nezbytné pacienta vybavit pohotovostní záchrannou léčbou, tedy adrenalinovým autoinjektorem a vysvětlit jeho použití. Alergolog vyšetří specifické molekuly a patogenetické mechanismy účastnící se v rozvoji onemocnění, navrhne léčebný plán, dietní a režimová opatření a upozorní na rizika možné skryté alergie. Potravinová alergie je sice významným a narůstajícím zdravotním problémem, mohou se však za ní skrývat onemocnění, která nemají nic společného s imunopatologickým procesem skutečné alergie. Doporučujeme proto úzkou spolupráci se specialisty z jiných oborů, zejména s gastroenterology. V případě izolovaných problémů v oblasti zažívacího systému není totiž v diferenciální diagnostice PA na prvním místě, je třeba vyloučit zánětlivá střevní onemocnění i další závažnější procesy.

7. Čelakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Bukač J. Egg allergy in adolescent and adult patient suffering from atopic dermatitis – association with concomitant allergic diseases. Acta medica (Hradec Králové) 2015; 58(1): 9–14.
8. Simon FER. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 161–181.
9. Tey D, Heine RG. Egg allergy in childhood: an update. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 224–250.
10. Commins SP, Platts-Mills TA. Tick bites and red meat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13: 354–359.
11. Muraro A, Roberts G. EAACI Food Allergy and anaphylaxis Guidelines. Zurich 2014: 78 s.



Nová antibiotika v klinické praxi a výzkumu

Lenka Součková^{1, 2, 4, 5}, Adriana Ruzsíková^{2, 3}

¹Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, ICRC

³Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Anesteziologicko-resuscitační klinika

⁴Fakultní nemocnice Brno, Klinika dětské onkologie

⁵Masarykův onkologický ústav

K rozšiřování rezistence dosud citlivých kmenů bakterií vůči antibiotikům, spojené se stále rostoucí spotřebou antibiotik jak v humánní, tak veterinární medicíně, dochází rychleji, než k udělování registrací a zavádění nových molekul antibiotik do klinické praxe. Vývoj nových molekul antibiotik je obtížný, finančně a časově velmi náročný. I přesto za posledních 15 let bylo registrováno 30 nových molekul antibiotik a více jak 10 molekul je v procesu klinického hodnocení fáze III. V nejbližších letech lze očekávat další nové registrace na poli antimikrobiálních léčiv. Článek přehledně popisuje jednotlivá nová antibiotika schválená od roku 2000. Tento přehledový článek také stručně shrnuje aktuální stav v klinickém výzkumu v oblasti antibiotik.

Klíčová slova: nová antibiotika, výzkum a vývoj léčiv, registrace léčiv, rezistence.

New antibiotics in the clinical practise and in the clinical trials

Expanding of resistance of still susceptible strains of bacteria to antibiotics, associated with the increasing consumption of antibiotics in both human and veterinary medicine, is occurring faster than the marketing approvals and the implementation of new antibiotic molecules to clinical practice. The development of new antibiotic molecules is troublesome, expensive and timeconsuming. In spite of this, 30 new antibiotic molecules were registered in the last 15 years and more than 10 molecules are in the process of phase III clinical trials. Therefore we can expect

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Lenka Součková, Ph.D., lsouckova@med.muni.cz
Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav,
Kamenice 753/5, 625 00 Brno

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2016; 30(3): 23–28
Článek přijat redakcí: 18. 3. 2016
Článek přijat k publikaci: 16. 6. 2016



further new marketing approvals in the field of antimicrobial drugs in the upcoming years. The article briefly describes the new antibiotics approved since 2000. This review also summarizes the current status of clinical research in the field of antibiotics.

Key words: new antibiotics, research and development of drugs, marketing approval, resistance.

Úvod

Zavedení antibiotik do klinické praxe, počínaje penicilinem (1) a streptomycinem (2), způsobilo zásadní proměnu vnímání léčby infekčních onemocnění, kdy se objevily účinné cílené léky odstraňující příčinu nemoci a významně snižující mortalitu. Od zahájení používání antibiotik v klinické praxi je současně pozorován vývoj bakteriální rezistence. V roce 1945 sám Fleming varoval před neopodstatněným užíváním penicilinu a žádal, aby se používal cíleně a v dostatečných dávkách, aby se předešlo vývoji rezistentních kmenů. Poselství o zamezení zbytečného užívání antibiotik je dnes ještě více aktuální než kdykoli dříve. V roce 2009 spotřeba antibiotik u lidí přesáhla 3 miliony kg a v roce 2010 bylo použito 13 milionů kg antibiotik u zvířat (3, 4).

V současné situaci dochází k rozšiřování rezistence dosud citlivých kmenů bakterií vůči antibiotikům rychleji než k udělování registrací a zavádění nových molekul antibiotik do klinické praxe, které by byly účinné vůči rezistentním kmenům bakterií. V důsledku toho se antibiotické rezistenci v posledních letech začala věnovat větší pozornost jak na národní, tak globální úrovni. Vývoj rezistence snižuje faktickou životnost antibiotik a vytváří konstantní tlak na zavádění nových antibiotik (5). Nicméně, objev nového antimikrobiálního léku je jednoznačně obtížný a řada velkých farmaceutických společností, až na výjimky, opustila tuto oblast výzkumu vzhledem k vysokému riziku nenávratnosti svých

investic (6). V 90. letech 20. století se oblasti výzkumu a aktivního vývoje nových antimikrobiálních léčiv věnovalo 18 velkých farmaceutických společností, z nichž dnes do této oblasti investují pouze 4 z nich (AstraZeneca, Novartis, GSK, Sanofi-Aventis) (7).

Pozornost a očekávání jsou v dnešní době upřeny především na malé a střední biofarmaceutické podniky a akademická pracoviště, které jsou motivovány vládními programy a aktualizovanými pokyny regulačních autorit, s cílem podpořit vývoj nových antibiotik až do udělení registrace a uvedení nového antibiotika na trh. Grantové dotace typu Innovative Medicines Initiative New Drugs for Bad Bugs (IMI ND4BB) nabádají ke spolupráci mezi průmyslovými a akademickými partnery. Klinický výzkum nových antibiotik a základní výzkum penetrace antibiotik do gramnegativních bakterií (G-) je podpořen částkou 280 milionů USD (8). Další podobnou mezinárodní iniciativou je „10 × 20 Initiative“, založená Americkou společností infekčních onemocnění, s cílem objevit do roku 2020 10 nových účinných antibiotik zacílených především na multirezistentní G- patogeny (9).

Od roku 2000 bylo registrováno 30 nových molekul antibiotik, z nichž většina má svou chemickou strukturu odvozenou od již známého, dříve používaného antibiotika. Z hlediska vývoje rezistence je však zcela zásadní zaměřit úsilí na vývoj a výzkum nových tříd antibiotik s novým mechanismem účinku, vůči kterým patogenní bakterie



zatím nevyvinuly rezistenci (10). Situace se mírně zlepšila v posledních letech, kdy se rozšířilo portfolio schválených léků na léčbu grampozitivních (G+) infekcí, včetně infekcí způsobených methicilin-rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA). Oproti tomu při léčbě infekcí způsobených G- patogeny, včetně komplikovaných intraabdominálních infekcí, nozokomiálních a ventilátorových pneumonií, sepsí dochází k situacím, kdy je kultivován multirezistentní kmen bakterií, k jehož eradikaci nemáme žádné účinné antibiotikum (6).

Stále častěji jsou infekce způsobeny patogeny produkujícími širokospektré beta-laktamázy (ESBL) a karbapenemázy, jako jsou kmeny bakterií z čeledi *Enterobacteriaceae*, anebo multirezistentní nefermentující G- kmeny bakterií, např. *Pseudomonas aeruginosa* či *Acinetobacter baumannii*, kdy je často nezbytné použít rezervní antibiotika. V procesu klinického hodnocení III. fáze se aktuálně nachází 10 molekul a 1 kombinovaná molekula ze skupiny karbapenemů v kombinaci s novým inhibítorem betalaktamázy.

Tento přehledový článek stručně shrnuje aktuální stav v klinickém výzkumu z oblasti antibiotik.

Nová antibiotika schválená od roku 2000

Od roku 2000 bylo objeveno pouze 5 nových antibiotických tříd:

- oxazolidinonová třída (linezolid – systémové užití, schválen 2000),
- lipopeptidová třída (daptomycin – systémové užití, schválen 2003),
- pleuromutilinová třída (retapamulin – lokální užití, schválen 2007),
- tiakumicinová třída (fidaxomicin – infekce způsobené *Clostridium difficile*, schválen 2010),
- diarylchinolinová třída (bedachilin – systémové užití, schválen 2012).

Ostatních 25 nově schválených molekul antibiotik představuje zástupce z již dříve známých tříd a jedná se o deriváty a syntetická analoga již objevených molekul (tab. 1).

Nová antibiotika cílená na léčbu G+ infekcí

Linezolid, zástupce nové antibiotické třídy oxazolidinonů, byl poprvé registrován v roce 2000 ve Spojených státech amerických (USA) pod názvem Zyvox®. V České republice je registrován od roku 2002 společností Pfizer pod obchodním názvem Zyvoxid® a patří do skupiny rezervních antibiotik. Selektivně potlačuje syntézu bakteriálních bílkovin jedinečným mechanismem účinku. Linezolid se váže na místo bakteriálního ribozomu (23S podjednotky 50S) a zabraňuje vzniku funkčního 70S iniciačního komplexu, který je nepostradatelnou součástí translačního procesu. Linezolid patří mezi širokospektrá antibiotika s účinností na MRSA, vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE), vankomycin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (VRSA), rezistentní koaguláza-negativní stafylokoky a penicilin-rezistentní pneumokoky (11).

Nově registrovaným zástupcem ze skupiny oxazolidinonů je **tedizolid**, který získal povolení k registraci v roce 2014 pod obchodním názvem Sivextro® (Merck Sharp & Dohme Ltd). Je určen k perorálnímu a parenterálnímu podání a je indikován k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur způsobených G+ bakteriemi. Antibakteriální aktivita tedizolidu je zprostředkována vazbou na 50S podjednotku bakteriálního ribozomu, což vede k inhibici proteosyntézy (12).

S objevem nové třídy antibiotik, lipopetidů, byl do klinické praxe uveden její první zástupce **daptomycin**, jehož mechanismus účinku je založený na vazbě na bakteriální cytoplazmatickou membránu s následnou



Tab. 1. Nově schválené molekuly antibiotik od roku 2000

	Rok registrace	Název léčivé látky	Název registrovaného léčivého přípravku /Držitel rozhodnutí o registraci	Antibiotická třída	Typ bakterie
1	2000	linezolid	Zyvox®/Pfizer	oxazolidinony	G+
2	2000	quinupristin/dalfopristin	Synercid®/Pfizer	streptograminy	G+
3	2001	telithromycin	Ketek®/Aventis Pharma S.A.	makrolidy	G+/G-
4	2001	biapenem	Omegacin®/Wyeth	karbapenemy	G+/G-
5	2001	ertapenem	Invanz®/Merck Sharp & Dohme Ltd.	karbapenemy	G+/G-
6	2002	prulifloxacin	Unidrox®/Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.	fluorochinolony	G+/G-
7	2002	pazufloxacin	Pasil®/Toyama Chemical Co Ltd.	fluorochinolony	G+/G-
8	2002	balofloxacin	B-Cin®/Lupin	fluorochinolony	G+/G-
9	2003	daptomycin	Cubicin® /Novartis Europharm Ltd.	lipopeptidy	G+
10	2004	gemifloxacin	Factive®/Cornerstone Therapeutics Inc.	fluorochinolony	G+/G-
11	2005	doripenem	Doribax®/Janssen Pharmaceuticals, Inc.	karbapenemy	G+/G-
12	2005	tigecyklin	Tygacil®/Wyeth	tetracykliny	G+/G-
13	2007	retapamulin	Altargo®/Glaxo Group Ltd.	pleuromutiliny	G+
14	2007	garenoxacin	Geninax® /Toyama Kagaku	chinolony	G+/G-
15	2008	ceftobiprol-medokaril	Zevtera®/Basilea	cefalosporiny	G+/G-
16	2008	sitafoxacin	Gracevit®/Daiichi Sankyo	fluorochinolony	G+/G-
17	2009	tebipenem pivoxil	Orapenem® fine granules 10% for Pediatric/Meiji Seika Kaisha, Ltd	karbapenemy	G+/G-
18	2009	telavancin	Vibativ® /Theravance Biopharma	lipoglykopeptidy	G+
19	2009	antofloxacin	优朋®/Anhui Globe	fluorochinolony	G+/G-
20	2009	besifloxacin	Besivance®/Bausch & Lomb	fluorochinolony	G+/G-
21	2010	ceftarolin fosamil	Zinoforo® /AstraZeneca	cefalosporiny	G+/G-



22	2011	fidaxomicin	Difclir®/Astellas Pharma Europe B.V.	tiakumiciny	G+
23	2012	bedachilin	Sirturo® /Janssen-Cilag International N.V.	diarylchinoliny	G+
24	2014	tedizolid	Sivextro®/ Merck Sharp & Dohme Ltd	oxazolidinony	G+
25	2014	dalbavancin	Xydalba® /Durata Therapeutics International B.V.	lipoglykopeptidy	G+
26	2014	oritavancin	Orbactiv®/The Medicines Company UK Ltd.	lipoglykopeptidy	G+
27	2014	ceftolozan+tazobaktam	Zerbaxa® /Merck Sharp & Dohme Ltd.	nový cefalosporin s inhibitorem beta-laktamázy	G+/G-
28	2014	ceftazidim+avibaktam	Avyazac® /Allergan	cefalosporin s novým inhibitorem beta-laktamázy	G+/G-
29	2014	nemonoxacin	Taigexyn® úTaiGen Biotechnology	chinolony	G+/G-
30	2014	delamanid	Deltyba®/Otsuka Novel Product GmbH	nitroimidazoly	G+

depolarizací membránového potenciálu, který vede k narušení základních procesů v bakteriální buňce (13). V ČR je daptomycin registrován pod obchodním názvem Cubicin® (Novartis Europharm Ltd) a je indikován k léčbě komplikovaných kožních infekcí a infekcí měkkých tkání (cSSTI), k léčbě pravostranné infekční endokarditidy (RIE) vyvolané *Staphylococcus aureus* a k léčbě infekce krevního řečiště způsobené *Staphylococcus aureus* (SAB) u dospělých pacientů, pokud je doprovázena RIE nebo cSSTI (14).

Možnosti léčby povrchových kožních infekcí (zejména pak impetiga a infikovaných drobných lacerací, abrazí a šitých ran) byla rozšířena o nový léčivý přípravek Altargo® (Glaxo Group Ltd.) s účinnou látkou **retapamulin** z nové antibiotické třídy pleuromutilinů, který získal povolení k registraci v roce 2007. Mechanismus účinku retapamulinu je založen na selektivní inhibici syntézy bakteriálního proteinu působením na specifické místo

podjednotky 50S bakteriálního ribozomu, které je odlišné od vazebných míst jiných nonpleuromutilinových antibakteriálních látek působících na ribozomy. Vazebné místo zahrnuje ribozomální protein L3, který se nachází v oblasti ribozomálního místa P a v centru peptidyl-transferázy. V důsledku vazby na toto místo retapamulin inhibuje peptidyl-transferázu, částečně blokuje interakce v místě P a zabraňuje normální tvorbě aktivních ribozomálních podjednotek 50S, což vede k inhibici proteosyntézy. Retapamulin inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vícečetnými mechanismy a bakteriostaticky působí zejména vůči *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* (15).

Ze skupiny makrolidových antibiotik byl na trh v roce 2001 uveden **telithromycin**. Telithromycin působí systémově a podává se perorálně. K závažným nežádoucím účinkům, které se projeví během klinického



hodnocení, patří jaterní selhání a prodloužení QT intervalu. V klinickém použití je potřeba uvážit inhibiční potenciál telithromycinu na izoenzym cytochromu P450 (CYP) 3A4 a v kombinaci s ostatními substráty CYP 3A4 může vést k potenciálně závažným lékovým interakcím (16). V České republice je registrován pod obchodním názvem Ketek® (Aventis Pharma S.A.) s indikací komunitní pneumonie mírné závažnosti, akutní exacerbace chronické bronchitidy a akutní sinusitidy (17).

Fidaxomicin byl vyvíjen společností Optimer Pharmaceuticals a v roce 2011 byl schválen jak ve Spojených státech amerických (Difidic®), tak v Evropě (Difidir®) k léčbě střevní infekce a průjmů způsobených *Clostridium difficile*. Mechanismus účinku fidaxomicinu je založený na inhibici transkripce bakteriální RNA polymerázy blokováním zahájení syntézy RNA (18). Fidaxomicin patří do nově objevené třídy antibiotik, nazvané tiakumiciny, které mají strukturu odvozenou od lipiarmycinů a klostomicinů (19).

Bedachilin je prvním registrovaným zástupcem z další nové antibiotické třídy diarylchinolinů. Je úzce zacílený na léčbu plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) v kombinaci s dalšími antituberkulotiky. Bedachilin specificky inhibuje mykobakteriální adenosin 5'-trifosfát (ATP) syntázu, enzym nezbytný pro tvorbu energie v *Mycobacterium tuberculosis*. Inhibice ATP syntázy vede k baktericidnímu působení na replikující se i nereplikující se tuberkulózní bakterie (20). V České republice je bedachilin registrován pod obchodním názvem Sirturo® (Janssen-Cilag International N.V.) ve formě perorálních tablet (21).

Kromě bedachilinu byl v roce 2014 k léčbě plicní multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB) registrován také léčivý přípravek obsahující účinnou látku **delamanid**, nový zástupce ze skupiny nitroimidazolů, pod obchodním názvem Deltyba® (Otsuka Novel Product GmbH) (22, 23).

K léčbě pneumonií, ale také sepse a infekce kůže a měkkých tkání vyvolaných rezistentními G+ koky, je k dispozici od roku 2000 léčivý přípravek s názvem Synercid® (Pfizer) kombinující účinné látky **chinupristin** a **dalfoprístin** ze třídy streptograminů. Jejich mechanismus účinku je založený na inhibici syntézy proteinů ireverzibilní vazbou na 50S ribozomální podjednotku bakterií (24). Je účinný vůči MRSA a *Enterococcus faecium* (25). V České republice registrovaný není a lze jej získat pouze na mimořádný dovoz.

Ceftobiprol, nový zástupce ze skupiny cefalosporinů, byl vyvinut společností Basilea ve spolupráci se společností Johnson & Johnson k léčbě komunitních a nozokomiálních pneumonií u dospělých pacientů kromě ventilátorových pneumonií (26). V roce 2007 byl ceftobiprol schválen pod obchodním názvem Zevtera® (v Evropě) a Zeftera® (ve Spojených státech amerických) k léčbě pneumonií způsobených penicilin-rezistentními pneumokoky, koaguláza-negativními stafylokoky nebo některými G- bakteriemi. V roce 2010 byla ovšem zamítnuta registrace v Evropě, vzhledem k tomu, že následné inspekce Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ukázaly, že studie prokazující účinnost, předložené k registraci, nebyly na některých místech provedeny v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) (27). Společnost Basilea následně odkoupila práva od společnosti Johnson & Johnson a provedla nové klinické hodnocení s léčivou látkou ceftobiprol v souladu s GCP. V roce 2013 získala schválení k registraci ve 12 zemích Evropy. V průběhu roku 2016 plánuje zahájení klinického hodnocení fáze III ve Spojených státech amerických, kde léčivý přípravek zatím registrován není (28).

V témže roce byla antibiotická třída cefalosporinů rozšířena o léčivý přípravek s názvem Zinfo® (AstraZeneca) s účinnou látkou **ceftarolin**



fosamil. Přípravek je určen k parenterálnímu podání formou infuze k léčbě komunitní pneumonie a komplikované infekce kůže a měkkých tkání. V roce 2014 byl na trh uveden kombinovaný léčivý přípravek z antibiotické třídy cefalosporinů: Zerbaxa® (Merck Sharp & Dohme Ltd), kde je kombinovaná nová molekula **ceftolozan** s již známým beta-laktamázovým inhibítorem tazobaktamem. Léčivý přípravek Avycaz® (Allergan), s fixní kombinací již známé molekuly ceftazidimu s novým betalaktamázovým inhibítorem **avibaktamem**, získal povolení od FDA ve Spojených státech amerických v roce 2015, v Evropě na schválení od Evropské lékové agentury (EMA) teprve čeká. Účinnost obou přípravků byla potvrzena u komplikovaných intraabdominálních infekcí a komplikovaných infekcí močových cest (29).

V minulém roce byla udělena registrace léčivým přípravkům s obsahem účinných látek **dalbavancinu** a **oritavancinu**. Jedná se o semisynтетické deriváty ze skupiny lipoglykopeptidových analogů. Dalbavancin je v ČR registrován pod názvem Xydalba® (Durata Therapeutics International B.V.), oritavancin pak pod názvem Orbactiv® (The Medicines Company UK Ltd). Oba přípravky jsou určeny pouze k intravenózní infuzi k léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur u dospělých pacientů. Jedná se o „druhou generaci“ glykopeptidů majících lipofilní část ve svých molekulách. Mají prodloužený biologický poločas (200 a 400 hodin resp.) a vyznačují se odlišným mechanismem účinku kromě inhibice syntézy peptidoglykanů, čímž je přerušena syntéza buněčné stěny navázáním se na terminální D-alanyl-D-alanin kmenového peptidu v peptidoglykanu stěny vznikající buňky, čímž se zamezí vzniku křížové vazby (transpeptidaci a transglykosylaci) podjednotek disacharidů a dojde k odumření bakteriální buňky (30, 31).

Do stejné skupiny lipoglykopeptidů patří **televancin**, registrovaný v roce 2009, v ČR pod názvem Vibativ® (Theravance Biopharma). Je určen pouze k parenterálnímu podání intravenózní infuzí k léčbě nozokomiálních pneumonií. Působí také dvojitým mechanismem účinku, kromě inhibice bakteriální buněčné stěny narušuje funkci cytoplazmatické membrány. Z nežádoucích účinků, které byly nejčastěji popisovány v rámci klinických hodnocení, lze zmínit průjem, nechutenství, nauzeu, zvracení a selhání ledvin (32).

Velmi úspěšnou třídou antibiotik jsou fluorochinolony, kde bylo registrováno od roku 2000 celkem 7 antibiotik: **pazufloxacin, balofloxacin, gemifloxacin, sitafloxacin, antofloxacin, besifloxacin, prulifloxacin**, z nichž pouze **prulifloxacin** je registrovaný v ČR pod obchodním názvem Unidrox® (Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.). Prulifloxacin je vyroben pouze ve formě perorálních potahovaných tablet a je schválen k léčbě akutní nekomplikované infekce dolních močových cest (nekomplikované cystitidy), komplikované infekce dolních močových cest, akutní exacerbace chronické bronchitidy a akutní bakteriální rinosinusitidy. Prulifloxacin má potencovaný účinek vůči pneumokokům a anaerobům s relativně nízkým potenciálem vzniku rezistence (33).

Ostatní zástupci, neregistrovaní v České republice, mají svůj význam v oblastech s vysokými hladinami rezistence k penicilinům a dalším beta-laktamům.

Úspěšnost této skupiny také dokazuje skutečnost, že další 4 molekuly prochází III. fází klinického hodnocení (tab. 2), z nichž **avarofloxacin** úspěšně ukončil II. fázi klinického hodnocení v léčbě akutních bakteriálních infekcí kůže a kožních struktur a vstoupil do III. fáze klinického hodnocení v indikaci komunitní pneumonie způsobených MRSA (34).



V roce 2007 byl pouze v Japonsku registrován **garenoxacin** pod obchodním názvem Geninax® (Toyama Kagaku), prezentující generaci „des-6F fluorochinolonů“, kde je atom fluoru nahrazen jinou molekulou za účelem omezení nežádoucích účinků (fototoxicity), častých u fluorochinolonů (35).

V roce 2014 byla pak udělena registrace léčivé látky **nemonoxacinu** s obchodním názvem Taigexyn® (TaiGen Biotechnology) v indikaci komunitní pneumonie, který se vyrábí jak v parenterální, tak perorální lékové formě, která je preferovaná při léčbě infekce vředu diabetické nohy a infekce kůže (36).

Nová antibiotika cílená na léčbu G- infekcí

Infekce vyvolané G- bakteriemi spojené s vysokou mortalitou a morbiditou, která je zapříčiněna především schopností enterobakterií a nefermentujících G- tyčků vytvořit si rezistenci na různých úrovních mechanismu. Léčba těchto infekcí je komplikovaná a antibiotik, která jsou schopná proniknout složitější membránou G- bakterií a působit proti stále odolnějším patogenům, je málo. Výzkum v této oblasti je prioritou mnoha vládních programů (37).

Velmi úspěšnou třídou antibiotik jsou karbapenemy. V roce 1985 byl jako první zástupce představen **imipenem** v kombinaci s cilastinem a od jeho struktury byli odvození další zástupci, jako **meropenem** v roce 1996 a následovali **biapenem** (Omegacin®, Wyeth) a **ertapenem** (Invanz®, Merck Sharp & Dohme Ltd.), oba registrovaní v roce 2001, v roce 2005 **doripenem**. Kromě léčby nozokomiálních infekcí jsou přípravky určeny k léčbě komunitních pneumonií tam, kde je vysoký výskyt penicilin rezistentních pneumokoků. Jako nejmladší zástupce ze skupiny karbapenemů získal povolení k registraci v roce 2009 **tebipenem pivoxil**, kdy se jedná o první proléčivo

určené pouze pro perorální podání ze třídy karbapenemových antibiotik. Jedná se o rezervní léky určené k léčbě závažných polymikrobiálních infekcí vyvolaných multirezistentními kmeny bakterií, které zapříčiňují závažná onemocnění jako sepse, ventilátorová pneumonie, komplikované infekce orgánů. Jsou účinné vůči bakteriálním kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, zejména pak producentům širokospektrých betalaktamáz (38).

Antibiotická třída tetracyklinů byla rozšířena v roce 2005 o nové léčivo **tigecyklin**, v ČR registrované pod obchodním názvem Tygacil® s indikací k léčbě komplikované infekce kůže a měkkých tkání s vyloučením infekcí diabetické nohy a komplikované intraabdominální infekce s účinností proti multirezistentním acinetobakterům, bakteriím produkujícím ESBL, MRSA, VRE a většině anaerobů. V klinickém hodnocení ve srovnání s karbapenemy, vankomycinem či aztreonamem vykazoval srovnatelnou účinnost (39). Přípravek je možné podat pouze formou parenterální infuze.

Nová antibiotika, u kterých bylo požádáno o registraci

Úspěšně bylo skončeno klinické hodnocení fáze III s názvem IGNITE 2 hodnotící účinnost **eravacyklinu**, zástupce ze skupiny tetracyklinů, v léčbě komplikovaných infekcí močových cest. Předpokládá se, že společnost Tetrphase podá žádost o udělení registrace k FDA a EMA ještě tento rok jak pro perorální, tak parenterální použití (40).

Stejně tak bylo úspěšně ukončeno klinické hodnocení fáze III, které hodnotilo účinnost nového zástupce z antibiotické třídy makrolidů (fluoroketolidů), **solithromycin**, v léčbě mírně a středně závažné komunitní bakteriální pneumonie, který je vyráběn jak v perorální, tak v parenterální lékové formě. Se solithromycinem v současnosti probíhá klinické hodnocení fáze I u pe-



diatrické populace, kdy se testuje bezpečnost a účinnost podání perorální suspenze. Dále se dokončuje klinické hodnocení fáze III, kdy je hodnocena účinnost solithromycinu u infekční uretritidy. Společnost Cempra plánuje se solithromycinem klinické hodnocení fáze I v indikaci protizánětlivý účinek u nealkoholické steatohepatitidy a chronické obstrukční plicní nemoci (41).

Nová antibiotika v klinickém hodnocení fáze III

Sloučeniny s antimikrobiální účinností, které jsou v současnosti hodnoceny v rámci III. fáze klinických hodnocení, jsou uvedeny v tabulce 2. V tabulce je zmíněna antibiotická třída, mechanismus účinku, typ bakterie a testovaná indikace.

Výhled do budoucna ve vývoji nových antibiotik

Většina dosud používaných antibiotik byla produkována screeningem mikroorganismů, které lze kultivovat v laboratorních podmínkách, ale tento omezený zdroj kultivovatelných bakterií byl překonán v 60. letech 20. století. Tento směr vyhledávání a produkce nových molekul antibiotik byl nahrazen syntetickými přístupy, kdy byla objevena řada molekul, jejichž struktura byla odvozena od vůdčí molekuly a tím dala vzniknout bohatým třídám antibiotik, jako jsou např. cefalosporiny a peniciliny. Objev dalších takových odvozených molekul ovšem často neřeší zásadní problém rezistence, případně rozšíření antibakteriálního spektra (42).

Velký potenciál se skrývá v bakteriích, které nelze snadno kultivovat v laboratorních podmínkách, které tvoří 99 % bakterií a představují tak nevyužitý zdroj pro vývoj a výzkum nových antimikrobiálních látek. Tým vědců z univerzity Northeastern objevil novou molekulu s antibakteriálním účinkem, **teixobactin**, za použití nové laboratorní metody kultivace bak-

terií v půdě pomocí izolace chip (iChip) (43). Bakterie rodu *Eleftheria terrae*, které produkují toto nové antibiotikum, totiž nelze kultivovat v běžných laboratorních podmínkách. Kultivace bakterií v půdě umožňuje vědcům vývoj zcela nových antibiotik, na něž není dosud vyvinuta rezistence.

Mechanismus účinku teixobactinu je založen na inhibici syntézy buněčné stěny. V prvním kroku působí navázáním na lipid II, mastnou molekulu, která je prekurzorem pro peptidoglykan. Lipid II je cílem také pro vankomycin. Vazba teixobactinu s lipidovými prekurzory inhibuje produkci peptidoglykanové stěny, což vede k lýze zranitelných bakterií (44).

Přestože máme v rámci klinických hodnocení nové molekuly s novými mechanismy působení, které jsou účinné vůči rezistentním bakteriím, je jen otázkou času, za jak dlouho bakterie na tato nová léčiva vyvinou rezistenci. Pokud nezměníme způsob nahlížení na léčbu antibiotiky, brzy se můžeme dočkat, že nozokomiální infekce vyvolané bakteriemi produkujícími karbapenemázy nebude čím léčit, protože karbapenemy dnes představují jedinou možnost léčby multirezistentních enterobakterií. V rámci nemocničních zařízení se již dnes lze setkat s panrezistentními kmeny pseudomonád, acinetobakterů a *Escherichia coli*, kde jsou vyčerpány rezervy antibiotické léčby. Vzhledem k tomu, že rychlost zavádění nových molekul antibiotik do běžné klinické praxe je pomalejší než vývoj a šíření rezistence, nelze spoléhat na objevy nových molekul antibiotik. Jedinou možností, jak zpomalit vývoj rezistence, je racionální používání antibiotik a optimalizace dávkovacích režimů.

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal.


Tab. 2. Sloučeniny ve III. fázi klinického hodnocení

Název hodnocené látky	Antibiotická třída	Mechanismus účinku	Typ bakterie	Testovaná indikace	Výrobce (sponzor)
omadacyklin	tetracykliny	Inhibice syntézy proteinů	G+/G-	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur	Paratek
kyselina fusidová (Taksta)	fusidany		G+	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur, infekce kloubů; akutní a chronická léčba infekce MRSA	Cempra
finafloxacin	fluorochinolony	Inhibice DNA gyrázy a topoizomerázy	G+/G-	Akutní otitida	MerLion
delafloxacin	fluorochinolony	Inhibice DNA gyrázy a topoizomerázy	G+/G-	Akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur	Rib-X Pharmaceuticals
avarofloxacin	fluorochinolony	Inhibice DNA gyrázy a topoizomerázy	G+/G-	Komunitní pneumonie	Furiex
zabofloxacin	fluorochinolony	Inhibice DNA gyrázy a topoizomerázy	G+/G-	Komunitní pneumonie	Dong Wha Pharmace
ozenoxacin	chinolony	Inhibice DNA gyrázy a topoizomerázy	G+	Impetigo, akné	Grupo Ferrer Internacional
surotomycin	lipopeptidy		G+	Průjem způsobený <i>C. difficile</i>	Cubist Pharmaceuticals
plazomicin	aminoglykosidy		G-	Komplikovaná infekce močových cest, katétrem způsobená sepse, nozokomiální pneumonie, komplikované intra-abdominální infekce	Achaogen
Carbavance (RPX709+ meropenem)	karbapenem v kombinaci s novým borovnickým inhibítozem betalaktamázy		G-	Komplikovaná infekce močových cest, katétrem způsobená sepse, nozokomiální pneumonie, komplikované intra-abdominální infekce, febrilní neutropenie	Rempex Pharmaceuticals
kadazolid	oxazolidinony		G+	Průjem způsobený <i>C. Difficile</i>	Actelion Pharmaceuticals



LITERATURA

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Path*, X (1929), pp. 3–13.
2. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1944; 55: 66–69.
3. Kardos N, Demain AL. Penicillin: the medicine with the greatest impact on therapeutic outcomes. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 92: 677–687.
4. Tallman G, Brock J. Pipeline or pipe dream: New antibiotics for multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Infectious Disease News*, 2013; 26: 40.
5. Spellberg B, Shlaes D. Prioritized current unmet needs for antibacterial therapies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 96: 151–153.
6. Hesterkamp T. Antibiotics Clinical Development and Pipeline. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; Epub 2015 Jul 11.
7. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature.* 2011; 472: 32.
8. So AD. Towards new business models for R & D for novel antibiotics. *Drug Resist. Updates.* 2011; 14: 88–94.
9. Boucher HW. 10x20 Progress- Development of new drugs active against gram negative bacilli: an update from the Infectious Disease of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1685–1694.
10. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *The Journal of antibiotics.* 2013; 66: 571–591.
11. Zyvoxid® SPC, file:///D:/Users/270934/Downloads/zyvoxid-2-mg-ml-infuzni-roztok-spc%20(1).pdf, staženo 8. 4. 2016.
12. Sivextro® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002846/WC500184802.pdf, staženo 6. 4. 2016.
13. Hayden MK, Reyai K. Development of Daptomycin Resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microb.* 2005; 23: 5285–5287.
14. Cubicin® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf, staženo 6. 4. 2016.
15. Altargo® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000757/WC500024409.pdf.
16. Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: A Ketolide Antibiotic for Treatment of Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1657–1664.
17. Ketek® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000354/WC500041895.pdf, staženo 6. 4. 2016.
18. Difclir® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf, staženo 6. 4. 2016.
19. Tupin A. The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into RNA polymerase catalytic site. *EMBOJ.* 2010; 29: 2527–2537.
20. Haagsma AC. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with thst towards the eucaryotic homologue. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 1290–1292.
21. Sirturo® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002614/WC500163209.pdf, staženo 6. 4. 2016.
22. Tisková zpráva z 30. 4. 2014 Otsuka Wins European Marketing Authorization for Delytyba™ (delamanid), <http://www.businesswire.com/news/home/20140429006457/en/Otsuka-Wins-European-Marketing-Authorization-Delytyba%E2%84%A2-delamanid#.Vdcfxm-cw9aR>, staženo 21. 9. 2015.
23. Delytyba® SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002552/WC500166232.pdf, staženo 6. 4. 2016.
24. Allington DR. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clinical Therapeutics.* 2001; 23: 24–44.
25. Synercid® SPC, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050748s008,050747s008lbl.pdf, staženo 6. 4. 2016.
26. Zeftera® SPC, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1448606619300.pdf>, staženo 6. 4. 2016.
27. Tisková zpráva z 24. 6. 2010 – zamítnutí registrace přípravku Zeftera1 (ceftobiprol) http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000883/WC500093966.pdf, staženo 19. 11. 2015.
28. Tisková zpráva, <http://www.basilea.com/chameleon/public/584f9d1e-4298-e47c-0475-a5e5e5288ded/582542>, staženo 6. 4. 2016.
29. Tisková zpráva z 25. 2. 2015 Actavis Receives U.S. FDA Approval for AVYCAZ™ (CEFTAZIDIME-AVIBACTAM) <http://www.actavis.com/news/news/thomson-reuters/actavis-receives-u-s-fda-approval-for-avycaz-ceft>. (staženo 6. 6. 2015).
30. Durata Therapeutics Announces Preliminary, Topline Phase 3 clinical trial Results for Dalbavancin in the treatment of ABSSSI (Press release 25 February 2013) <http://www.duratatherapeutics.com/news-media/press-releases/detail/7914/durata-therapeutics-announces-preliminary-topline-phase-3>, staženo 21. 8. 2015.
31. Bouza E. Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram positive pathogens including multiresistant strains. *Int. J. Antimicrob Agents.* 2010; 36: 401–407.
32. Nannini EC. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia: findings from the ATTAIN studies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 847–854.



33. Unidrox® SPC, <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC9418.pdf>.
34. Furiex Receives Qualified Infectious Disease Product and Fast Track Designations from the U.S. Food and Drug Administration for Avarofloxacin (JNJ-Q2) (press release 25. 2. 2015) <http://www.businesswire.com/news/home/20130225006680/en/Furiex-Receives-Qualified-Infectious-Disease-Product-Fast>, staženo 21. 8. 2015.
35. Tisková zpráva TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., <https://www.toyama-chemical.co.jp/eng/news/news1004e.html>, staženo 6. 4. 2016.
36. Poole RM. Nemonoxacin: first global approval. *Drugs*. 2014; 74: 1445–1453.
37. Nýč O. Potřeba a perspektivy nových antibiotik. *Remedia*. 2007; 5: 476–480.
38. Wang X, et al. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Indian J Med Res*. 2013; 138(6): 995–1002.
39. Tygacil® SPC, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026127 & tab=texts>, staženo 6. 4. 2016.
40. Tetrphase Pharmaceuticals. FDA Awards Fast Track Status to Tetrphase Pharmaceuticals for IV and Oral Formulations of Eravacycline. (Press release, 2 April, 2014) <http://ir.tphase.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=837185> staženo 6. 4. 2016.
41. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative In Vitro Susceptibilities of Human Mycoplasmas and Ureaplasmas to a New Investigational Ketolide, CEM-101 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009; 53: 2139–2141.
42. Shlaes DM, Spellberg B. Overcoming the challenges to developing new antibiotics. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2012; 112: 522–526.
43. Nichols D, Cahoon N, Trakhtenberg EM, et al. Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of “uncultivable” microbial species”. *Appl. Environ. Microbiol*. 2010; 76: 2445–2450.
44. Losee LL, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015; 517: 455–459.



Bezinterferonová léčba hepatitidy C

Petr Husa, Petr Husa ml.

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Léčba chronické hepatitidy C kombinací přímo působících perorálních virostatik (Directly Acting Antivirals – DAA) má vysokou účinnost (až 100 %), minimum kontraindikací a mimořádně příznivý bezpečnostní profil. Pozornost je nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s ribavirinem a kombinace paritaprevir potencovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir. V některých zemích světa je již dostupná i fixní kombinace elbasviru s grazoprevirem.

Klíčová slova: chronická hepatitida C, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir.

Possibilities of IFN-free therapy of hepatitis C

Chronic hepatitis C therapy using Directly Acting Antivirals (DAA) has high efficacy (till 100 %), minimum contra-indications and extraordinarily favorable safety profile. Primarily, it is necessary to pay attention to drug-drug interactions. However they are well documented and successfully resolvable already in general clinical practice. Current possibilities of interferon-free therapy represent combinations of sofosbuvir with other DAA or with ribavirin and combination of paritaprevir boosted by ritonavir + ombitasvir ± dasabuvir. Fixed combination of elbasvir and grazoprevir is already available in some countries of the world.

Key words: chronic hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Petr Husa, CSc., phusa@med.muni.cz
Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Interní Med. 2016; 18(5): 226–230

Článek přijat redakcí: 24. 8. 2016

Článek přijat k publikaci: 28. 9. 2016



Úvod

Virus hepatitidy C (HCV) představuje celosvětově jednu z hlavních příčin jaterních onemocnění. Důsledky chronické infekce HCV jsou velmi variabilní – od minimálních histologických změn po pokročilou fibrózu, cirhózu nebo hepatocelulární karcinom (HCC). Odhadem dosahuje celosvětová prevalence chronické infekce HCV 3 %, to znamená asi 160 milionů chronicky infikovaných osob.

Léčba chronické hepatitidy C prodělává v posledních pěti letech zcela mimořádné změny. Do praxe se postupně zavádějí přímo působící antivirotika (DAA, Directly Acting Antivirals), která se podávají především v bezinterferonových (interferon-free) režimech, nebo dokonce v bezribavirinových (ribavirin-free) režimech. Tyto režimy eliminují závažné nežádoucí účinky pegylovaného interferonu (PEG-IFN) alfa a ribavirinu (RBV), nemají prakticky kontraindikace a jejich účinnost se blíží 100 %.

Bezinterferonová léčba je jedinou možností léčby u pacientů s chronickou hepatitidou C, u kterých nelze podat PEG-IFN vzhledem k jeho kontraindikacím. Z mnoha kontraindikací jsou v klinické praxi nejčastěji zaznamenány: pokročilý jaterní proces – jaterní cirhóza (zejména stadium Child-Pugh B a C), psychiatrická onemocnění (zejména deprese, schizofrenie), epilepsie, autoimunitní onemocnění (nejčastěji štítné žlázy), závažná kardiovaskulární onemocnění, hematologické choroby, zejména spojené s anémií, leukopenií nebo trombocytopenií. Ve všech uvedených případech by léčba s PEG-IFN vedla s velkou pravděpodobností buď k dekompenzaci cirhózy, nebo výraznému zhoršení doprovodných onemocnění. Významné zlepšení účinnosti léčby nepřineslo přidání proteázových inhibitorů 1. generace, bocepreviru nebo telapreviru, do trojkombinace s PEG-IFN a RBV. Navíc tím výrazně narostl výskyt nežádoucích účinků, a to

často velmi závažných (anémie, vyrážka, anorektální syndrom a mnoho dalších).

Výrazné změny v možnostech léčby chronické hepatitidy C vedou k rychlým inovacím doporučených postupů. Evropská asociace pro studium jater (EASL, European Association for the Study of the Liver) vydala doporučení léčby hepatitidy C v dubnu 2014 (1) a během jednoho roku došlo k takovému vývoji léčebných možností, že v rámci 50. výročního zasedání EASL ve Vídni v dubnu 2015 byla představena doporučení nová (2). Nejnovější verze doporučeného postupu EASL byla oficiálně představena v září 2016 na speciální konferenci EASL New perspectives in hepatitis C virus infection – the roadmap for cure, konané v Paříži (3). Americká asociace pro studium jater (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) přestala svá doporučení vydávat v tištěné formě a zpřístupnila je pouze online na webových stránkách, kde jsou plynule doplňována o výsledky nových klinických hodnocení. Při každém stažení tohoto doporučeného postupu se k textu automaticky přiřadí datum, ve kterém daná verze platila a byla uživatelem získána (4).

Podle posledních evropských i amerických doporučení je jedinou možností léčby hepatitidy C bezinterferonová terapie. Podle tuzemských doporučení platných v říjnu 2016 je zatím možné léčit i kombinací sofosbuviru nebo simepreviru s PEG-IFN a RBV (3, 5).

Zavedením bezinterferonové léčby do klinické praxe se úspěšnost a bezpečnost léčby chronické hepatitidy C výrazně zlepšila, proto je hlavním úkolem současnosti identifikovat v populaci osoby dlouhodobě bezpříznakově infikované HCV, aby u nich byla infekce eradikována dříve, než dojde k progresi do jaterní cirhózy, dekompenzaci cirhózy a vývoji HCC. Vzhledem ke skutečnosti, že vakcínu proti HCV se stále nedaří vyrobit, má



účinná léčba hepatitidy C význam i pro snížení nebezpečí šíření infekce v populaci, a to zejména rizikové (viz níže).

Cíle léčby chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby je eradikace infekce HCV, což je spojeno s prevencí vzniku hepatálních a extrahepatálních komplikací infekce HCV, včetně zánětlivě-nekrotického jaterního procesu, fibrózy, cirhózy, dekompenzace cirhózy, závažných extrahepatálních manifestací a smrti. Kritériem úspěšnosti bezinterferonové léčby hepatitidy C je HCV RNA nedetekovatelná (≤ 15 IU/ml) 12 týdnů po ukončení celkové doby léčby – setrvalá virologická odpověď (sustained virologic response) SVR12. U pacientů s pokročilou fibrózou (F3 dle klasifikace METAVIR) a cirhózou (F4 dle klasifikace METAVIR) musí probíhat doživotní pravidelný screening HCC, a to i přes dosažení SVR. V případě dekompenzované cirhózy snižuje dosažení SVR pravděpodobnost nutnosti podstoupení transplantace jater, zda má vliv na střednědobé a dlouhodobé přežívání pacientů, není známo (3).

Vyšetření před zahájením léčby

Před léčbou chronické infekce HCV by měly být systematicky hledány jiné možné příčiny jaterního onemocnění a faktory, které by mohly ovlivnit přirozený průběh, progresi jaterního onemocnění a účinek antivirové léčby. Nutné je posouzení závažnosti a pokročilosti jaterního poškození, s výjimkou pacientů s klinicky jasnou cirhózou, protože terapeutické doporučení pro pacienty bez cirhózy a s cirhózou se různí. Až do vydání doporučení EASL z roku 2015 byla jaterní biopsie uváděna jako zlatý standard pro posouzení aktivity a pokročilosti jaterního zánětu. Podle tohoto doporučení se stupeň fibrózy iniciálně posuzuje neinvazivními metodami, především tranzientní

nebo sonografickou elastografií, eventuálně analýzou panelu biomarkerů fibrózy v séru. Jaterní biopsie je rezervována pro případy, kde výsledek neinvazivních metod není jasný nebo je možná i jiná etiologie jaterního onemocnění. Samozřejmě musí být určení vstupní výše viremie – s citlivostí ≤ 15 IU/ml, genotypu HCV a subtypů 1a a 1b.

Kdo by měl být léčen?

O léčbě by mělo být uvažováno u všech kompenzovaných i dekompenzovaných, naivních i dříve léčených pacientů s infekcí HCV, kteří s léčbou souhlasí a nemají kontraindikace léčby. Zvláštní naléhavost léčby je u pacientů se signifikantní fibrózou – stupeň fibrózy F2 a F3 nebo jaterní cirhózou – F4 dle klasifikace METAVIR, a to včetně dekompenzovaných cirhotiků. Prioritní je léčba u nemocných s klinicky signifikantními extrahepatálními projevy infekce HCV (např. se symptomatickou vaskulitidou spojenou se smíšenou kryoglobulinémií, imunokomplexovou nefropatií a B-buněčným non-Hodgkinským lymfomem), s rekurencí infekce HCV po transplantaci jater, pacientů s rizikem rychlé progresy jaterní choroby v důsledku komorbidit (po transplantaci jiných orgánů než jater, kostní dřeně, diabetiků). Přednostně by měly být léčeny i osoby se zvýšeným rizikem přenosu infekce HCV, včetně aktivních injekčních uživatelů drog (IUD), homosexuálních mužů (MSM) s rizikovými sexuálními praktikami, žen, které plánují těhotenství, hemodialyzovaných osob a vězňů. Po úspěšné léčbě je nutné poučit IUD a MSM o možnosti reinfekce HCV, pokud budou pokračovat v rizikových aktivitách. Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, zařazení na čekací listinu před transplantací jater, s MELD skóre ≥ 18 –20, by měli být nejdříve transplantováni a až potom antivirově léčeni. Pokud je však pravděpodobné, že budou čekat na transplantaci jater více než 6 měsíců, měli by být léčeni již před transplantací.



Léčba není indikována při limitované délce života způsobené komorbiditami, které nejsou jaterního původu (3).

Extrahepatální projevy infekce HCV

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) je spojena s řadou extrahepatálních nemocí a symptomů, z nichž nejčastější je smíšená kryoglobulinemie (SK). Souvislost s infekcí HCV je považována za prokázanou i u membranoproliferativní glomerulonefritidy, leukocytoklastické vaskulitidy, lymfoproliferativních onemocnění (zejména B-buněčného lymfomu), Sjögrenova a sicca syndromu, lichen planus, porfyria cutanea tarda a diabetes mellitus. Velmi pravděpodobný je i vztah chronické infekce HCV k onemocněním štítné žlázy, artralgiím, jinak nevysvětlitelné únavě a autoimunitní hepatidě. Pacienti s extrahepatálními projevy infekce HCV patří mezi osoby, které by měly být antivirově léčeny co nejdříve. Eradikace infekce HCV redukuje symptomy a mortalitu závažných extrahepatálních manifestací, včetně kryoglobulinemické vaskulitidy, která postihuje 10–15 % pacientů infikovaných HCV. Pacienti s non-Hodgkinským lymfomem a dalšími lymfoproliferativními nemocemi dosahují kompletní nebo parciální odpovědi po úspěšné léčbě infekce HCV až v 75 % případů. To výrazně snižuje mortalitu na tyto závažné choroby. Pacienti, kteří dosáhnou SVR, mají navíc významně zlepšenou kvalitu života, včetně fyzické, emoční a sociální složky zdraví (3, 4).

Možnosti bezinterferonové léčby

Současné možnosti bezinterferonové léčby představují kombinace sofosbuviru s jinými DAA nebo s RBV, kombinace paritaprevir potencovaný ritonavirem + ombitasvir ± dasabuvir a kombinace elbasviru s grazoprevi-

rem (3, 4). V České republice nejsou ještě komerčně dostupné kombinace sofosbuviru s velpatasvirem a elbasviru s grazoprevirem (říjen 2016).

Pozornost je při bezinterferonové léčbě nutné věnovat především lékovým interakcím, které jsou však dobře zdokumentované a uspokojivě řešitelné i v běžné klinické praxi. Podrobný přehled známých lékových interakcí všech léků schválených pro léčbu hepatitidy B a C lze nalézt na webových stránkách University of Liverpool (www.hep-druginteractions.org) (6). Zde je uveden velmi podrobný seznam nejčastěji používaných léků a jejich interakcí s antivirovými léky. Okamžité uveřejnění nově známých poznatků je pravidlem. V současnosti jde o nenahraditelnou pomůcku pro lékaře zabývajícího se léčbou chronických hepatitid B a C.

Kombinace sofosbuviru s jinými virostatiky nebo ribavirinem

Sofosbuvir (SOF) je nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy HCV, který *in vitro* vykazuje aktivitu vůči všem genotypům HCV. Ledipasvir (LDV) působí jako inhibitor komplexu NS5A. Blokuje dvě fáze virového replikačního cyklu, a sice syntézu RNA, ale také kompletaci virionu a pravděpodobně i proces jeho uvolnění z hepatocytu. Ledipasvir a sofosbuvir ve fixní jednotabletové kombinaci má široké pole uplatnění v léčbě pacientů infikovaných genotypy 1, 4, 5 nebo 6. Kombinovaná tableta obsahuje 400 mg sofosbuviru a 90 mg ledipasviru (7). Sofosbuvir v kombinaci s ribavirinem (RBV), který nemá přímý antivirový efekt, lze použít u infekce genotypy 2 a 3, ale účinnost této kombinace se v současnosti považuje za suboptimální (3, 4, 8). Kombinace SOF se simeprevirem (SMV), proteázovým inhibitorem 2. generace, je účinná proti genotypu 4 (u genotypu 1 se považuje nyní za suboptimální) a kombinace SOF a daklatasviru (DCV), inhibitoru NS5A, má účinnost proti všem genotypům HCV (3, 4). Od července 2016 je v Evropské unii schválena i fixní kombinace SOF



(400 mg) s velpatasvirem (VEP – 100 mg), což je inhibitor NS5A druhé vlny 1. generace s pangentypovou účinností a vyšší bariérou pro vznik rezistence (9).

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir a dasabuvir

Tato léčebná kombinace obsahuje v jedné tabletě (lék Viekirax) paritaprevir (inhibitor NS3/4A proteázy) v dávce 75 mg, potencovaný 50 mg ritonaviru, a ombitasvir (inhibitor NS5A) v dávce 12,5 mg. Doporučenou dávku představují 2 tablety jednou denně s jídlem. Ve druhé tabletě (lék Exviera) je dasabuvir, nenukleosidový inhibitor NS5B polymerázy, v dávce 250 mg. Podává se dvakrát denně 1 tableta. Tato kombinace léčiv, která se pro zjednodušení označuje jako 3D režim, blokuje všechny dosud známé úrovně replikace HCV. Ritonavir nepůsobí proti HCV, ovlivňuje farmakokinetiku a umožňuje podávání paritapreviru v nižší dávce a pouze jednou denně. Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypem 1, v případě infekce genotypem 4 se používá pouze paritaprevir + ombitasvir, tedy bez dasabuviru (10–19).

LITERATURA

1. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*, 2014; 61: p. 73–95.
2. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*, 2015; 63: p. 199–236.
3. European Association for the Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Summary. Dostupné na: www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf. Staženo 30.9.2016.
4. AASLD recommendation for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostupné na www.hcvguidelines.org. Staženo 15.8.2016.
5. Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Klin mikrobiol inf lek* 2015; 21(3): 83–98.
6. University of Liverpool. Drug interactions charts. Dostupné na www.hep-druginteractions.com.

Elbasvir s grazoprevirem

Jedná se o novou vysoce účinnou fixní kombinaci inhibitoru NS5A druhé vlny 1. generace elbasviru (EBR – 50 mg) s proteázovým inhibitorem 2. generace grazoprevirem (GZR – 100 mg). Tato kombinace je určena pro léčbu pacientů infikovaných genotypy 1 nebo 4 (20).

Závěr

Bezinterferonová léčba představuje zcela zásadní změnu terapeutických možností chronické hepatitidy C. Po více než 20 letech mizí nutnost použití interferonu alfa se všemi jeho nežádoucími účinky, kontraindikacemi i nutností injekční aplikace. Za absolutní minimum účinnosti se u bezinterferonové léčby bere dosažení SVR v 90% případů. Většinou je však tohoto cíle dosaženo u 95 a více procent léčených, v některých podskupinách pacientů je úspěšnost léčby 100%, a to již po 12 týdnech léčby a s minimem nežádoucích účinků.

7. HARVONI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf. Staženo 15.8.2016.
8. SOVALDI. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Staženo 15.8.2016.
9. EPCLUSA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf. Staženo 15.8.2016.
10. VIEKIRAX. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf. Staženo 15.8.2016.
11. EXVIERA. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: <http://www.ema.europa.eu/docs/>



cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf. Staženo 15.8.2016.

12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1594–1603.

13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1983–1992.

14. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfecting patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin. *Hepatology*, 2014; 60: p. 1136A.

15. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1604–1614.

16. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabu-

vir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 2014; 147: p. 359–365.

17. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*, 2014; 370: p. 1973–1982.

18. Pol S, Reddy KR, Baykal T, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results. *Hepatology*, 2014; 60: p. 1129A.

19. Urbánek P. Exviera, Viekirax. *Gastroent Hepatol*, 2015; 69: p. 75–80.

20. ZEPATIER. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf. Staženo 15.8.2016.



Okresní sdružení České lékárnické komory v Novém Jičíně, Spolek moravskoslezských farmaceutů, Česká farmaceutická společnost
Vás srdečně zvou na tradiční

XVIII. BESKYDSKÝ SLET LÉKÁRNÍKŮ

SOBOTA DNE 8. DUBNA 2017 OD 13.00 HODIN

TÉMA: FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII, NOVINKY Z ČLNK

Hotel Sepetná,
Ostravice



PROGRAM

SOBOTA 8. DUBNA

- 11.30** Registrace v recepci
- 13.00–13.10** Úvodní slovo
- 13.10** MUDr. Olga Zapletalová: Novinky v léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní
- 13.50** MUDr. Jan Král: Cévní mozkové příhody – akutní léčba a sekundární prevence
- 14.30** MUDr. Petra Bártová, Ph.D.: Léčba Parkinsonovy choroby
- 15.10–15.40** Přestávka na kávu
- 15.45** doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.: Léčba závratí, nejen farmakologická

- 16.30** PharmDr. Stanislav Synek: Novinky v léčbě epilepsie
- 17.10** PharmDr. Lubomír Chudoba: Novinky v činnosti představenstva ČLnK
- 18.00** Diskuze
- 19.30** Večeře
- 20.00** Společenský večer při cimbálovce

NEDĚLE 9. DUBNA: Ráno: výstup lékárníků na Lysou horu
Dobré boty a oblečení s sebou

Registrační poplatek: 500 Kč, bude vybírán při registraci

Za pořadatele: PharmDr. Pavel Grodza, PharmDr. Ivana Sokolová



Střípky z XVIII. symposia klinické farmacie René Macha

Tereza Toušková, Julie Strážnická, Eva Zimčíková

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Ve dnech 25. a 26. listopadu proběhl již XVIII. ročník Symposia klinické farmacie René Macha organizovaného Sekcí klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti JEP, z. s., (ČFS ČLS JEP) a Katedrou sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (FaF UK HK). Celé symposium bylo v letošním roce zaměřeno především na management bolesti a terapii onemocnění krve. Na sympoziu se tradičně sešli nejen kliničtí farmaceuti a lékaři, velký zájem o symposium byl i ze strany lékárníků. Oblíbenost symposia byla zřejmá už na počtu přihlášených, letošní ročník jich uvítal více než 420. Celé symposium probíhalo v příjemné a přátelské atmosféře.

Před zahájením vlastního symposia měli zájemci možnost zúčastnit se bloků e-DRBY I., II. aneb interaktivního řešení lékových problémů, kde bylo prezentováno mnoho zajímavých kazuistik z klinicko-farmaceutické praxe. Na tyto bloky navázal hlavní páteční a sobotní odborný program a celé symposium uzavíraly interaktivní workshopy.

Oba bloky e-DRBY I., II. se těšily velkému zájmu, posluchači měli navíc možnost vyjádřit svůj názor k otázkám u rozebíraných kazuistik, a to prostřednictvím interaktivních hlasovacích zařízení. Blok e-DRBY I. byl zaměřen nejen na bolest různého charakteru, ale i na možný vliv linezolidu na pokles trombocytů u pacienta po transplantaci srdce. Přednášející poté čelili mnoha dotazům týkajících se zavedených postupů na pracovištích přednášejících. Poměrně široká diskuze se rozvinula u sdělení zaměřeného na léčbu poporodní bolesti. PharmDr. Veronika Šigutová s posluchači diskutovala uplatnění neuroaxiálních blokad při normálním porodu, zároveň odpovídala i na otázku uplatnění nesteroidních antiflogistik v období po císařském řezu a různých forem jejich podání (intramuskulární vs. per os podání). U zdravotních sester a lékařů se intramuskulární podání diklofenaku neseťkalo s velkým ohlasem, podání per os ano. Po císařském řezu se snaží pacientku převést nejpozději 2. den po porodu na perorální formy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Tereza Toušková, touskovt@faf.cuni.cz
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie
Akademika Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(1e): e52–e60



Blok e-DRBY II. nabídl posluchačům rovněž velice zajímavá sdělení. Kromě problematiky intoxikace theofylinem byly řešeny i otázky antimigreniky indukovaného koronárního vazospazmu, použití roflumilastu u vybraných pacientů nebo úprava analgetické medikace u pacientky s infekcí kloubní náhrady. PharmDr. Dalibor Černý, Ph.D., vyzdvihl monokomponentní přípravky v léčbě bolesti pro lepší možnost změn dávek jednotlivých léčiv v průběhu léčby. Nejen PharmDr. Černý, ale i další lékaři a farmaceuti apelovali do řad posluchačů, aby hlásili nežádoucí účinky léčiv. Na základě průzkumu hlasovacími zařízeními mezi účastníky vyplynulo, že ne všichni mají jasno v tom, jaké nežádoucí účinky hlásit. PharmDr. Černý proto připomněl, že v současné době je nutné hlásit všechny závažné nežádoucí účinky – jak očekávané, tak neočekávané. V diskuzi bylo dále zmíněno porovnání roflumilastu a theofylinu. Zazněla například informace o tom, že není možná kombinace roflumilastu a theofylinu, roflumilast je upřednostňován především kvůli širšímu terapeutickému indexu v porovnání se theofylinem.

Symposium bylo oficiálně zahájeno úvodním proslovem předsedy programového a organizačního výboru symposia prof. RNDr. Jiřího Vlčka, CSc., a přivítáním významných hostů. Mezi ně patřili představitelé České farmaceutické společnosti (ČFS) ČLS JEP, z. s., a Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové – předseda ČFS prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., a děkan FaF UK HK doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D., kteří celou akci zaštitili. Symposia se dále zúčastnili proděkan FaF UK HK prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D., místopředseda ČFS ČLS JEP, z. s., PharmDr. Pavel Grodza, děkan a proděkan Farmaceutické fakulty VFU Brno MUDr. Tomáš Parák, Ph.D., a PharmDr. Jan Šaloun, Ph.D., ředitel SÚKLu PharmDr. Zdeněk Blahuta, prezident České lékárnické komo-

ry PharmDr. Lubomír Chudoba, členka výboru Sekce klinické farmacie Slovenské farmaceutické společnosti PharmDr. Vlasta Kákošová a předsedkyně České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP Mgr. Jana Gregorová.

Po oficiálním zahájení přednesl MUDr. Mastík své sdělení na velmi aktuální téma léčby bolesti hlavy a migrény. Během přednášky seznámil posluchače s primární a sekundární bolestí hlavy, pozornost byla věnována aktuálnímu pohledu na migrénu. Dále se MUDr. Mastík věnoval i tenzním bolestem hlavy a cluster headache a bolestem hlavy v souvislosti s vysazením farmakologicky účinné látky nebo naopak bolestí vyvolanou nadužíváním léčiv. MUDr. Mastík ve své přednášce zmínil i červené praporky pro rizikovou bolest hlavy, mezi které patří například náhlá a velmi silná bolest hlavy, kterou pacient doposud nezažil, silná bolest hlavy provázená horečkou nebo meningeálním drážděním či nově vzniklé bolesti u pacienta nad 50 let nebo u pacientů s nádorovou anamnézou. Samozřejmě nebyla opomenuta ani profylaxe a akutní léčba bolestí hlavy. Velký zájem vyvolala specifická antimigrenika a jejich užívání. MUDr. Mastík označil za hranici abúzu užití ergotaminu více než 5x za měsíc, v případě triptanu pak více než 10x za měsíc. Posluchači se na MUDr. Mastíka v panelové diskuzi obraceli s řadou zajímavých otázek. Mezi jinými byla řešena problematika léčby migrény u dětí, kdy MUDr. Mastík poučil posluchače o tom, že se uplatňují jednoduchá analgetika, případně antiflogistika, avšak triptany se dětem nepodávají. Zároveň upozornil i na důležitost zaléčení migrény v dětském věku, aby nepřešla do chronicity. Kromě těchto otázek s posluchači řešil i bolesti z nadužívání nebo uplatnění centrálních myorelaxancií při tenzních bolestech hlavy – v tomto případě poukázal na krátkou dobu podávání centrálních myorelaxancií. Během diskuze byla řešena i volba



oxygenoterapie u těžké formy cluster headache, kdy podávání kyslíku po dobu 3–5 minut zastaví záchvat bolesti. Problém u oxygenoterapie může představovat nutnost hrazení terapie pacientem.

S velkým zájmem posluchačů se setkal i prim. MUDr. Marek Hakl, Ph.D., který v pátečním bloku přednesl hned dvě sdělení, jedno týkající se neonkologické bolesti a opioidů, druhé zaměřené na farmakoterapii u vertebrogenních onemocnění. V průběhu přednášky byli posluchači informováni o vedlejších účincích opioidů i nevýhodách opioidů, jako jsou individuální tolerabilita, nejistá senzitivita k opioidům i specifické opioidní efekty, jako je tolerance, fyzická závislost nebo adiktivní potenciál. Důležitou část přednášky představovaly i indikace opioidů, monitoring léčby a zdůraznění podrobného zhodnocení všech aspektů na straně pacienta, kromě bolesti například i zhodnocení návykové a psychiatrické anamnézy nebo psychosociální situace.

Podle množství dotazů a ohlasů posluchačů byla velice úspěšná i další přednáška MUDr. Hakla, ve které se věnoval léčbě bolestí zad, a to nejen využitím nesteroidních antiflogistik, paracetamolu, myorelaxancií nebo opioidů, ale i cvičení, aplikaci tepla a chladu nebo použití akupunktury. MUDr. Hakl zdůraznil, že v případě lehké a středně těžké formy bolesti zad není vhodné pouze ležet, ale naopak je racionální přidat i odpovídající pohyb a cvičení. U 40–50 % pacientů s bolestmi zad účinkuje placebo, nejdéle však 3 měsíce. Byl zde diskutován také rozdíl v preferencích při terapii paracetamolem a metamizolem. Je odůvodněné nahrazování paracetamolu metamizolem? MUDr. Hakl upozornil na zvyšující se spotřebu metamizolu, avšak v případě léčby bolesti zad ji uvedl jako racionální. Metamizol má nízkou gastrotoxicitu, jeví se bezpečně i ve věkové skupině seniorů, nevýhodou je, že nejsou zatím dostatečně zmapována rizika při

terapii metamizolem. Vykazuje dobrý efekt v léčbě nociceptivní bolesti, v případě kombinovaného léčivého přípravku Algifen je navíc částečně hrazený pojišťovnou. MUDr. Hakl zaujal posluchače nejen znalostmi, ale i svým vtípem, kterým odlehčil téma bolestivé aplikace 8% transdermálního kapsaicinu. Užití Qutenzy (kapsaicin v transdermální formě) má i přes bolestivou aplikaci celou řadu výhod od zanedbatelné systémové distribuce v organismu, prakticky nulového rizika lékových interakcí, přes kompatibilitu s veškerou ostatní analgetickou terapií, až po aplikaci jednou za 3–6 měsíců. Navíc terapeutická odpověď je vysoká a je jasná do 1–2 týdnů od aplikace.

V panelové diskuzi pak MUDr. Hakl odpovídal na mnohé otázky. Zajímavá otázka se týkala výskytu spánkové apnoe v souvislosti s užíváním opioidů. Jak se posluchači od MUDr. Hakla dozvěděli, spánková apnoe se může objevit až po delším podávání opioidů, tzn. že se nemusí projevit hned na začátku terapie opioidy. MUDr. Hakl také poukázal na časté zneužívání/nadužívání tramadolu. Dle jeho názoru je problém způsoben tím, že tramadol může být předepsán jakýmkoli lékařem, není vázán indikačním omezením, a proto je mnohými pacienty zneužíván a tomuto jevu nelze v konečném důsledku více či méně zamezit.

Páteční blok přednášek obohatil o náhled do historie krátkým sdělením RNDr. PhMr. Jiří Dlouhý, který ve svém vstupu vzpomněl počátky některých nesteroidních antiflogistik a jejich uvedení na trh v kontrastu s novými poznatky. Na krátké sdělení dr. Dlouhého navázal prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., se zajímavou přednáškou týkající se rizik nesteroidních antiflogistik a možnostmi minimalizace těchto rizik.

V bloku pátečních přednášek nechybělo ani sdělení doc. MUDr. Jiřího Kozáka, Ph.D., na téma neuropatické bolesti, které vyvolalo u posluchačů



také mnoho otázek. Zajímavá byla například otázka zaměřená na kombinaci gabapentinu a pregabalínu u neuropatické bolesti. Současné podávání gabapentinu a pregabalínu se zdá nelogické, ale někteří lékaři je preferují s ohledem na vyšší účinnost této kombinované terapie. Doc. Kozák dále uvedl, že upřednostňovaná a zároveň logicky odůvodnitelnější je iniciace léčby gabapentinem a v případě jeho neúčinnosti náhrada za pregabalín.

Celý páteční den zakončil svou přednáškou MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D., který se ve své přednášce věnované nádorové bolesti zaměřil na problémy pacienta, jako je únava, bolest, nechutenství, nevolnost, kachexie nebo úzkost a deprese, ale i na cíle léčby nádorové bolesti. V rámci managementu bolesti pak zdůraznil základní body – kromě farmakoterapie i podporu zvládání bolesti s pomocí poradenství či psychoterapie. Zdůrazněna byla i individuální titrace dávek a velká inter- a intraindividuální variabilita nebo použití slabých a silných opioidů. Velmi zajímavou část přednášky představovala magistraliter příprava lékových forem s obsahem morfinu (sirup, kapsle, čípky), se kterou se někteří lékárníci mohou v průběhu praxe setkat. V rámci nádorové bolesti nemohla chybět ani bolest průlomová, strategie její léčby a v souvislosti s tím i transmukózní podávání fentanylu v podobě nosního spreje, sublinguální nebo bukální tablety či bukálního filmu.

Na programu symposia nemohla chybět ani volná sdělení, která odstartovala sobotní program. Mgr. Tereza Toušková seznámila posluchače s adherencí k inhalační léčbě u pacientů s těžkými formami chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Z jejího sdělení vyplynulo, že adherence nebyla dostatečná u více než poloviny ze 431 pacientů se středně těžkou nebo těžkou CHOPN, nezávisle na užívaném inhalačním systému, nejvíce pacientů chybovalo v absenci výdechu před samotnou inhalací a poté v inhalaci samotné (prudký a rychlý nádech při inhalaci práškových

forem vs. dlouhý a táhlý nádech při inhalaci aerosolů). Farmaceuti by se proto při výdeji inhalačních systémů měli zaměřit zejména na tyto aspekty související s aplikací inhalačních léčiv.

Druhé volné sdělení zabývající se vedlejšími metabolickými účinky atypických antipsychotik přednesla PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D. Hlavní pozornost byla věnována kardiometabolickému riziku a jeho redukci (např. už během 4týdenní léčby olanzapinem či risperidonem bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení celkového a LDL-cholesterolu, snížení svalové tkáně a nárůst BMI).

S posledním volným sdělením s přímou vazbou na některé přítomné lékárníky vystoupil Mgr. Ondřej Šimandl, který posluchače seznámil s výsledky dotazníkového šetření zaměřeného na užívání paracetamolu. Ze sdělení vyplynulo, že by měla být věnována větší pozornost edukaci pacientů o použití paracetamolu v těhotenství a při kojení nebo o dostupnosti paracetamolu v jednotlivých lékových formách.

Na volná sdělení plynule navázal blok přednášek, tentokrát zaměřený na hematologii. Otevřel ho doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D., svou přednáškou o rozdělení anémií a po přednášce doc. MUDr. Jaroslava Čermáka, CSc., o anémii při chronických onemocněních pokračoval přednáškou o sideropenické anémii. V té diskutoval projevy sideropenické anémie u dospělých (únavnost, snížená koncentrace, psychické změny, pálení jazyka, odyno- a dysfagické potíže, stomatitida) a u dětí (pika syndrom – nutkavé požívání hlíny, omítky, ledu), poukazyval na rizikové skupiny, laboratorní nálezy, diagnostiku a terapii. Z laboratorních nálezů např. uváděl, že u sideropenické anémie klesá hladina ferritinu pod 20 µg/l, v případě zánětu nebo v pokročilejším věku může být ferritin naopak zvýšen i přes sideropenii. Jak doc. Žák, tak doc. Čermák referovali o vysoké důležitosti objevu



hepcidinu (peptidu cirkulujícím v krvi a přítomným v moči). Hecpidin je syntetizován v játrech hepatocyty, jeho prekurzorem je prohepcidin. Hecpidin je považován za klíčový prvek, který reguluje metabolismus železa v organismu – tlumí jeho resorpci v duodenu a inhibuje jeho uvolňování z makrofágů. Produkce hepcidinu roste při nadbytku nebo alespoň nedostatku železa, anémii, hypoxii a zánětu – ovlivňuje změny metabolismu železa u anémií chronických chorob. Jeho využití je perspektivní v klinické praxi. Hladina hepcidinu v séru (moči) je u anémií chronických onemocnění zvýšena oproti sideropenii, kdy je hepcidin naopak snížen. Nové léčebné přístupy léčby anémií u chronických onemocnění, jak přednesl doc. Čermák, využívají v terapii právě hepcidinu, respektive ovlivnění jeho tvorby a účinku. Jsou vyvíjeny látky, které antagonizují tvorbu (erytroferon) nebo účinek (lexaptetid) hepcidinu. Před panelovou diskuzí vystoupil se svou přednáškou zaměřenou na postavení agonistů trombopoetinových receptorů v léčbě imunitní trombocytopenie MUDr. Libor Červinek, Ph.D. Z jejich zástupců zmínil užití romiplostimu a eltrombopagu. Doporučenou indikační skupinou těchto látek jsou právě pacienti s chronickou formou imunitní trombocytopenie, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby. Na dotaz, jestli jsou agonisté trombopoetinových receptorů léky druhé nebo další volby z finančních nebo jiných důvodů, MUDr. Červinek potvrdil, že je to otázka jejich vysoké ceny, která měsíčně vychází zhruba na 50 000 – 60 000 Kč.

Velice příjemné zakončení tohoto bloku představovala panelová diskuze se všemi přednášejícími, díky které mohli posluchači získat ještě lepší povědomí o této problematice. V průběhu diskuze zazněla řada zajímavých otázek, mezi jinými například otázka krevního dopingů ve sportu a použití erythropoetinu, kdy z odpovědi vyplynula zvýšená ten-

dence k trombembolismu a zvýšené riziko život ohrožujících komplikací. Objevovaly se i otázky cílené na konkrétní pacienty a postoj přednášejícího k hemosubstituci u těchto pacientů. Z řad posluchačů došlo i na konkrétní přípravky s obsahem železa a jejich snášenlivost – například porovnání přípravků Maltofer a Ferronat. Doc. Žák v tomto případě potvrdil, že Maltofer je oproti Ferronatu šetrnější. Tuto odpověď doplnil doc. Čermák o informaci, že dávka, která se vstřebá u Maltoferu, je sice menší než u Sorbifer Durules, avšak Maltofer je lépe snášen. Zájem vyvolalo i podávání omeprazolu a jeho souvislost s uvolněním železa z potravy. Odpověď doc. Žáka o narušení vstřebávání železa ze stravy při podání omeprazolu kvůli snížené aciditě vyvolala další otázky týkající se možnosti odděleného podávání inhibitoru protonové pumpy a železa. Obsáhlá diskuze pokračovala řešením problematiky léky navozené trombocytopenie. S polékovým stavem souvisela i jedna z posledních otázek diskuze, zda se přednášející setkal/i s aplastickou anémií. Doc. Čermák odpověděl na tuto otázku kladně, avšak poznamenal, že anamnéza může být dlouhodobá, samotné podání léku může nastartovat některý mechanismus, který vede ke vzniku aplastické anémie.

Poslední blok celého symposia otevřela poutavou přednáškou MUDr. Petra Bělohlávková. Posluchači měli možnost seznámit se s JAK inhibitory (inhibitory Janusovy kinázy) v léčbě idiopatické myelofibrózy a vybraných myeloproliferacích. Hned v úvodu přednášky byly definovány myeloproliferativní choroby jako skupina chorob s postižením kmenové myeloidní buňky se zachovanou proliferativní schopností a schopností vyžít. Existují různé podtypy těchto chorob, typickým znakem je pozitivita JAK2 mutace. MUDr. Bělohlávková se v průběhu přednášky dále věnovala vybraným onemocněním a použití JAK inhibitorů. Zajímavé výsledky přináší



například použití ruxolitinibu u polycytemia vera, který vedl u 21 % k dosažení primárního cíle (udržení hematokritu < 0,45, zmenšení sleziny), z individuálních složek primárního cíle došlo u 60 % k udržení hematokritu, u 40 % bylo dosaženo redukce velikosti sleziny, dále snížení výskytu trombembolických příhod a zlepšení celkových symptomů (pocení, svědění kůže). Ruxolitinib má dobré výsledky i u primární myelofibrózy, dokonce často představuje jedinou možnou léčbu. Při terapii ruxolitinibem došlo k redukcí velikosti sleziny, zmírnění celkových projevů nebo i zmírnění fibrózy ve dřeni. Oproti těmto kladům však chybí definice optimální odpovědi na léčbu JAK inhibitory, může být primární rezistence či se může rozvinout sekundární rezistence.

JAK inhibitory následně vystřídala přednáška o tyrozinkinázových inhibitech v léčbě chronické myeloidní leukemie. MUDr. Žáčková, Ph.D., přehledně popsala podstatu chronické myeloidní leukemie a uplatnění tyrozinkinázových inhibitorů v její léčbě, konkrétně použití imatinibu, nilotinibu nebo dasatinibu. Jednou z rolí, kterou MUDr. Žáčková zastává, je i role „pacientské advokátky“, proto byla dotázána, jak takové pacientské organizace fungují, jakou mají váhu a smysl. MUDr. Žáčková plénu rozšířila obzory týkající se pacientských organizací a podotkla, že konkrétně u chronické myeloidní leukemie má pacientská organizace i v naší republice významnou roli. Je vysoce aktivní například při vyjednání nižších úhrad léčiv pacienty a lepší dostupnosti léčiv.

Téma leukemie bylo společné i pro další přednášku, které se ujal MUDr. Arpád Kerekes. Konkrétně byla řešena specifika ambulantní léčby leukemie v dětském věku. Dr. Kerekes názorně demonstroval četnost a důvody hospitalizací dětí s touto diagnózou, kdy nejvyšší počet hospitalizací je nutný v době diagnózy a na počátku léčby. Značná část léčby akutní lymfoblastické leukemie (ALL), která představuje 80 % všech leukemií, probíhá

ambulantně. Poukázal také na nejrizikovější fázi léčby, kdy jsou podávány vysoké dávky kortikoidů a pacienti jsou ohroženi rozvojem mykotických i bakteriálních infekcí. K primární prevenci invazivních mykotických infekcí jsou používány azoly, jejichž podávání vyžaduje monitorování hladin, aby byla správně nastavena dávka léčiva. Další častou komplikací terapie představuje febrilní neutropenie.

V průběhu přednášky byla zmíněna i role fondu Krtek – nadačního fondu dětské onkologie, pod kterým od roku 2008 funguje domácí hospic. Tento fond umožňuje pomoc i dětem s jiným než onkologickým onemocněním, které limituje délku života (např. neurologická onemocnění).

Celé sympozium uzavřela společná přednáška PharmDr. Milady Halačové, Ph.D., a prof. RNDr. Jiřího Vlčka, CSc., a to na téma „Léky indukovaná hematotoxicita“. V úvodu přednášky posluchače seznámili se základními typy léky indukované hematotoxicity, konkrétně aplastickou anémií, hemolytickou anémií, leukopenií, neutropenií, agranulocytózou, trombocytopenií a koagulopatií. Poutavá přednáška byla doplněna a obohacena o zajímavé kazuistiky vztahující se k hematotoxicitě léčiv a jejich řešení.

V přestávkách mezi jednotlivými bloky přednášek mohli účastníci sympozia navštívit také posterovou sekci, kde bylo možné diskutovat s autory jednotlivých posterů. V letošním roce bylo vystaveno celkem 13 posterů. Oblasti, kterými se zabývaly, byly rozličné – od rizik farmakoterapie psychiatrických onemocnění v těhotenství, přes adherenci k imunosupresivní terapii u pacientů po transplantaci ledvin nebo k léčbě perorálními bisfosfonáty, až po správnou aplikaci očních kapek, která může být velmi ovlivněna farmaceutem. Odborná hodnotící komise vybrala nejlepší posterové sdělení s názvem „Analýza pádů u pacientů v rehabilitačním zařízení I.“, autorkou byla Mgr. Klára Šturcová.



Pokud měli účastníci zájem zvyšovat své znalosti nejen během přednášek odborníků, mohli se po skončení přednáškových bloků přihlásit navíc na jeden ze sedmi workshopů, kde byly v malých skupinách řešeny kazuistiky a různé lékové problémy. Většina témat workshopů překrývala témata celého symposia – samoléčba bolesti, specifika léčby bolesti v dětském věku, anémie a hematologické problémy, nechyběly ani workshopy zaměřené na terapii psoriázy a užívání antibiotik v klinické praxi. Při diskuzích na workshopech se ještě více ukázalo, že lékové problémy a jejich řešení nejsou černobílé, že je potřeba se na každý problém dívat z různých úhlů pohledu a nakonec, že často neexistuje jedno

univerzální řešení a různí odborníci řeší daný problém sice racionálně, ale každý jinak. A proto je tak důležité se scházet, diskutovat naše zkušenosti a klást si vzájemně otázky, abychom se nejen posouvali dále ve svých znalostech, ale primárně, aby z toho měl vždy co největší prospěch náš pacient. A proto bychom vás rády pozvaly do Mikulova na další ročník symposia, které se uskuteční 24.–25. 11. 2017 a bude zaměřeno na terapii revmatických onemocnění a léčiva ovlivňující imunitu. Na shledanou v Mikulově!

Autoři fotografií: T. Holeček, D. Suchánek

Obr. 1. Posterová sdělení



Obr. 2. Workshop 2 – Používání antibiotik v klinické praxi



**Obr. 3.** Předsedající bloku e-DRBY II. dr. J. Malý, dr. E. Zimčíková**Obr. 5.** Panelová diskuze – prof. J. Vlček, dr. J. Mastík, dr. M. Hakl (zleva)**Obr. 4.** Hosté XVIII. symposia klinické farmacie René Macha**Obr. 6.** doc. MUDr. P. Žák, Ph.D.



Obr. 7. Panelová diskuze – dr. D. Žáčková, dr. P. Bělohlávková, dr. A. Kerekes (zleva)



Obr. 8. Workshop 1 – Řešení hematologických lékových problémů





Praktické lékárenství

Ročník 13, 2017, číslo 1e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.,
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. Přemysl Černý,
PharmDr. Martina Lisá, Ph.D.,
PharmDr. Josef Malý, Ph.D.,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
PharmDr. Marie Zajícová

Poradní sbor:

prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc.,
doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.,
prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.,
RNDr. Jana Kotlářová, Ph.D.,
prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.,
prof. RNDr. PhMr. Dr. h. c. Jan Solich, CSc.,
prof. RNDr. Dr. h. c. Jaroslav Květina, DrSc.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



Vydavatel: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,

dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

Grafická úprava a sazba: Aneta Mikulíková, mikulikova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,

Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla

na rok 2017 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:

na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,

telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca

a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných

periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Vydavatel nese odpovědnost za údaje

a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat.

Na otištění rukopisu není právní nárok.



Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz