

Praktické lékárenství

6e
2015

www.solen.cz

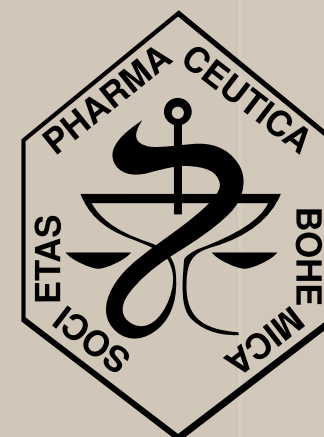
ISSN 1803-5329

ROČNÍK 11.

z obsahu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- Jak změni nová farmaka léčbu diabetu?
- Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii
- Současné poznatky imunogenetiky ve vztahu k rozvoji závažných
polékových kožních reakcí
- Nežádoucí účinky antipsychotické léčby



Časopis je vydáván ve spolupráci s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



Vážení a milí čtenáři,

opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu *Praktické lékárenství*.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu *Praktické lékárenství*

Aktuální farmakoterapie

3 Milan Kvapil

Jak změni nová farmaka léčbu diabetu?

9 Dana Syrová

Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii

14 Břetislav Lipový

Současné poznatky imunogenetiky ve vztahu k rozvoji závažných polékových kožních reakcí

24 Ludmila Kameníková, Jan Pomykacz, Hassan Farghali

Nežádoucí účinky antipsychotické léčby

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...



Jak změnit nová farmaka léčbu diabetu?

Milan Kvapil

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

Diabetes mellitus 2. typu je heterogenní onemocnění, stávajícími prostředky se nedaří u všech pacientů dosáhnout cílových hodnot kompenzace. Jsou proto hledány a objevovány zcela nové možnosti pro terapii hyperglykémie (inhibitory SGLT 2, gliptiny, agonisté receptoru pro GLP 1). Tato nová farmaka jsou nejméně stejně tak účinná, jako starší typy antidiabetik, jistě jsou však bezpečnější. Klíčovou vlastností je minimální riziko hypoglykémie. Postupně rozšiřují možnosti farmakoterapie diabetu 2. typu a umožňují individuální výběr a nastavení léčby.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, glifloziny, inhibitory SGLT 2, gliptiny, inhibitory DPP-4, glykovaný hemoglobin HbA1c, agonisté receptoru pro GLP 1, liraglutid, exenatid, lixisenatid.

How will diabetes treatment change with new pharmaceuticals?

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous disease, with the existing means failing to reach target values of compensation in all patients. Therefore, completely new options for treating hyperglycaemia are being sought and found (SGLT2 inhibitors, gliptins, GLP-1 receptor agonists). These new pharmaceuticals are at least as effective as older types of antidiabetic drugs, but they are certainly safer. Their key property is minimal risk of hypoglycaemia. They gradually expand the pharmacotherapy options for type 2 diabetes and allow for individual selection and adjustment of treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, gliflozins, SGLT2 inhibitors, gliptins, DPP-4 inhibitors, glycated haemoglobin HbA1c, GLP-1 receptor agonists, liraglutide, exenatide, lixisenatide.

Úvod

Diabetes mellitus se stává zdravotnickou i ekonomickou hrozbou nejen ve vyspělých zemích, ale na celém světě. Prudký vzestup prevalence pacientů s diabetem je celosvětově způsoben zvyšujícím se počtem nemocných trpících diabetem 2. typu. Záludnost této nemoci tkví v jejím pozvolném rozvoji, klinicky asymptomatické první fázi a kritickým dopadem pozdních komplikací. Přestože existují celosvětově přijatá doporučení pro terapii, v nichž dominuje na první pozici metformin, není problém

diabetu a jeho důsledků ani zdaleka vyřešen. Medicína nedovede zastavit progresi diabetu. Současně léčba, která je nyní k dispozici, nepůsobí u všech nemocných stejně. Nehledě na možné závažné nežádoucí účinky, které mohou být důsledkem i tak bezpečné terapie, jako je léčba metforminem, a jejichž incidence se zvyšuje v souvislosti se zvyšujícím se počtem léčených, není možné vždy dosáhnout současnou terapií cílových hodnot. Tyto skutečnosti jsou hlavními důvody, proč jsou hledány nové cesty terapie diabetu 2. typu.



Glifloziny

Glifloziny jsou úplně novou skupinou antidiabetik, které účinkují nezávisle na inzulinu nebo jeho receptoru.

Během období, kdy je glykémie v normálním rozmezí, je sice glukóza v glomerulech filtrována, ale v proximálním tubulu se kompletně resorbuje zpět. Jestliže se glykémie zvýší, koncentrace glukózy v ultrafiltrátu je také vyšší. Po překročení tzv. renální prahu se dostává glukóza do moči. V epiteliálních buňkách proximálního tubulu se nalézají dva typy sodíko-glukózových kotransportérů, které se označují zkratkou SGLT 1 a SGLT 2.

SGLT 2 se nachází velmi pravděpodobně pouze v proximálním tubulu. Mají typicky nízkou afinitu ke glukóze a vysokou kapacitu pro její přenos. Uspořádání umožňuje, že ultrafiltrát s vysokou koncentrací glukózy se dostává nejprve k transportnímu systému, který má vysokou kapacitu pro přenos a nepotřebuje mít velkou afinitu (SGLT 2). V této fázi se zpětně resorbuje až okolo 90 % přefiltrované glukózy, v dalším průběhu proximálního tubulu se nalézá systém (SGLT 1) s vysokou afinitou ke glukóze (ta je již z 90 % odčerpána, proto se její koncentrace snižuje), který za normální situace zabezpečí resorpci zbylé glukózy. Oba dva transportní systémy mají definovanou (individuálně) maximální kapacitu, po jejím vysycení se nestačí veškerá glukóza vstřebat, vyvine se glykosurie. Důsledkem je snížení glykémie a ztráta energie (ztráta 100 g glukózy denně se promítne do energetické bilance jako úbytek 400 kCal). Ztráta energie je následována úbytkem tělesné hmotnosti. Léky blokující SGLT 2 se nazývají glifloziny (inhibitory SGLT 2).

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2. Při terapii je běžným nálezem zvýšení objemu moči (do 400 ml/24 hodin). U osob s diabetem snižuje dapagliflozin glykovaný hemoglobin

o 0,70–0,78 % proti placebo po 12týdenní terapii. Jsou publikovány výsledky kombinační terapie s ostatními perorálními antidiabetiky a také s inzulinem, stejně jako výsledky dlouhodobého sledování. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně dvojnásobek poklesu hmotnosti po placebo.

Inhibitory SGLT 2 jsou novou třídou antidiabetických léků, které se patrně brzo dostanou do běžného použití. Jejich mechanismus účinku je předurčuje k pozici kombinované léčby u pacientů s diabetem 2. typu. Výhodnými vlastnostmi jsou dobrá účinnost, zatím malý počet nežádoucích účinků, malé riziko hypoglykémie. Lze soudit, že to budou léky s dobrým účinkem i na postprandiální glykémii. Velmi pozitivní vlastností je vliv na energetickou bilanci. Zvýšené ztráty glukózy (desítky gramů denně) „vylepšují“ energetickou bilanci – nebylo prokázáno, že by měli nemocní tendenci dojídat tuto ztrátu energie, takže výsledkem je konstantní snížení tělesné hmotnosti o několik kilogramů během 3 měsíců.

Gliptiny: inhibitory DPP-4

Gliptiny obecně inhibují aktivitu dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), enzymu, který rozkládá hormon GLP-1 (glucagon-like peptide-1), jenž je produkován v L buňkách tenkého střeva. Z tohoto důvodu se také tato skupina antidiabetik nazývá inhibitory DPP-4. Při léčbě gliptiny se zvyšuje hladina endogenně produkovaného GLP-1 na 2–3násobek. Výsledkem je znovunastolení fyziologických poměrů v regulaci metabolismu u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž byl prokázán defekt inkretinové osy.

GLP-1 zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost β -buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (obnovuje první fázi inzulinové sekrece), snižuje sekreci gluka-



gonu, a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty. Byl prokázán příznivý efekt na proliferaci β -buněk, současně bylo prokázáno omezení jejich apoptózy. GLP-1 také snižuje chuť k jídlu. Při kontinuální infuzi GLP-1 se zlepšuje kompenzace diabetu, je významně ovlivněna postprandiální glykémie i glykémie nalačno. Účinek na sekreci inzulinu je tzv. glukózo-dependentní. To znamená, že se neprojevuje při normální nebo snížené glykémii, taktéž ustává při poklesu glykémie na normální hodnotu. Tato vlastnost vysvětluje minimální riziko hypoglykémie při léčbě gliptiny.

Tím, že gliptiny zablokují aktivitu DPP-4, zpomalí výrazně jinak velmi rychlý katabolismus GLP-1 (poločas pouze několik minut) a jeho koncentrace se zvýší. Gliptiny tedy potencují účinky GLP-1, což v klinické praxi odpovídá bezpečnému zlepšení kompenzace diabetu.

Sitagliptin byl uveden na trh před 8 roky jako první zástupce této nové skupiny antidiabetik, inhibitorů DPP-4, nazývaných také gliptiny. V současnosti jsou k dispozici ještě vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a nově alogliptin.

Mechanismus účinku je u gliptinů stejný, klinické vlastnosti velmi blízké, proto lze k popisu použít prvního zástupce, který byl uveden na trh. V České republice je sitagliptin k dispozici již více než 5 let. Proto jsou s touto molekulou největší zkušenosti ze všech gliptinů. Sitagliptin je možno proto považovat za gliptin, který má v současnosti nejvíce dat dokládajících jeho bezpečnost jak z klinických studií, tak i z běžné klinické praxe. Potvrzené účinnosti odpovídá širší indikací, které jsou registrovány podle SPC. Je možné ho použít v monoterapii při intoleranci či kontraindikaci metforminu, v dvojkombinaci s metforminem či sulfonylureou nebo glitazony. Sitagliptin je také registrován pro použití v trojkombinaci s metforminem a sulfonylureou. Taktéž je sitagliptin možné přidat k léčbě inzulinem. Sitagliptin je v první řadě

účinné antidiabetikum pro terapii diabetu 2. typu. Snižuje glykovaný hemoglobin o 0,7 až 1,2 % podle různých klinických studií, s excesem snížení v kombinaci s metforminem o 3,5 % u špatně kompenzovaných pacientů. Recentní metaanalýza prokázala průměrné snížení glykovaného hemoglobinu proti placebo o 0,74 %.

Metaanalýza publikovaná začátkem roku 2013 hodnotila kardiovaskulární bezpečnost sitagliptinu. Do analýzy bylo zahrnuto 14 611 účastníků 25 prospektivních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studií. Sitagliptin nezvyšoval kardiovaskulární riziko, po adjustaci byla incidence velkých kardiovaskulárních příhod 0,65/100 roků terapie sitagliptinem a 0,74/100 roků terapie komparátorem (RR 0,83; CI 0,53–1,30). V přímém porovnání se sulfonylureou byla incidence 0,00/100 roků terapie sitagliptinem a 0,86/100 roků terapie sulfonylureou (RR 0,00; CI 0,00–0,31).

Již letité klinické zkušenosti, množství klinických studií a pozorování řadí sitagliptin mezi ověřené, účinné a bezpečné léky pro terapii diabetu 2. typu, tedy mezi základní terapii diabetu 2. typu. V dohledné době bude následován molekulou, která má velmi blízký klinický účinek a jednu zásadní výhodu pro zlepšení adherence pacientů k terapii – účinkuje 7 dní. Tato molekula byla zkoušena pod kódovým názvem MK 3102, nyní jí byl přiřazen název omarigliptin. MK-3102 je velmi nadějnou alternativou léčby standardními gliptiny. Aplikace jednou týdně při zachování stejné účinnosti a nízkého rizika nežádoucích účinků může významně zlepšit complianci pacientů a tak zlepšit výsledky terapie v reálném světě běžné klinické praxe.

Agonisté receptoru pro GLP-1

Agonisté GLP-1 receptoru se v posledních letech staly významnou součástí portfolia léčiv využívaných v léčbě osob s diabetem



2. typu. Jejich léčebné výsledky souvisí s příznivým působením GLP-1 v několika úrovních fyziologických procesů, které spojují trávení a zpracování živin. V klinické diabetologii je využit především vliv GLP-1 v beta buňkách pankreatu na zvýšení glukózou stimulované inzulinové sekrece a biosyntézy inzulinu. GLP-1 dále inhibuje sekreci glukagonu z alfa buněk a tak redukuje jaterní produkci glukózy, taktéž vykazuje centrální účinek na pocity sytosti.

Prvním registrovaným byl exenatid, aplikován 2× denně snižoval zejména glykémii postprandiálně. Druhým registrovaným byl liraglutid, který se zdá být „zlatým standardem“ pro tuto léčbu. Má optimálně vyvážené účinky na glykémii nalačno a postprandiálně, velmi dobrou toleranci ze strany pacienta a velmi dobrý klinický efekt. Je aplikován jednou denně.

Lixisenatid je novým selektivním agonistou GLP-1 receptoru určeným pro aplikaci 1x denně. Jeho molekulu tvoří řetězec 44 aminokyselin, který nese některé strukturální podobnosti s exendinem-4. Lixisenatid se s vysokou selektivitou váže ke GLP-1 receptoru a jeho afinita k receptoru je asi 4x vyšší než u nativního GLP-1. Jako u jiných agonistů GLP-1 receptoru je stimulace sekrece inzulinu lixisenatidem závislá na glukóze a lixisenatid vykazuje příznivé účinky i na zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení příjmu potravy. V průběhu studií II. fáze klinického zkoušení se ukázalo, že optimálním kompromisem mezi účinností a bezpečností preparátu je dávka 20 µg podávaná 1× denně před největším resp., kterýmkoliv jídlem dne.

Z klinického pohledu, ve vztahu k fenoménu postprandiální glykémie je jistě racionální rozlišení na dvě skupiny – prandiální a non-prandiální agonisté GLP1R. Mezi prandiální agonisty je zařazován exenatid a nově registrovaný lixisenatid. Mezi non-prandiální pak liraglutid a do České republiky konečně přicházející exenatid LAR/

QW. Toto dělení nemá žádný vztah k celkovému antidiabetickému potenciálu, je pouze připomínkou, že v praxi by bylo vhodné vybírat antidiabetika podle individuálního profilu pacienta. Alternativní dělení je možné podle poločasu účinku – krátkodobě účinné (exenatid a lixisenatid) a dlouhodobě účinné (liraglutid a exenatid QW/LAR).

Exenatid LAR/QW

Exenatid je syntetickou, biotechnologicky vyrobenou obdobou molekuly, která se v přírodě nalézá ve slinách ještěra, a nazývá se exendin – 4. Více než 50 % molekuly exenatidu se shoduje s lidským GLP-1. Exenatid vykazuje shodnou afinitu k receptoru pro GLP-1, současně však není inaktivován enzymem DPP-4. Byl úspěšně zaveden do terapie diabetes mellitus 2. typu. Relativní nevýhodou je krátký biologický poločas (4 hodiny), v jehož důsledku je nutno aplikovat exenatid dvakrát denně. Proto byla vyvinuta forma exenatid QW (dříve označovaný LAR), v níž je molekula exenatidu zabudována do PLG (poly-/D, L-lactide-co-glycolide/) mikrosfér.

Exenatid QW musí být aplikován subkutánně. Po aplikaci do podkoží dochází k postupné hydrataci mikrosféry. Exenatid se postupně uvolňuje a difunduje do okolí, odkud je dále vstřebáván do krevního oběhu a dostává se k receptorům pro GLP-1. Při aplikaci jednou týdně (QW) je dosaženo terapeutické koncentrace po třech aplikacích, ustáleného stavu obvykle po 6 až 7 týdnech. Cílem zavedení exenatidu QW bylo dosažení větší účinnosti, snížení incidence nežádoucích účinků ze strany zažívacího traktu (zčásti jsou vázány na kolísání plazmatické hladiny exenatidu), zlepšení compliance pacientů.

Exenatid QW snižuje významně tělesnou hmotnost, pokles hmotnosti je srovnatelný s exenatidem aplikovaným dvakrát denně. Exenatid QW vykazuje nižší incidenci gastrointestinálních



nežádoucích účinků (dyspepsie, nevolnost, zvracení) proti exenatidu aplikovaném dvakrát denně.

Exenatid QW zvyšuje účinnost standardního exenatidu, snižuje incidenci nežádoucích účinků ze strany gastrointestinálního traktu, je dobře přijímán pacienty.

Literatura

1. Washburn WN. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: novel antidiabetic agents. *Expert Opin Ther Pat.* 2012; 22(5): 483–494.
2. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003; 89: 3–9.
3. Wright EM. Renal Na⁺-glucose cotransporters. *Am J Physiol* 2001; 280: F10–F18.
4. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012; 44(4): 375–393.
5. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh SJ. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care.* 2011; 34(9): 2015–2022.
6. Shah NK, Deeb WE, Choksi R, Epstein BJ. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(1): 80–94.
7. Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012; 156(6): 405–415.
8. De Meester I, et al. Natural substrate of dipeptidyl peptidase IV. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 477: 67–87.
9. Ahrén B. Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr. Diab. Rep.*, 2003; 3: 365–372.
10. Al Sifri S, et 2010 Ramadan Study Group: The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011; 65(11): 1132–1140.
11. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(5): 1049–1058.
12. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 1061–1072.
13. Furukawa S, Kumagi T, Miyake T, et al. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. *Endocr J.* 2012; 59(4): 329–333.
14. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2012; 9(2): 109–116.
15. Harashima SI, Ogura M, Tanaka D, et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2012; 66(5): 465–476.
16. Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, et al. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(3): 268–275.
17. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(9): 795–802.
18. Kvapil M. Léčba kombinací bazálního inzulínu a inkretinové terapie. *Diabetologie* 2013, Triton, Praha.



- 19.** Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(2): 215–223.
- 20.** Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(Suppl 3): 57–64.
- 21.** Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2012; 29(1): 14–25.
- 22.** Öz Ö, Kıyıcı S, Ersoy C, et al. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94(2): 212–216.
- 23.** Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(11): 1453–1469.
- 24.** Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(7): 644–652.
- 25.** Rizos EC, Ntzani EE, Papanas N, et al. Combination Therapies of DPP4 Inhibitors and GLP1 Analogues with Insulin in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Jun 22, PubMed PMID: 22724475.
- 26.** Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(1): e15–7.
- 27.** Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(5): 562–576.

- 28.** Stafford S, Elahi D, Meneilly GS. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(6): 1148–1149.
- 29.** Werner U, Haschke G, Herling AW, Kramer W. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010; 164: 58–64.
- 30.** Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and Safety of the Once-Daily GLP-1 Receptor Agonist Lixisenatide in Monotherapy. *Diabetes Care* 2012; 35: 1225–1231.
- 31.** Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience* 2012, 13: 33.
- 32.** D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptid 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004; 286: E882–E890.
- 33.** Exenatide: AC 2993, AC002993, AC2993A, exendin 4, LY2148568. *Drugs R D*. 2004; 5(1): 35–40.
- 34.** Exendin 4: AC 2993, AC 2993 LAR. *BioDrugs*. 2002; 16(3): 220–222.
- 35.** DeYoung MB, MacConell L, Sarin V, et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13(11): 1145.

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 18.12. 2014

Převzato z *Klin Farmakol Farm* 2015; 29(1): 22–24

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz



Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii

Dana Syrová

Nemocniční lékárna VFN Praha

Rituximab je monoklonální protilátka, která byla jako první registrována k léčbě hematologických malignit. Váže se na povrch B-lymfocytů, které mají na povrchu antigen CD20. V roce 1997 byl schválen FDA (Food and Drug Administration) k použití v léčbě pro relabovaný nebo refrakterní folikulární lymfom. Výsledky dalšího zkoumání vedly později k rozšíření indikace na oblast revmatologie a nefrologie. Zavedení do praxe přineslo obrat v léčbě a změnilo osud nemocných, zejména minimalizací toxicity a vyšší specifitou účinku. Cílená léčba monoklonálními protilátkami se dnes stala (standardní) součástí léčebných postupů u řady onemocnění.

Klíčová slova: rituximab, monoklonální protilátky, CD20, B-lymfocyt.

Current application of rituximab in pharmacotherapy

Rituximab is the first registered monoclonal antibody in the treatment of hematologic malignancies. It binds to the surface of B-lymphocytes that have CD20 antigen on the surface. It was approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 1997 for the treatment of relapsing or refractory follicular lymphoma. The results of further investigations extended its indication to other specialities such as rheumatology and nephrology. Its introduction in the practice represented a turning point in the treatment and changed the patients' fate, particularly due to its minimal toxicity and higher effect specificity. Targeted monoclonal antibody therapy has now become a regular (standard) part of medical practice in a variety of diseases.

Key words: rituximab, monoclonal antibodies, CD20, B-lymphocyte.

Úvod

S rozvojem výzkumu v oblasti molekulární biologie a poznáváním regulačních pochodů buněk se objevily nové cesty biologické léčby, jakými jsou monoklonální protilátky. Koncepce monoklonálních protilátek byla známá již v 19. století, ale teprve objevením a popsáním tvorby v roce 1975 pomocí hybridomu začala éra v praktickém využití. Objevitelem byl George Kohler, Cesar Milstein a Niels Jerne, kteří obdrželi v roce 1984 Nobelovu cenu za tento objev a za práci v oblasti imunitního systému. Principem hybridomů je vytvoření nesmrtelných linií buněk

vzniklých fúzí buněk myelomu a imunizovaných B-lymfocytů ze sleziny myši (1–3).

Charakteristika rituximabu

Jedná se o chimérickou (myší-lidskou) monoklonální protilátku namířenou proti antigenu CD20, což je neglykolyzovaný fosfoprotein. Těžké řetězce jsou složeny z 451 aminokyselin a lehké mají 213 aminokyselin. Konstantní část protilátky IgG1 je lidská a zabezpečuje efektorové funkce (Fc fragment). Tím se minimalizuje tvorba protilátek (anrtidrug antibodies) proti rituximabu. Variabilní část



(Fab fragment), zajišťující vazbu na CD20, je myšího původu. CD20 se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech. Nevyskytuje se na kmenových hemapoetických buňkách, pro-B-buňkách, normálních plazmatických buňkách ani na jiných normálních buňkách. Je exprimován ve vysoké koncentraci až v 95 % nehodgkinských B-lymfomů (2, 4). Po navázání protilátky se tento antigen neinternalizuje a neuvolňuje z povrchu buňky, necirkuluje v plazmě jako volný antigen a nevzniká tak kompetice o navázání protilátek. Rituximab se vyrábí kultivací ovariálních buněk čínských křečků.

Mechanismus účinku

Navázání rituximabu na povrch B-lymfocytu vede k zahájení imunitních reakcí, jejichž konečným důsledkem je lýza buňky. Mezi mechanismy účinku patří cytotoxická reakce vyvolaná aktivací komplementu (CDC – complement dependent cellular cytotoxicity), protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita (ADCC – antibody dependent cellular cytotoxicity), tedy aktivace na protilátce dependentních cytotoxických buněk (aktivace receptoru Fc na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk). Přímá vazba rituximabu na antigen CD20, který kontroluje vápníkový kanál v průběhu buněčného cyklu, vyvolává apoptózu, jejímž konečným výsledkem je smrt B-lymfocytů. Rituximab zvyšuje i citlivost nádorových buněk k chemoterapii (3, 5).

Indikace

První indikací po zavedení do praxe v roce 1997 byly nehodgkinské B-lymfomy. Na základě dalších výzkumů, klinických studií a praktických zkušeností se jeho indikace postupně rozšířily i mimo oblast hematologické onkologie. V současné době mezi schválené terapeutické indikace patří:

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

- u dosud neléčených pacientů s folikulárním lymfomem (FL) III. a IV. klinického stadia v kombinaci s chemoterapií,
- udržovací terapie u pacientů s FL, kteří odpovídají na indukční léčbu,
- u pacientů s FL III. a IV. klinického stadia po druhém nebo dalším relapsu po chemoterapii nebo při chemorezistenci,
- u pacientů s CD20 pozitivním difuzním velkobuněčným lymfomem z B-buněk v kombinaci s chemoterapií.

Chronická lymfatická leukemie (CLL)

- u pacientů s dříve neléčenou nebo relabující či refrakterní CLL v kombinaci s chemoterapií.

Revmatoidní artritida (RA)

- v kombinaci s metotrexátem u pacientů, kteří odpovídali nedostatečně či netolerovali léčbu chorobu modifikujícími léky (DMARD – disease modifying antirheumatic drugs), včetně jednoho či více inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF – tumour necrosis factor alpha).

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

- u pacientů k indukci remise v kombinaci s glukokortikoidy.

Farmakodynamické vlastnosti

Podání rituximabu vede ke snížení počtu B-lymfocytů v periferní krvi již od první dávky. U pacientů s hematologickou malignitou je pokles velmi rychlý – do 3 dnů. Jejich počet se obnovuje



v průběhu 6 měsíců po léčbě a k normálu se vrací během 12 měsíců po ukončení terapie. Koncentrace sérových imunoglobulinů zůstávají stabilní (4). Hluboká deplece B-lymfocytů byla pozorována u pacientů s RA po podání dvou infuzí rituximabu. Obnova začala obvykle od 24. do 40. týdne. U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou počet B-lymfocytů klesal po dvoutýdenním podání infuzí pod 10 buněk/ μ l (6). Obnova začala až po 6 měsících s návratem po 12 respektive 18 měsících. U malého počtu pacientů dochází k obnově po delší době trvající až 2 roky i déle.

Dávkování

Při léčbě lymfomů je doporučená dávka intravenózně (i. v.) 375 mg/ m^2 tělesného povrchu dle předepsaného chemoterapeutického režimu. U CLL se podává v prvním cyklu léčby 375 mg/ m^2 a v každém dalším cyklu se pokračuje dávkou 500 mg/ m^2 . V indikaci RA se podávají celkem dvě infuze 1 000 mg rituximabu s odstupem 14 dnů. Léčbu je možné zopakovat nejdříve za 24 týdnů pokud přetrvává reziduální aktivita nemoci. U granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopické polyangiitidy se aplikují 4 dávky rituximabu 375 mg/ m^2 jednou týdně.

Způsob podávání

Léčivo se musí podávat na specializovaném pracovišti pod dohledem zkušeného lékaře s návazností na možnost intenzivní léčby včetně resuscitace. Podání je možné ambulantně s monitorováním vitálních funkcí. Před každou aplikací je nutno podat premedikaci: antipyretikum a antihistaminikum. U hematologických malignit se navíc přidává i glukokortikoid, pokud není součástí

léčby. Pacientům s RA se doporučuje 100 mg methylprednisolonu i. v. (7, 8). U nemocných s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se doporučuje podat i. v. 1 000 mg methylprednisolonu 1 až 3 dny před první infuzí rituximabu. Poslední dávka může být v den infuze. Na ni by mělo navazovat perorální podávání, maximálně však 80 mg denně a postupně snižovat methylprednisolon dle klinického stavu.

V hematoonkologické indikaci (NHL) je možné aplikovat lék od konce roku 2014 i subkutánně (s. c.) ve fixní dávce 1 400 mg. Nelze ho podat pacientům v monoterapii s FL ve stadiu III. a IV., kteří jsou rezistentní k chemoterapii nebo prodělávají druhý či další relaps onemocnění. V těchto indikacích nebyla zatím stanovena bezpečnost podávání. První dávka rituximabu musí být ale vždy podána i. v. a další dávky lze podat s. c. K tomuto podání je dostupný přípravek MabThera 1 400 mg s. c., který nelze zaměňovat za MabTheru 100 mg a 500 mg určenou k i. v. podání (6). Bezpečnostní profil je srovnatelný s přípravkem pro infuzní podání s výjimkou reakcí v místě vpichu (bolest, otok, ztuhnutí, krvácení, erytém, pruritus, vyrážka). Výhodou je kratší doba aplikace bez nutnosti nitrožilního přístupu (9). Obsažený enzym hyaluronidáza zajišťuje dobrou vstřebatelnost, a tím i optimální biologickou dostupnost (10). Léčebná odpověď je stejná s i. v. podáním. Proběhlé studie ukazují vyšší počet kompletních remisí (11).

Nežádoucí reakce

Rituximab je relativně málo toxický preparát. Je snášen poměrně dobře opakovaně a po delší dobu. Infuzní reakce jsou nejčastějším nežádoucím účinkem rituximabu. Akutní cytokinová reakce při nebo po infuzi vyvolaná uvolněným interleukinem 6



(IL-6) a TNF způsobuje třesavku, teplotu, nevolnost. Infuzní reakce se mohou vyskytovat až v 35 % případů při prvním podání, později jejich výskyt klesá. Většina reakcí je mírných, vzácně se mohou vyskytnout i závažnější reakce. Výskyt reakcí se snižuje při profylaktické aplikaci 100 mg solubilního methylprednisolonu, event. paracetamolu a antihistaminik 30 minut před infuzí. Reakci lze zmírnit rovněž zpomalením či přerušením infuze. Frekvence výskytu vedlejších reakcí se obvykle snižuje s podáváním dalších infuzí léku. Mezi další nežádoucí reakce patří zvracení, hypotenze, urtika, vyrážka, slabost, svědění kůže, bolest hlavy, dušnost, bronchospasmus, otok jazyka a hrdla, iritace hrdla, rýma, pocit návalů horka a syndrom z rozpadu tumoru. V revmatologické indikaci se objevuje vedle infuzní reakce nejčastěji bolest hlavy, hypertenzní reakce, nauzea, pruritus, kopřivka a zčervenání.

Z mechanismu účinku vyplývá i možné riziko infekčních komplikací. Metaanalýza RCT provedených v revmatologii ukázala jen velmi mírné zvýšení rizika závažných infekcí oproti MTX (4,7 vs. 3,2 na 100 pacientoroků). Nebyl pozorován vzestup výskytu oportunních infekcí, tuberkulózy či reaktivace TBC infekce. Pacientům s akutní infekcí (např. sepse, oportunní infekce, tuberkulóza) by neměl být podáván. Použití rituximabu u pacientů s anamnézou opakovaných i chronických infekcí by mohlo přispět k větší náchylnosti k závažné infekci. Doporučuje se monitorovat hladiny imunoglobulinů. Vyskytly se i případy reaktivace hepatitidy B a progresivní multifokální leukoencefalopatie (8, 12, 13). Bylo popsáno 57 případů progresivní multifokální encefalopatie (PML) po léčbě RTX, z toho ale v 52 případech onkologické léčby a pouze u 5 při léčbě autoimunitních onemocnění (3 u RA a 2 u SLE). Většina nemocných byla léčena

dalšími imunosupresivními léky. PML se vyskytuje u nemocných s těmito diagnózami i bez léčby RTX. Rovněž má být zváženo podání u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění pro možný výskyt kardiopulmonálních komplikací. Tito pacienti musí být pečlivě monitorováni. Není žádná evidence o tom, že by rituximab zvyšoval frekvenci malignit.

Závěr

Rituximab přinesl zásadní obrat a znamená velký pokrok v léčbě řady onemocnění. Účinný je tam, kde B-lymfocyty hrají důležitou roli v patogenezi. Největší úspěch slaví zejména v hematatoonkologii, kde pozitivně ovlivňuje výsledky léčby a osud pacientů. Rituximab změnil léčebné postupy v hematatoonkologii. Zavedení do standardních postupů znamená prodloužení mediánu celkového přežití. V revmatologii bylo prokázáno, že rituximab v kombinaci s metotrexátem snižuje rychlost progresu kloubního poškození a zlepšuje fyzické funkce. Mezi další choroby, kde se zdá být rituximab účinný a mohl by najít uplatnění, jsou například idiopatická trombocytopenní purpura, autoimunní hemolytická anémie, dermatomyositis, systémový lupus erythematodes, roztroušená skleróza. Indikace jsou předmětem dalšího výzkumu a klinických studií. Rituximab představuje cílenou a méně toxickou terapii s vyšší specifitou účinku.

Literatura

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497.
2. Papajík T, Faber E, Indrák K. Nové směry a perspektivy v léčbě hematologických malignit. *Interní Med* 2003; 2: 71–77.



3. Belada D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. *Remedia* 2008; 18(6): 416–423.
4. Vášová I, Mayer J, Navrátil M. Rituximab v léčbě lymfoproliferativních onemocnění. *Trendy ve farmakoterapii. Příloha Zdravotnických novin* 2002; 3: 7–9.
5. McLaughlin P. Rituximab perspective on single agent experience and future directions in combination trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 3–16.
6. EMEA, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf, přistoupeno 22. 2. 2015.
7. Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007; 17: 440–447.
8. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatické artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Česrevmatol* 2007; 15: 73–90.
9. Rule S, Collins G, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics* 2014; 17(7): 459–468.
10. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 2013; 109: 1556–1561.

11. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, Berge C, Bittner B, Boehnke A, McIntyre Ch, MacDonald D. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet oncol* 2014; 15: 343–352.
12. Ryšavá R. Možnosti použití biologické léčby u nemocných s glomerulárními chorobami. *Urologie praxi* 2012; 13(6): 246–252.
13. Strojil J, Ciferská H. Vybrané aktuality v indikacích imunosupresiv. *Interní Med* 2009; 11(9): 402–404.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2015

Převzato z Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 84–86

PharmDr. Dana Syrová

Nemocniční lékárna VFN Praha

U Nemocnice 2, Praha 2

syrova.dana@vfn.cz



Současné poznatky imunogenetiky ve vztahu k rozvoji závažných polékových kožních reakcí

Břetislav Lipový

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

Lékařská fakulta Masarykova Univerzita Brno

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří do širší skupiny závažných polékových kožních reakcí (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome). V průběhu posledního desetiletí dochází k progresi povědomí o patofyziologické povaze jednotlivých syndromů a mechanismů účinku léků, které k rozvoji těchto stavů vedou. Díky případům nakupení těchto stavů u příbuzných pacientů se došlo k názoru, že za řadou SCARs může být genetická predispozice (zejména v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu-MHC). Z tohoto pohledu jsou nejlépe prozkoumané zejména antikonvulziva (lamotrigin, fenytoin, karbamazepin), allopurinol, či některá antiretrovirotika (nevirapin). Následující přehledový článek se pokouší shrnout nejaktuálnější informace z této oblasti.

Klíčová slova: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, HLA systém.

Recent findings of immunogenetics in relation to the development of serious drug-induced skin reactions

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří do širší skupiny závažných polékových kožních reakcí (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome). V průběhu posledního desetiletí dochází k progresi povědomí o patofyziologické povaze jednotlivých syndromů a mechanismů účinku léků, které k rozvoji těchto stavů vedou. Díky případům nakupení těchto stavů u příbuzných pacientů se došlo k názoru, že za řadou SCARs může být genetická predispozice (zejména v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu-MHC). Z tohoto pohledu jsou nejlépe prozkoumané zejména antikonvulziva (lamotrigin, fenytoin, karbamazepin), allopurinol, či některá antiretrovirotika (nevirapin). Následující přehledový článek se pokouší shrnout nejaktuálnější informace z této oblasti.

Key words: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, HLA system.

Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří k závažným kožním polékovým reakcím (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také

další dva syndromy, které nesou označení DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome) (1). TEN patří k nejzávažnějším syndromům ze skupiny SCARs a je zatížena vysokou mortalitou kolem



30 % (2). I když se dnes postupem času objevují střípky její patofyziologické povahy, stále v mnohých případech tápeme. Jedná se o polékovou toxoalergickou reakci, ovšem udává se, že v 4–10 % není v anamnéze pacientů s rozvojem TEN zjištěn žádný medikament (3). V rámci patofyziologie dominuje indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junkce. Při vystupňování apoptózy je patrný jeden z důležitých klinických znaků – Nikolského fenomén (obrázek 1).

Tento syndrom poprvé popsal Alan Lyell, skotský dermatolog, v roce 1956 u 4 pacientů. I když v jeho původním pojednání šlo o dvě dnes již odlišné příčiny rozvoje exfoliativního onemocnění, stafylokokový syndrom opařené kůže a toxickou epidermální nekrolýzu, není pochyb o tom, že patřil k pionýrům v popisu do té doby neznámého syndromu (4). Proto dnes toxická epidermální nekrolýza nese jeho jméno, Lyellův syndrom. V době, kdy popsal Lyell nové bulózní onemocnění, odborná veřejnost byla již dávno seznámena s tzv. Stevens-Johnsonovým syndro-

mem. Již v roce 1922 si Stevens a Johnson všimli dvou případů dětí s erozivní stomatitidou, febrilií, konjunktivitidou a kožními erupcemi charakteru spíše makul nežli bul (některé obsahovaly i nekrotické centrum) (5).

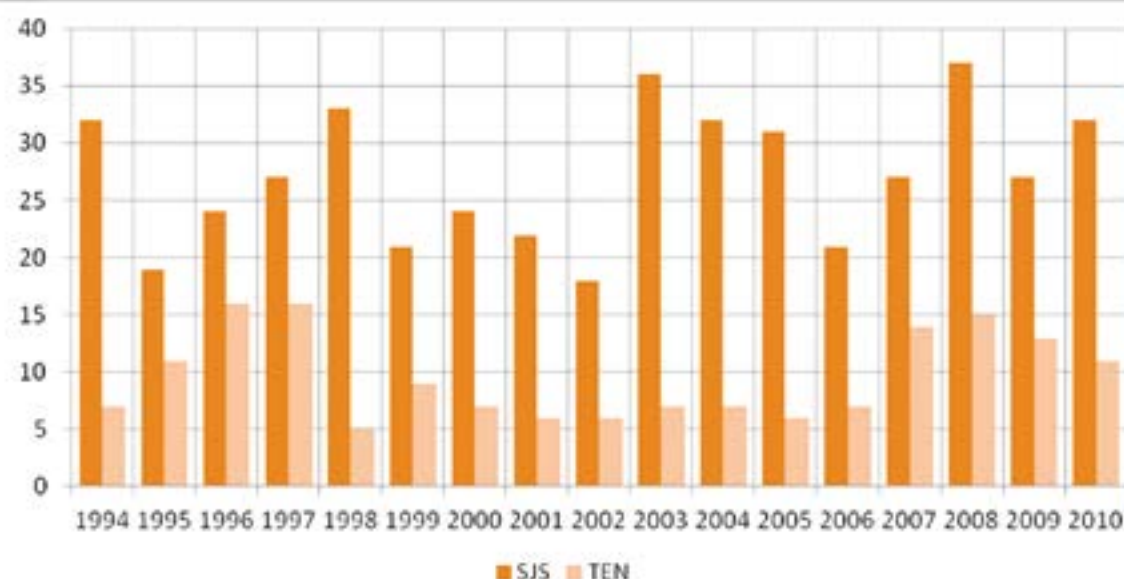
Epidemiologie

Výskyt obou syndromů je, nejen v evropské populaci, zcela raritní. Velké studie, které se zabývají epidemiologickou charakteristikou, vykazují incidenci u SJS okolo 4–6 případů/milion obyvatel a rok. Z pohledu výskytu je TEN ještě daleko vzácnější nežli SJS, jeho incidence se pohybuje okolo 0,5–2 případy/milion obyvatel a rok. Data získaná z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), porovnávaná s jednotlivými popáleninovými centry, ukazují, že průměrný výskyt v České republice je v případě SJS 2,64 případů/milion obyvatel a rok a v případě TEN 0,93 případů/milion obyvatel a rok (6). Počet hlášených případů SJS a TEN v jednotlivých letech období 1994–2010 je znázorněn v grafu 1.

Obrázek 1. Nikolského fenomén u pacienta s toxickou epidermální nekrolýzou



Graf 1. Počet hlášených případů SJS a TEN v České republice v období let 1994–2010 (6)



Nejčastější léky v rozvoji TEN nebo SJS

Dnes je známo přes 200 preparátů, které jsou podezřelé z rozvoje SJS nebo TEN, a stále přibývají další. Data z nejrecentnějších prací popisují rozvoj bulózního onemocnění po požití například danazolu, telapreviru, dronedaronu, vemurafenibu, vorikonazolu aj. (7, 8, 9, 10, 11). Naopak u řady preparátů je tento potenciál znám již několik desetiletí. Většinou se kožní projevy začínou manifestovat do 3 týdnů po zahájení terapie, ojediněle se vyskytnou až po 8 týdnech. Nejčastěji zmiňované preparáty v rozvoji SJS nebo TEN jsou znázorněny v tabulce 1.

Asociace HLA systému a SCARs

Za posledních deset let došlo k výraznému pokroku z pohledu pochopení samotného mechanismu indukce rozvoje nejen TEN, ale většiny bulózních onemocnění. U řady pacientů, s různým

Tabulka 1. Nejčastější preparáty, které jsou obviňovány z rozvoje SCARs (ACEI-Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ASA – kyselina acetylsalicylová)

Allopurinol
Antibiotika (beta-laktamy, trimethoprim-sulfamethoxazol, makrolidy, chinolony)
Antiepileptika
Kortikosteroidy
Paracetamol, Indometacin, Ibuprofen, ACEI, ASA, Furosemid aj.

typem SCARs, byla zjištěna pozitivní rodinná anamnéza. Tato skutečnost vedla k hypotéze, že za rozvojem těchto syndromů může stát určitá genetická predispozice (asociace s HLA systémem) (12). Dnes mezi nejlépe prozkoumané preparáty patří antikonvulziva, allopurinol a antiretrovirotika.

Antikonvulziva (Lamotrigin, Fenytoin, Karbamazepin)

Karbamazepin je aromatické antikonvulzivum. Udává se, že během prvních tří měsíců používání dochází k mírnějším kožním reakcím u zhruba 10 % pacientů (spíše makulopapulózní erupce) (13). V souvislosti s karbamazepinem a genetickou podstatou SCARs existují nejrobustnější data u přítomnosti HLA-B*15:02 (pouze u pacientů se SJS/TEN) (14). Jedná se o data získaná výhradně z populačních studií v oblasti jihovýchodní Asie (Čína, Vietnam, Kambodža, Thajsko, Indie). Při dalším cíleném zkoumání na přítomnost HLA-B*15:02 u jiných populací (japonské, korejské nebo evropské) nebyly potvrzeny výsledky z populace



jihovýchodní Asie (15). U pacientů těchto národností nebyla pozorována spojitost s rozvojem SJS/TEN a přítomnosti HLA-B*15:02. Za jedno z možných vysvětlení můžeme považovat samotnou variabilitu přítomnosti této alely na celém světě. Udává se, že alela HLA-B*15:02 je přítomna v populaci jihovýchodní Asie v 8 % (Čína 10,2 %, Malajsie 8,4 %, Thajsko 8,4 %, Indonésie až 16,7 %), u indické populace byl zjištěn výskyt této alely v 0–6 % v závislosti na samotném regionu (16). V jiných oblastech na světě nepřekračuje výskyt této alely 1 % a např. v Evropě je její výskyt 0,4 % (12).

V roce 2014 byla publikována data srovnávající výskyt HLA-B*15:02 alely u pacientů užívající karbamazepin s a bez rozvoje SJS/TEN. Bylo zjištěno, že z 5 pacientů medikujících karbamazepin se SJS/TEN mají přítomnost této alely 2 pacienti, zatímco z 52 pacientů s karbamazepinem, ale bez SJS/TEN, pouze 2 pacienti (40 % vs. 3,8 %). OR 16,67; 95 % (1,70–162–96) $P = 0,0349$ (OR – Odds ratio, P – p value) (17).

Při dalším cíleném hledání specifických alel důležitých pro rozvoj jednotlivých SCARs byla objevena jiná, HLA-A*31:01, a to jednak u evropské, ale i japonské populace (18, 19). Dle publikovaných dat je možno říci, že přítomnost této alely může za rozvoj nejrozličnějších SCARs během terapie karbamazepinem (SJS/TEN i DRESS). Výsledky tohoto prvního zjištění byly podrobeny meta-analýze v rámci specifického registru označeného jako RegiSCAR. Z tohoto registru vyplynulo, že HLA-A*31:01 je silně spojena s karbamazepinem indukovaným DRESS u evropské (OR 57,6; 95 % CI 11,0–340; $P < 0,001$) (CI – confidence interval) i čínské populace (OR 23,0; 95 % CI 4,2–125; $P < 0,001$), ale nebyla potvrzena asociace mezi přítomností této alely a rozvojem SJS/TEN po karbamazepinu (20). Pro přehlednost jsou data získaná z této

metaanalýzy znázorněna v tabulce 2. Dle výsledků lze usuzovat, že v případě SJS/TEN byla přítomnost této alely v asijské skupině dokonce „protektivní“ z pohledu rozvoje těchto syndromů (byla zaznamenána vyšší incidence nosičství u pacientů, kteří medikovali karbamazepin a nebyla u nich zaznamenána přítomnost SJS/TEN). Přesto ani tyto výsledky nemusí znamenat, že přítomnost této alely není spojena s rozvojem i jiných SCARs než jen DRESS. Zvláště u SJS/TEN se dnes domníváme, že jde pouze o jakousi pohotovost k rozvoji těchto syndromů a že samotný syndrom musí být vázán na mnohdy i kombinaci několika faktorů (stres, menstruace, infekce apod.)

Další publikace pouze potvrdily výsledky z RegiSCAR registru. Dle publikovaných dat lze dnes říci, že použití detekce přítomnosti alely HLA-A*31:01 se nedá v evropské ani jiné populaci použít v rámci screeningu pacientů užívajících karbamazepin z pohledu rozvoje SJS/TEN. V rámci testování přítomnosti dalších specifických alel, zejména v asijské populaci, bylo zjištěno, že přítomnost

Tabulka 2. Spojitost mezi HLA-A*31:01 a SCARs po karbamazepinu (20)

	Evropa	Asie/Čína
DRESS přítomen	10 pacientů (7 +HLA-A*31:01) 70 %	10 pacientů (5 +HLA-A*31:01) 50 %
SJS/TEN přítomen	20 pacientů (3 +HLA-A*31:01) 15 %	53 pacientů (1 +HLA-A*31:01) 1,9 %
DRESS ani SJS/TEN Nepřítomen	257 pacientů (10 +HLA-A*31:01) 3,9 %	72 pacientů (3 + HLA-A*31:01) 4,2 %



HLA-B*15:08 (indická populace), HLA-B*15:11 (korejská populace) a HLA-B*15:18 (japonská populace) může vést k indukci různých SCARs způsobených užíváním karbamazepinu (12, 21, 22). Důvodem může být jejich vysoký stupeň aminokyselinové homologie právě s HLA-B*15:02 (23).

V rámci výše zmíněných dat reagovaly světové regulační a kontrolní orgány (FDA – Food and drug Administration) doporučením před začátkem terapie karbamazepinem u Asiatů vyšetřit právě přítomnost alely HLA-B*15:02 v rámci primární prevence rozvoje SCARs. Na druhou stranu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) vydalo doporučení směřující k pacientům, kteří již užívají karbamazepin a jsou zároveň nosiči alely HLA-B*15:02. Pokud terapie trvala déle než 3 měsíce a nedošlo k zaznamenání žádné SCARs, může být karbamazepin dále s opatrností medikován (24).

V případě dalších antikonvulziv, jako jsou fenytoin a lamotrigin, je situace komplikovanější skutečností, že doposud chybí data z robustních studií. V případě fenytoinu, a zejména lamotriginu jde pouze o jednotky pacientů. Navíc všechna data pochází opět z jihovýchodní Asie, kde je incidence nosičů alely HLA-B*15:02 vysoká. Dá se tedy předpokládat, že její přítomnost může být spojená i s rozvojem SJS/TEN u pacientů užívajících fenytoin a lamotrigin? V roce 2013 odpublikovali Cheung a kol. data čínské populace, která se zabývají spojitostí přítomnosti HLA-B*15:02 a rozvojem SJS/TEN i u jiných aromatických antiepileptik (25). Z výsledků této studie je patrná velmi silná asociace přítomnosti HLA-B*15:02 a medikace fenytoinu v rozvoji SJS/TEN (OR 4,26; 95 % CI 1,93–9,93; $P < 0,001$). V případě lamotriginu již spojitost nebyla tak výrazná (OR 3,59; 95 % CI 1,15–11,22; $P < 0,03$). I když u ani jednoho z antiepileptik

není závislost na přítomnosti alely HLA-B*15:02 tak výrazná jako v případě karbamazepinu, přesto i v indikaci fenytoinu vydala FDA doporučení, které u nosičů právě této alely doporučuje důrazně zvážit vyhnutí se fenytoinu jako alternativě za karbamazepin. V souvislosti s potenciálním rizikem rozvoje SJS/TEN po medikaci lamotriginu je nutno zmínit také práci Parka a kol. V jejich souboru bylo sice pouze 5 pacientů se SJS/TEN po lamotriginu, ale tři z nich byli nosiči alely HLA-B*44:03 (26).

Fricke-Galindo a kol. publikovali v roce 2014 výsledky studie asociace HLA alel a antiepileptik v mexické populaci (27). Celkem bylo do studie zařazeno 21 pacientů, u kterých došlo po podání karbamazepinu, fenytoinu nebo lamotriginu k rozvoji SCARs, 31, kteří tolerovali antiepileptika, a 225 zdravých dobrovolníků. Výskyt HLA-C*08:01 alely u skupiny s fenytoinem a SCARs byl daleko větší než u skupiny pacientů, kteří fenytoin tolerovali ($p = 0,0179$), nebo v populaci zdravých dobrovolníků ($p < 0,0001$). V průběhu této studie bylo také zjištěno, že HLA-A*02:01:01, HLA-B*35:01:01, HLA-C*04:01:01 se častěji vyskytují u pacientů, u kterých došlo k SCARs po lamotriginu v porovnání s pacienty, kteří lamotrigin tolerovali ($p = 0,0048$). Rozdíl byl ještě daleko vyšší v porovnání se zdravou populací ($p < 0,0001$).

Allourinol

Allopurinol je preparát, který je celosvětově velmi rozšířen. WHO ho zařadilo do seznamu esenciálních medikamentů, které by měly být celosvětově dostupné v základní péči. Jedná se izomer hypoxantinu, který inhibuje xantinoxidázu a používá se jako antiurikum. V souvislosti s užíváním allopurinolu je výskyt SCARs udáván mezi 2–3 %, výskyt závažných kožních



reakcí, které mohou skončit i fatálně, okolo 0,4 % (28). Nejčastěji v souvislosti se SCARs indukovanými allopurinolem je zmiňována přítomnost alely HLA-B*58:01. Poprvé byla tato asociace zjištěna u populace Tchaj-wanu. Z dat získaných z této studie zjišťujeme 100% (51/51) přítomnost HLA-B*58:01u pacientů se SCARs užívajících allopurinol, zatímco u populace tolerantní k rozvoji SCARs po allopurinolu byl HLA-B*58:01 20/153, tedy 15 % (29). Otázkou následně bylo, jak jsou na tom ostatní populace. U čínské populace byla zjištěna velmi silná asociace mezi přítomností této alely a rozvojem SCARs. U studií z jiných zemí Asie a Austrálie není zaznamenána tak silná spojitost (30). V Japonsku byla zjištěna souvislost pouze mezi 36–40 % (31). Evropská data ukazují podobnou souvislost jako data z Austrálie, kdy z 31 pacientů s SJS/TEN byla zjištěna přítomnost HLA-B*58:01 u 19 pacientů, tj. 61 % (32). V práci Goncala a kol. sledovali výskyt SCARs u portugalské populace, do svého sledování zařadili 25 pacientů (14 žen) ve věku 29 až 93 let (33). Většina z pacientů měla několik léků v chronické medikaci, nicméně allopurinol byl u nich před rozvojem SCARs zařazen de novo (k rozvoji SCARs od začátku terapie allopurinolem bylo 8 týdnů). U 19 pacientů byly zaznamenány symptomy svědčící pro DRESS (horečka, eosinofilie, abnormální funkce ledvin a jater, generalizovaný exantém a otok obličeje). U zbývajících 6 pacientů byl diagnostikován SJS/TEN. Z celkového počtu 25 pacientů medikujících recentně allopurinol byla nalezena pozitivita pro HLA-B*58:01 u 16 pacientů (64 %). V této studii byly srovnávány tři větve (allopurinol medikující se SCARs, allopurinol medikující bez SCARs a normální populace). Výsledky jsou znázorněny v tabulce 3.

Tabulka 3. Spojitost užívání allopurinolu a nosičství alely HLA-B*58:01 na rozvoji SCARs (33)

	Allopurinol + SCARs +	Allopurinol + SCARs -	Allopurinol – SCARs -
N (pozitivita HLA-B*58:01)	16/25 (64 %)	1/23 (4,3 %)	63/3200 (1,96 %)
OR		39,11	88,52
95 % CI		4,49–340,51	37,69–207,92

Již v roce 2011 byl publikován na téma asociace HLA-B*58:01 a rozvoje SJS/TEN u pacientů medikujících allopurinol přehledový článek s relativně robustními daty (30). Celkem byly v databázi nalezeny 4 studie zahrnující pacienty medikující allopurinol se dvěma větvemi – se a bez SJS/TEN (Bylo takto identifikováno 55 pacientů se SJS/TEN), a 5 studií, kde byly proti sobě postaveny skupiny pacientů se SJS/TEN po užívání allopurinolu a jako kontrola normální populace nemedikující allopurinol (69 pacientů se SJS/TEN) (29, 31, 32, 34, 35). Kumulativně u 50 ze 69 pacientů, u kterých došlo k rozvoji SJS/TEN po požití allopurinolu, bylo zjištěno nosičství HLA-B*58:01. Zatímco výskyt této alely v populaci byl pouze u 171 z 3 378 zdravých dobrovolníků. Z těchto studií byla pouze práce autorů Lonjou a kol. z Evropy. Zbývajících počet pacientů a zdravých dobrovolníků byl opět z Asie.

I díky výše zmíněným zjištěním doporučuje nejen u asijské populace FDA používat alternativu u HLA-B*58:01 positivity v případě zvažování podání allopurinolu. Zde vnímám zásadní rozdíl proti primárnímu genetickému screeningu u antikonvulziv (primárně zaměřené pouze na asijskou populaci).



Antiretrovirotika (Nevirapin, Abacavir)

U antiretrovirotik je situace poměrně složitá. Je již dnes všeobecně známo, že HIV pozitivní pacienti mají vyšší výskyt rozvoje SJS/TEN, než je tomu u zdravé populace. Za touto skutečností stojí dva důležité body, první z nich je samotná infekce, druhý je častá nutnost antibiotické nebo chemoterapeutické léčby. Zejména velmi frekventní je použití trimetoprim-sulfamethoxazolu u pacientů, kteří mají pneumocystovou pneumonii. Možná právě proto je toto chemoterapeutikum nejčastějším antimikrobiálním preparátem, který může za rozvoj SJS/TEN. Proto je mnohdy velmi složité určit, jestli za rozvoj SJS/TEN může samotné antiretrovirotikum nebo virová infekce, ev. kombinace obou příčin. Přesto existují dva preparáty ze skupiny antiretrovirotik, které mohou iniciovat rozvoj SJS/TEN na podkladě jisté genetické predispozice. Jsou jimi nevirapin a abacavir. Je jasné, že pokud v předešlých skupinách byl základním problémem nedostatek robustních dat, tak v tomto případě bude situace ještě horší. Existují studie, které poukazují na zvýšenou četnost HLA-B*35:05 u pacientů, u kterých byl zaznamenán exantém po podání nevirapinu (36). Jednalo se opět o studii z Thajska. Již v roce 2006 byla publikována také práce z Evropy, kdy na populaci HIV pozitivních pacientů ze Sardinie byla zjištěna spojitost s DRESS po podání nevirapinu a pozitivitou v nosičství HLA-B*14:02 (37). Nicméně dodnes nejsou k dispozici spolehlivá data, která by ukázala na silnou asociaci ve výskytu některé z alel HLA systému a SCARs u pacientů užívající nevirapin.

V souvislosti s použitím abacaviru byl pozorován podobný syndrom, jako je DRESS, přesto se v drobnostech odlišoval. Tento stav byl pojmenován Abacavir Hypersensitivity Syndrom (ABC HSS),

který je rovněž doprovázen různě rozsáhlým exantémem (38). Základní odlišnosti od DRESSu byly zejména gastrointestinální potíže (zvracení a průjem). Další zajímavostí je také skutečnost, že se stav kompletně upraví během několika dní po vysazení abacaviru pouze s podpůrnou terapií. Studie ukazující, že ABC HSS má silnou spojitost s přítomností HLA-B*57:01, byla publikována již před více než 10 lety (39, 40). Další zajímavosti v souvislosti se SCARs po požití abacaviru je, že studie většinou pocházejí od pacientů z geograficky vzdálených částí světa, přesto s historickými vazbami (australská a britská populace).

Závěr

Z prezentovaných dat vyplývá, že se postupně poodkrývá skutečnost, že za řadou SCARs může být genetický podklad. V mnohých případech již tyto základní genetické poznatky vedou k jednoznačným závěrům pro klinickou praxi a primární prevenci rozvoje SCARs. Bohužel zatím žádná data z České republiky, která by mohla být srovnávána s evropskou nebo asijskou populací, nebyla dosud prezentována, přesto se sílící imigrací budeme možná v následujících letech konfrontováni s primárním genetickým screeningem u vybraných medikamentů i my.

Literatura

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear H, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Archives of Dermatology. 1993; 129(1): 92–96.
2. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, Spinks AB. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal ne-



crolysis treated in burns centres. Burns. 2014; 40(7): 1245–1254. doi: 10.1016/j.burns.2014.02.006.

3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331(19): 1272–1285.

4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol. 1956; 68(11): 355–361.

5. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL, Archambault, Mersfelder. „Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature“. American Journal of Health-System Pharmacy. 2010; 67(3): 206–213. doi: 10.2146/ajhp080603.

6. Lipový B, Klosová H, Tokarik M, Kempný T, Chaloupková Z, Štětínský J, Brychta P, Brož L, Němečková Crkvenjaš Z. Severe bullous diseases in the Czech Republic. Epidemiology Reports 2014; 2: 5. doi: 10.7243/2054-9911-2-5.

7. Koh W, Tay Y, Koh M. Danazol-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. Dermatol Online J. 2015; 21(1). pii: 13030/qt24v513b9.

8. Shuster M, Do D, Nambudiri V. **Severe cutaneous adverse reaction to telaprevir.** Dermatol Online J. 2015; 21(1). pii: 13030/qt2zq8z9zt.

9. Gecks T, Prochnau D, Franz M, Jung C, Kühnert H, Schliemann S, Figulla HR. Toxic Epidermal Necrolysis During Dronedarone Treatment: First Report of a Severe Serious Adverse Event Of A New Antiarrhythmic Drug. Cardiovasc Toxicol. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print].

10. Jeudy G, Dalac-Rat S, Bonniaud B, Hervieu A, Petrella T, Collet E, Vabres P. Successful switch to dabrafenib after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol. 2014 Nov 10. doi: 10.1111/bjd.13522. [Epub ahead of print].

11. Gomulka J, Wilson BD, Joyce JC. Toxic epidermal necrolysis due to voriconazole: case report and review. Dermatol Online J. 2014; 20(9). pii: 13030/qt2pt32578.

12. Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. J Immunol Res. 2014; 2014: 565320. doi: 10.1155/2014/565320.

13. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL Jr, Tran E, Berger R, Müller DJ, Whirl-Carrillo M, Caudle KE, Pirmohamed M; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(3): 324–328. doi: 10.1038/clpt.2013.103.

14. Wang Q, Zhou JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, Chen SD, Yang LB, Cai XD, Dai QL, Hong H, Wang HX. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. Seizure. 2011; 20(6): 446–448. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.003.

15. Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. J Clin Neurosci. 2011; 18(10): 1289–1294. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.054.

16. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. **Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations.** Nucleic Acids Res. 2011 Jan; 39 (Database issue): D913–919. doi: 10.1093/nar/gkq1128.

17. Khor AH, Lim KS, Tan CT, Wong SM, Ng CC. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. Epilepsia. 2014 Nov; 55 (11): e120–124. doi: 10.1111/epi.12802.

18. McCormack M, Alfrevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, Sills GJ, Marson T, Jia X, de Bakker PI, Chinthapalli K, Molokhia M, Johnson MR, O'Connor GD, Chaila E, Alhusaini S, Shianna KV, Radtke RA, Heinzen EL, Walley N, Pandolfo M, Pichler W, Park BK, Depondt C, Sisodiya SM, Gold-



stein DB, Deloukas P, Delanty N, Cavalleri GL, Pirmohamed M. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011; 364(12): 1134–1143. doi: 10.1056/NEJMoa1013297.

19. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nakamura Y. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(5): 1034–1041. doi: 10.1093/hmg/ddq537.

20. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, Tsai SH, Wu TL, Bellón T, Tamouza R, Fortier C, Toubert A, Charron D, Hovnanian A, Wolkenstein P, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14(3): 281–288. doi: 10.1038/tpj.2013.40.

21. Kim SH, Lee KW, Song WJ, Kim SH, Jee YK, Lee SM, Kang HR, Park HW, Cho SH, Park SH, Min KU, Chang YS; Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res*. 2011; 97(1–2): 190–197. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.08.010.

22. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010 Dec; 51 (12): 2461–2465. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.

23. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(6): 1562–9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.990.

24. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, Connolly MB, Ito S, Carleton BC; CPNDS clinical recommendation group. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 496–506. doi: 10.1111/epi.12564.

25. Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, Lo SV, Ng MH, Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*. 2013; 54(7): 1307–1314. doi: 10.1111/epi.12217.

26. Park HJ, Kim SR, Leem DW, Moon IJ, Koh BS, Park KH, Park JW, Lee JH. Clinical features of and genetic predisposition to drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a single Korean tertiary institution patients-investigating the relation between the HLA -B*4403 allele and lamotrigine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(1): 35–41. doi: 10.1007/s00228-014-1764-0.

27. Fricke-Galindo I, Martínez-Juárez IE, Monroy-Jaramillo N, Jung-Cook H, Falfán-Valencia R, Ortega-Vázquez A, Alonso-Vilatela ME, López-López M. HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(15): 1881–1891. doi: 10.2217/pgs.14.135.

28. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, Lee MT. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(2): 153–158. doi: 10.1038/clpt.2012.209.

29. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(11): 4134–4139.

30. Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syn-



drome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Med Genet. 2011; 12: 118. doi: 10.1186/1471-2350-12-118.

31. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. 2008; 9(11): 1617–1622. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.

32. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M; RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics. 2008; 18 (2): 99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.

33. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, Martinho A. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. Br J Dermatol. 2013; 169(3): 660–5. doi: 10.1111/bjd.12389.

34. Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, Park HW, Chang YS, Cho SH, Min KU, Kang HR. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26(11): 3567–3572. doi: 10.1093/ndt/gfr060.

35. Kang HR, Jee YK, Kim YS, Lee CH, Jung JW, Kim SH, Park HW, Chang YS, Jang IJ, Cho SH, Min KU, Kim SH, Lee KW; Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. Pharmacogenet Genomics. 2011; 21(5): 303–307. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834282b8.

36. Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, Tantisiriwat W, Charoenyingwattana A, Sura T,

Chantratita W, Nakamura Y. HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. Pharmacogenet Genomics. 2009; 19(2): 139–146. doi: 10.1097/FPC.0b013e32831d0faf.

37. Ciccacci C, Di Fusco D, Marazzi MC, Zimba I, Erba F, Novelli G, Palombi L, Borgiani P, Liotta G. Association between CYP2B6 polymorphisms and Nevirapine-induced SJS/TEN: a pharmacogenetics study. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(11): 1909–1916. doi: 10.1007/s00228-013-1549-x.

38. Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review. AIDS Read. 2001; 11(4): 222–226.

39. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Fling ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet. 2002; 359(9312): 1121–1122.

40. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet. 2002; 359(9308): 727–732.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2015

Převzato z Dermatol. praxi 2015; 9(3): 124–127

MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN LF a MU Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

blipovy@fnbrno.cz



Nežádoucí účinky antipsychotické léčby

Ludmila Kameníková¹, Jan Pomykacz², Hassan Farghali¹

¹LF UK a VFN, Farmakologický ústav, Praha

²Psychiatrická nemocnice Bohnice, ústavní lékárna, Praha

Závažným problémem dlouhodobé terapie antipsychotickými látkami bývá výskyt mnohočetných nežádoucích účinků. Z výčtu jednotlivých nežádoucích účinků plyne velká zodpovědnost lékařů psychiatrů za správný výběr antipsychotické látky dle celkového posouzení fyzického a duševního stavu pacienta při zvážení benefitu/rizika dané farmakoterapie.

Klíčová slova: antipsychotika, nežádoucí účinky, extrapyramidové symptomy.

Adverse effects of antipsychotic treatment

The long term use of antipsychotics with several adverse effects is addressed. The article enumerates these adverse effects to emphasize the importance of thorough treatment according to the overall physical and psychic conditions of the patient with the assessment of benefit/risk ratio of the given agent.

Key words: antipsychotics, adverse effects, extrapyramidal symptoms.

Úvod

Zavedení první syntetické antipsychotické látky (chlorpromazin v roce 1952) způsobilo velké změny v terapii psychóz. Hlavní využití antipsychotik je zaměřeno především na léčbu schizofrenie a akutních behaviorálních stavů. Kromě toho se využívají k léčbě antisociálního chování, motorických tiků, nepoddajných škytavek a k doplnění terapie u psychických depresí, bipolárních poruch a mánie. V klinických studiích bylo prokázáno, že zavedení antipsychotik do terapie podstatně snížilo počet hospitalizovaných, navrátilo pacienty do normálního života a zvýšilo jejich důstojnost.

Koncem 80. let došlo k uplatnění antipsychotických látek 2. generace s méně zaznamenanými extrapyramidálními symptomy (1). Přes dvě dekády klinického užívání antipsychotik 2. generace se uvádělo, že jsou efektivnější a dokonce bezpečnější než látky

1. generace (2). Později provedenými studiemi (3, 4) se nepotvrdila žádná preference mezi oběma skupinami, neboť každá skupina vykazuje v klinické praxi výhody i nevýhody (5). Výběr vhodných antipsychotik závisí na náchyllosti jednotlivce

k nežádoucím účinkům a vhodným výběrem by se mělo jim předejít. I když uplynulo již šest desítek let od zavedení prvního neuroleptika do terapie a máme k dispozici řadu látek 1. a 2. generace antipsychotik, stále se řeší problematika mnoha nežádoucích účinků, vyskytujících se v průběhu téměř vždy dlouhodobé terapie.

Základní antipsychotické látky

Skupina typických antipsychotických látek 1. generace není jednotná ve svých účincích. Látky jedné podskupiny (chlorpromazin, levomepromazin, thioridazin, chlorprothixen) vykazují výraznější



sedativní a hypnotický účinek s menším výskytem extrapyramidových nežádoucích reakcí. Incizivní antipsychotika (flufenazin, flupenthixol, haloperidol) mají naopak slabší hypnosedativní působení a častější výskyt extrapyramidových nežádoucích účinků.

Látky 2. generace, tzv. atypická antipsychotika (amisulprid, aripiprazol, clozapin, olanzapin, risperidon, quetiapin, sertindol, sulpirid, ziprasidon), s nižším výskytem extrapyramidových symptomů lze terapeuticky využít vůči pozitivním psychotickým příznakům, jako jsou halucinace, bludy, dezorganizace myšlení, agresivita, agitovanost, a také vůči negativním psychotickým příznakům, jako je autismus, hypobulie, emoční a afektivní oploštělost. Příznivě mohou ovlivnit i depresivní a kognitivní schizofrenní symptomatiku.

Z pohledu klinické praxe je účinnost antipsychotik 2. generace zhruba stejná. Vždy je však nutno zvažovat kromě ovlivnění cílových příznaků zejména profil nežádoucích účinků daného léku, aby poměr mezi benefitem a rizikem léčby byl co nejvyšší (6).

Tabulka 1 uvádí některá používaná antipsychotika obou generací, jejich účinnost a tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky a také poměr afinity látek vůči D_2 receptorům k afinitě látek pro $5-HT_{2A}$ receptory (7).

Nežádoucí účinky, které se v průběhu léčby antipsychotiky objeví, mohou být predikovatelné nebo nepredikovatelné. Predikovatelné vyplývají z farmakodynamických účinků látky, např. ze spektra ovlivnění receptorů (tabulka 2). Nepredikovatelné

Tabulka 1. Účinnost a vybrané nežádoucí efekty antipsychotických látek (uvedeno dle 7)

Léčivo	Poměr $D_2/5-HT_2$	Klinická potence	Extrapyramid. symptomy	Sedace – efekt	Hypotenzivní efekty
Chlorpromazin	vysoký	nízká	střední	vysoká	vysoká
Flufenazin	vysoký	vysoká	vysoká	nízká	velmi nízká
Haloperidol	střední	vysoká	velmi vysoká	nízká	velmi nízká
Thiothixen	velmi vysoký	vysoká	střední	střední	střední
Clozapin	velmi nízký	střední	velmi nízká	nízká	střední
Risperidon	velmi nízký	vysoká	nízká	nízká	nízká
Olanzapin	nízký	vysoká	velmi nízká	střední	nízká
Quetiapin	nízký	nízká	velmi nízká	střední	nízká až střední
Ziprasidon	nízký	střední	velmi nízká	nízká	velmi nízká
Aripiprazol	střední	vysoká	velmi nízká	velmi nízká	nízká
Sulpirid	nízký	nízká	velmi nízká	nízká	nízká



Tabulka 2. Receptorový profil dvou generací antipsychotik (8)

Receptor	D ₁	D ₂	α ₁	H ₁	M ₁	5-HT _{2A}
Klasická antipsychotika						
chlorpromazin	+	+++	+++	++	+	++
haloperidol	+	+++	+++	-	-	+
flupentixol	+	+++		+++	-	+
Atypická antipsychotika						
clozapin	+	+	++	++	++	++
sulpirid	-	++	-	-	-	-
sertindol	+	++	++	+	-	+++
risperidon	+	++	++	++	-	+++
quetiapin	-	+	++	+	+	+
aripiprazol	-	+++	+	+	-	++
ziprasidon	+	++	++	+	-	+++

nežádoucí účinky, tzv. idiosynkratické, se vyskytují vzácně – méně než u 1 % léčených pacientů.

Z tabulky 2, která uvádí receptorový profil dvou generací antipsychotik (8), vyplývá rozličná síla vazebnosti jednotlivých antipsychotických látek k různým receptorům, jež odpovídají za komplexní výsledný účinek. Rozlišování mezi typickými a atypickými antipsychotiky není dle vazby k receptorům zcela jasně definováno a spočívá na receptorovém profilu, výskytu extrapyramidálních nežádoucích efektů (méně u atypických látek) a účinnosti vůči negativním symptomům. Antipsychotika 1. generace blokují především postsynaptické dopaminové

D2 receptory a další receptorové systémy. Ve výsledku se to projevuje nežádoucími efekty, jako je sedace, psychomotorický útlum. Blokáda muskarinových cholinergních receptorů vede k obstipaci, k narušení kognitivních funkcí a může vést ke kardiotoxicitě, blokáda alfa-synaptických receptorů ke kolapsům. Antipsychotika 2. generace vyvolávají méně extrapyramidových účinků díky větší selektivitě v obsazování dopaminových receptorů. Minimálně blokují dopaminové receptory v nigrostriatálním systému, který zodpovídá za motorické funkce. Vazba na dopaminový receptor D2 je slabší než u antipsychotik 1. generace.



Z velkého počtu účinných antipsychotických látek s odlišným mechanismem účinku vyplývá, že se terapie psychických poruch stává pro klinického pracovníka velkým uměním podloženým odbornými znalostmi, praktickými zkušenostmi, řešením případných nežádoucích účinků a také vzájemnou adherencí vybudovanou s pacientem.

Nežádoucí účinky antipsychotik

Před začátkem léčby antipsychotiky je nutné přesně odlišit modifikovatelné příčiny změn chování pacienta a zvážit rovnováhu mezi benefitem a rizikem aplikovaného léčiva (9, 10). Antipsychotika jsou předepisována pacientům v celé populační věkové šíři. Avšak problematika nežádoucích účinků antipsychotik bývá nejzávažnější především u starší populace, u níž lze předpokládat multimorbiditu spojenou s polyterapií. Kromě toho je nutno počítat i s dalšími faktory. Např. u pacientů s demencí v zařízeních dlouhodobé péče je důležitá potřeba komplexního přístupu k řešení behaviorálních a psychologických symptomů demence včetně vhodných psychosociálních přístupů (11). Neuvážená a zcela rutinní preskripce antipsychotik bývá velmi špatným řešením daného zdravotního problému. U pacientů s demencí se často vyskytují poruchy chování, které jsou označovány jako behaviorální a psychologické příznaky s velmi širokým spektrem úzkostných stavů, depresí, halucinací, agitovanosti nebo apatií, bludů aj. Úspěch psychofarmakoterapie bývá sporný také u pacientů s depresí pro řadu nežádoucích účinků.

Antipsychotika bývají předepisována v seniorské populaci i v domácím prostředí, a to více než z 10 %. V roce 2013 bylo zjištěno (12), že 39 % pacientům v USA, kteří jsou v ústavech s dlouhodobou péčí, jsou nevhodně předepisována antipsychotika, aniž by pacienti vykazovali vhodnou klinickou indikaci pro tuto léčbu.

Nežádoucí účinky po antipsychoticech jsou závažným problémem dlouhodobé terapie. Volba antipsychotika by měla být vždy individualizovaná, stejně i dávkování léčiva. Obvykle se začíná s nízkou dávkou, očekávaný účinek léčby nastupuje pomalu v průběhu 3–4 týdnů. Ani po této době však není možné hodnotit účinnost či neúčinnost dané antipsychotické látky, mnohdy to lze až po 6 týdnech (13).

Cerebrovaskulární a kardiovaskulární příhody

Antipsychotické látky vykazují zvýšené riziko cerebrovaskulárních příhod. Bylo zjištěno, že riziko mozkových mrtvic nebo dočasných ischemických záchvatů je dvakrát větší (14) u pacientů s demencí, kteří užívali antipsychotika, než u pacientů bez demence užívajících dlouhodobě rovněž antipsychotika. Nebezpečí spojené s výskytem cerebrovaskulárních příhod se zdálo být nejvyšší během prvního týdne léčby a zmenšovalo se po 3 měsících (15).

Podle retrospektivních studií (16, 17) byla nejvyšší mortalita na základě kardiovaskulárních příhod a plicních infekcí zjištěna u risperidonu ve srovnání s olanzapinem a quetiapinem. Podle údajů společnosti Agency for Healthcare Research and Quality bylo v USA zjištěno 1 úmrtí na 100 pacientů s výše uvedenými symptomy po podávání atypických antipsychotických látek v 10týdenním období.

Antipsychotika mohou vést k prodloužení depolarizační fáze akčního potenciálu srdečních myocytů, což se odrazí v prodlouženém QT intervalu. Výrazný proarytmogenní účinek byl prokázán u thioridazu. Ze studie, která byla provedena na skupině psychiatrických pacientů léčených atypickými antipsychotiky, vyplynulo, že proloužení QT intervalu byla nízká (18). Přesto nelze tento nežádoucí účinek antipsychotik literárně dobře popsáný podceňovat, neboť srdeční arytmie představují velkou komplikaci léčby. Nejvýrazněji byl tento



efekt závislý na dávce pozorován u thioridazinu a u ziprasidonu (19). Přípravky thioridazinu byly staženy z našeho farmaceutického trhu. Výskyt náhlé srdeční smrti byl téměř dvojnásobně vyšší u antipsychotiky léčených pacientů, než je obecné zjištění výskytu úmrtí u celé populace (20).

Sedativní účinek

Útlum je predikovatelným nežádoucím efektem terapie antipsychotiky. Sedace je závislá na dávce, a je-li stálá, bývá obvykle příčinou velmi nízké compliance pacientů. Somnolenci, různě velkou u jednotlivých antipsychotik obou generací (21), je možno zmírnit snížením dávky nebo změnou na večerní dávku, popř. přesunem na méně sedativní medikaci. Po antipsychotické léčbě u pacientů s organickým poškozením mozku dochází ke snížení záchvatového prahu, což se nejvíce projevilo u nízkopotenčních antipsychotik první generace a také u clozapinu, zvláště ve vyšších dávkách (22). Z toho důvodu by depotní antipsychotika neměla být užívána u pacientů s epilepsií, neboť nelze rychle snížit jejich plazmatickou hladinu.

Extrapyramidové symptomy

jsou nežádoucí účinky predikovatelné. Jejich rozdělení na akutní a tardivní je uvedeno v tabulce 3.

Akutní extrapyramidové poruchy jsou reverzibilní, mizí po snížení dávky nebo po aplikaci anticholinergního antiparkinsonika. Tardivní či pozdní extrapyramidové symptomy jsou však ireverzibilní. Jejich léčba je nesnadná a použití antiparkinsonik může tento stav ještě zhoršit. Výskyt symptomů bývá nejvyšší u stárnoucí populace. V jedné studii (14) se uvádí, že po olanzapinu šlo o jeden případ z 10 pacientů, u risperidonu 1 případ z každých 20 pacien-

tů. Tyto symptomy působí pacientům četné problémy, jako stavy zármutku, úzkostného ponížení, vedou také ke snížení adherence.

Nejvyšší výskyt extrapyramidových symptomů byl zaznamenán při vyšších dávkách haloperidolu; méně častěji se objevily tyto symptomy u typických antipsychotik se slabší dopaminergní bloádou. Z meta-analýz, porovnávajících antipsychotika. 2. generace s haloperidolem, se prokázalo, že léčba látkami 2. generace byla spojena s daleko menším výskytem extrapyramidových symptomů (21). V dalších studiích nebyl tento výsledek jednoznačně potvrzen (3, 4, 23).

Parkinsonismus, patřící do skupiny reverzibilních extrapyramidových symptomů, se projevuje zejména třesem rukou a paží, nehybností paží a ramenou, bradykinezi, akinezi, hypersalivací a dalšími zvláštními pohyby, např. fenoménem „ozubeného kola“. Nejdůležitější je stanovení správné diagnózy, neboť některé symptomy se podobají stavům deprese, dokonce připomínají negativní symptomy schizofrenie.

Při léčbě akutní akatizie (stav subjektivně popisovaný jako vnitřní ztráta klidu) je velmi důležité (24) rozlišit a oddělit akutní akatizii od psychiatrické úzkosti a vzrušení a podle toho volit nejen redukci dávky, ale i jiné postupy.

Tabulka 3. Extrapyramidové nežádoucí účinky antipsychotik

	Typ nežádoucího účinku
Akutní – časné	parkinsonský syndrom akutní akatizie akutní dystonie
Tardivní – pozdní	tardivní dyskineze tardivní dystonie tardivní akatizie



Dalším dobře popsáním extrapyramidovým symptomem je akutní dystonie, projevující se spastickými svalovými kontrakcemi obvykle v oblasti šíje, obličeje. Všechny reakce jsou nepříjemné, trapné a život ohrožující, nejsou-li správně léčeny. Terapeutický zásah často vyžaduje intravenózní nebo intramuskulární aplikaci anticholinergních látek.

Tardivní dyskineze patří k pozdním nežádoucím účinkům léčby antipsychotiky (viz tabulka 3). Příznaky této poruchy nemizí ani po přerušení medikace. Mimovolní výrazné pohyby především v oblasti obličeje jsou spasmy prováděné bez vědomí pacienta. Jak bylo zjištěno (25), nejvýraznější jsou tyto pohyby při probouzení, slaběji se projevují během relaxace a mizí během spánku. K rizikovým faktorům patří vysoké dávky typických antipsychotik, vyšší věk aj. Dlouholetá snaha spojená s léčbou tardivní dyskineze obvykle začínala výměnou původního léčiva za jiné s nižším rizikem, žel, kladné výsledky byly nedostatečně prokazatelné, i když došlo ke snížení řady symptomů podle některých studií (26, 27).

Orthostatická hypotenze

Orthostatická či posturální hypotenze bývá doprovodným účinkem antipsychotické terapie zejména u nízkopotenčních látek 1. generace a po podání clozapinu. V případě rychlého nástupu léčby byla tato hypotenze zaznamenána také u risperidonu a quetiapinu (21). K výraznějšímu efektu dochází u starších osob, kdy se zvyšuje riziko úrazů, nebo u osob s kardiovaskulárním onemocněním. Nezbytné je začínat nízkými dávkami a pak správně vytitrovat účinnou dávku antipsychotika, tzn. do léčebného režimu včlenit snížení dávek nebo rozdělení dávek, popř. provést přesun medikace na látky s méně antiadrenergním účinkem.

Anticholinergní efekty

Manifestují se suchostí v ústech (někdy naopak hypersalivací), retencí moče, obstipací, ztíženou mikcí, nejasným rozmazaným viděním a jinými anticholinergními účinky (28). Nejvýraznější účinky byly prokázány u clozapinu a u nízkopotenčních antipsychotik, potvrzeny také při léčbě olanzapinem a quetiapinem (29), na rozdíl od clozapinu ve vysokých dávkách.

Nárůst tělesné hmotnosti, metabolické změny

Přírůstek na váze je velmi špatně kontrolovaným nežádoucím efektem antipsychotické léčby (30). Zdá se být méně výrazný u starších pacientů než u pacientů mladých. Nebylo potvrzeno, že by odpovídal na dávku léčiv v normálním terapeutickém rozsahu. Zdá se, že k většímu nárůstu hmotnosti dochází po clozapinu a olanzapinu (23), k minimálnímu po aripiprazolu a ziprasidonu (31).

Při antipsychotické léčbě lze pozorovat také výskyt glykemických abnormalit, od mírné inzulínové rezistence až k diabetické ketoacidóze (32). Riziko metabolických změn při antipsychotické terapii látkami obou generací bývá různé. Největší riziko se ukázalo při terapii s clozapinem a olanzapinem, i když bývá obtížné kvantifikovat toto riziko, neboť u diabetes se musí počítat s dalšími rizikovými faktory v populaci.

Nízkopotenční antipsychotika 1. generace a z atypických antipsychotik clozapin, olanzapin a quetiapin bývají spojovány také s vyšším rizikem hyperlipidemie (33, 34), nejvyšší metabolické poruchy se objevují při terapii s clozapinem a olanzapinem, střední poruchy u quetiapinu a nízkopotenčních antipsychotik a nejnižší u aripiprazolu, risperidonu, ziprasidonu a vysoko potenčních antipsychotik 1. generace.



Hyperprolaktinémie

Antipsychotika obecně zvyšují hladinu prolaktinu inhibicí hlenovitých mamotropních buněk produkujících dopamin v hypothalamu. V závislosti na dávce byl tento nežádoucí účinek prokázán u léčby risperidonem (35) a u vysokých dávek olanzapinu a ziprasidonu (21). Hyperprolaktémie bývá příčinou gynekomastie, galactorrhey, oligo- nebo amenorrhey, sexuální dysfunkce, akné, hirsutizmu a ztráty kostní minerální denzity. Více než 43 % pacientů s antipsychotickou terapií má problémy se sexuální dysfunkcí, byla u nich zjištěna také velmi nízká adherence (36, 37). Užívání antipsychotik ovlivňuje všechny fáze sexuálních funkcí včetně libida, vzrušení a orgazmu. Antipsychotika z obou generací látek (38) poškozují stavy vzrušení a orgazmu jak u mužů, tak i žen; bývají příčinou erektilní a ejakulační dysfunkce u mužů.

Nebezpečí spojené s chronickou hyperprolaktémií po antipsychotické léčbě bývá příčinou osteoporózy a zvýšeného rizika úrazů kyčle. Bylo zjištěno (38), že toto riziko kyčelních fraktur bývá 2,6krát větší u pacientů, kteří užívají antipsychotika s nárůstem prolaktinu než u ostatní populace.

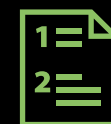
Další nežádoucí účinky

Vzácně se může při antipsychotické léčbě objevit neutropenie a agranulocytóza, které mohou vést až k potenciálně fatálním infekcím. Agranulocytóza se objevuje u počtu menšího než 1 % pacientů; většinou během prvních tří měsíců od začátku léčby. Toto riziko se zvyšuje se starším věkem, ženským pohlavím a asiatskou rasou (21). Při terapii clozapinem bývá doporučováno monitorovat jednou týdně počet krevních elementů po dobu prvních šesti měsíců léčby a později alespoň jednou měsíčně.

K nepredikovatelným nežádoucím účinkům patří maligní neuroleptický syndrom s mortalitou okolo 10 %. Je to poměrně vzácná, nicméně závažná a život ohrožující komplikace vznikající při léčbě antipsychotiky. Je důsledkem zvýšené citlivosti pacienta k antipsychotikům, projevuje se hlavně hypertermií a svalovou rigiditou, poruchami vědomí. Svalová rigidita bývá doprovázena rychlým vzestupem tělesné teploty. Trvalá nepřerušovaná svalová kontrakce je často projevem onemocnění bazálních ganglií. Takový stav vyžaduje léčbu na jednotkách intenzivní péče. V tomto roce byl ve francouzském odborném časopise popsán atypický případ vyznačující se hypotermií (39).

Závěr

Terapeutické účinky antipsychotik a následně se vyskytující jejich nežádoucí účinky při léčbě jsou velmi rozmanité. Nevýhodou antipsychotických látek 1. generace jsou problémy spojené s výskytem extrapyramidových symptomů. Novější skupina látek 2. generace, zejména clozapin a olanzapin, vykazuje další nežádoucí účinky vztahující se k metabolickému syndromu, jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu. Anticholinergní účinky jsou zvláště výrazné u 1. generace antipsychotik, u 2. generace byly zjištěny především u clozapinu. Většinou se výrazné nežádoucí účinky při antipsychotické léčbě projevují především na začátku terapie. Při důkladném sledování a objasnění příčiny jejich vzniku na základě rozdílného mechanismu účinku látek, lze je odpovědně a individuálně řešit změnou jednotlivých účinných látek, redukcí dávky a úpravou celého dávkovacího režimu. Úspěšnost terapie bývá závislá také na zvyšování compliance pacientů a na budování správného vztahu mezi pacientem a lékařem.



*Tato práce vznikla za podpory
institucionálního programu PRVOUK P-25/LF1/2.*

Literatura

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 4556: 789–796.
2. Kane J, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline serie. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary and summary. J Clin Psychiatry 2003; 64(suppl. 12): 5–19.
3. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Schwarz MS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209–1223.
4. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn GG, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1079–1087.
5. Maršálek M. Extrapyramidové poruchy. In Seifertová D, Praško J, Höschl C. (Eds). Postupy v léčbě psychotických poruch. Praha: Academia Medica Pragensia, 2004; p. 387–406.
6. Přikryl R. Léčba atypickými antipsychotiky a jejich volba podle spektra nežádoucích účinků. Psychiatr. pro Praxi 2009; 10: 22–25.
7. DeBattista Ch. Antipsychotic Agents & Lithium in Basic & Clinical Pharmacology. Katzung Ed. BG, Trevor AJ, 13th Edition LANGE, 2015: 490–509.
8. Rang and Dale's Pharmacology. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Seventh Edition, Antipsychotic drugs, 2012: 553–563.
9. Downing LJ, Caprio TV, Lyness J. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's—delirium, dementia, and depression. Curr Psychiatry Rep 2013; 15: 365–375.
10. Riggs AR. Antipsychotic use for behavioral and psychological symptoms of dementia. US Pharm 2013; 38: HS8–HS14.
11. Holmerová I, Rusina R, Jiráček R. Rizika a nevýhody podávání antipsychotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. Psychiatr. pro Praxi 2014; 15: 58–61.
12. Department of Health and Human Services Office of the Inspector General. Medicare atypical antipsychotic drug claims for elderly nursing home residents. <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-07-08-00150.pdf>. Accessed July 28, 2013.
13. Kršiák M. Antipsychotika (neuroleptika) v knize Základní a aplikovaná farmakologie (D. Lincová a H. Farghali a sp.) 2007: Galen, str. 182.
14. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Bernard T, Olfson M, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 420–429.
15. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. Brit Med J 2008; 337: 1227.
16. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. Am J Psychiatry 2012; 169: 901–906.
17. Kales HC, Kin HM, Zivin K, Valenstein M, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 2012; 169: 71–79.
18. Pálenský V, Přikryl R, Floriánová A, Weislamplová M, Kašperek T, Synek O, Češková E, Špinar E. Atypická antipsychotika a prolongace QTc intervalu. Čes a slov Psychiatr 2007; 103: 325–328.
19. Kutcher S, Brooks SJ, Gardner DM, et al. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. Neuropsychiatr Dis Treat 2005; 1: 89–108.
20. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. New Engl J Med 2009; 360: 225–235.
21. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs 2007; 21: 911–936.



- 22.** Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994; 44: 2247–2249.
- 23.** Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis *Lancet* 2003; 361: 1581–1589.
- 24.** Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989; 11: 107–119.
- 25.** Dursun S, Haddad PM, Barnes TR. Extrapyramidal syndromes. In: Haddad PM, Dursun S, Deakin B, eds. *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs*. New York, N.Y.: Oxford University Press; 2004.
- 26.** El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J, Soares-Wieser K. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000458.
- 27.** Soares KV, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD000204.
- 28.** Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update/Internet/. Rockville M.D.: Agency for Healthcare Research and Quality, September 2011.
- 29.** Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2006; 88: 63–72.
- 30.** Bryden KE, Kopala LC. Body mass index increase of 58 % associated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1835–1836.
- 31.** Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P: Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005; 172: 1703–1711.
- 32.** Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf* 2007; 30: 589–599.
- 33.** Koro CE, Meyer JM. Atypical antipsychotic therapy and hyperlipidemia: a review. *Essent Psychopharmacol* 2005; 6: 148–157.

- 34.** Newcomer J.W. Metabolite considerations in the use of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 20–27.
- 35.** Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57–61.
- 36.** Wallace M. Real progress-the patient's perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: S21–S24.
- 37.** Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC. Sexual side effects of novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2002; 56: 25–30.
- 38.** Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 129–134.
- 39.** Huguet B, Fongue J, Chiche L, Gilly L, Pastor MJ, Michelet P, Rouby F. Neuroleptic associated hypothermia: A new case report and study of spontaneous reports to the French pharmacovigilance network. *Revue de Medecine Interne* 2015; 36: 124–126.
- 40.** Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology 5th edition (Ed. R. A. Harvey) 2012, Antipsychotic Drugs 161–168.

Článek doručen redakci: 18. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2015

Převzato z *Psychiatr. praxi* 2015; 16(2): 56–59

prof. RNDr. Ludmila Kameníková, DrSc.

Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

Albertov 4, 128 00 Praha 2

ludmila.kamenikova@lf1.cuni.cz



Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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.,
doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, 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,
doc. RNDr. PhMr. Václav Rusek, CSc.

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



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

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 6 čísel + supplementa
na rok 2014 je 840 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 nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

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



The screenshot shows a digital document viewer for 'Praktické lékárenství'. The interface includes a sidebar with thumbnails, a main document area, and a bottom toolbar. Various UI elements are labeled with green lines and text boxes:

- Aktuální strana**: Points to the page number '1' out of '56' in the top header.
- Vyhledávání v dokumentu**: Points to the search bar in the top right corner.
- Odkaz na časopis**: Points to the 'SOLEN' logo in the top right corner.
- Místo pro zobrazení:** Points to the sidebar containing thumbnails of the document's content, including the cover and internal pages.
 - obsahu
 - náhledů stránek
 - záložek
 - výsledků vyhledávání
- Obsah**: Points to the first thumbnail in the sidebar.
- Náhledy stránek**: Points to the second thumbnail in the sidebar.
- Záložky**: Points to the third thumbnail in the sidebar.
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích**: Points to the share icon in the bottom toolbar.
- Nástroj k výběru textu**: Points to the text selection icon in the bottom toolbar.
- Tisk**: Points to the print icon in the bottom toolbar.
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače**: Points to the download icon in the bottom toolbar.
- Nástroj k ovládání zvuku**: Points to the volume icon in the bottom toolbar.
- Nástroje k zvětšení strany**: Points to the zoom in/out controls in the bottom toolbar.
- Navigační prvky pro posun stránek**: Points to the navigation controls (back, forward, etc.) in the bottom toolbar.

www.praktickelekarenstvi.cz

