

Praktické lékárenství

2016

4^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 12 | 2016

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Co je nového v léčbě hypercholesterolemie?

Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines

Nové formy aplikace injekčních léků u relabující roztroušené sklerózy

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE

Mukoadhezivní bukalní filmy – moderní léková forma

Z HISTORIE

K vývoji naší farmaceutické historiografie



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

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

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

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

... a co papír neumí

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

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 3** Vladimír Soška, Ondřej Kyselák

Co je nového v léčbě hypercholesterolemie?

- 9** Barbora Nussbaumerová

Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines

- 15** Jiří Piřha

Nové formy aplikace injekčních léků u relabujících roztroušené sklerózy

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE

- 20** Gajdziok

Mukoadhezivní bukalní filmy – moderní léková forma

Z HISTORIE

- 27** Pavel Drábek

K vývoji naší farmaceutické historiografie



Co je nového v léčbě hypercholesterolemie?

Vladimír Soška^{1,2,3}, Ondřej Kyselák¹

¹Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

²Katedra laboratorních metod, LF MU Brno

³II. interní klinika, LF MU Brno

Základními léčivy ke snížení LDL-cholesterolu jsou statiny: ty mají nejvíce důkazů o tom, že snižují jak LDL-cholesterol, tak i četnost kardiovaskulárních příhod a mortalitu. Lékem druhé volby ke snížení LDL-cholesterolu (do kombinace se statiny) je ezetimib. V letošním roce byla publikována studie IMPROVE-IT která prokázala, že přidání ezetimibu ke statinu má i klinický dopad – pokles kardiovaskulárních příhod. Zcela novou skupinou hypolipidemik jsou PCSK9-inhibitory, z nichž první dva jsou již schváleny evropskou lékovou agenturou ke klinickému použití.

Klíčová slova: hypercholesterolemie, LDL-cholesterol, statiny, ezetimib, PCSK9-inhibitory.

New options in the treatment of hypercholesterolaemia

Statins are the key drugs for LDL-cholesterol lowering: they have a lot of evidences that they decrease not only cholesterol, but also cardiovascular events and mortality. Second-line choice for lowering LDL-cholesterol is ezetimibe, which is intended to combination with statins. This year were published results of IMPROVE-IT study which showed that addition of ezetimibe to statin has also clinical benefit – decrease of cardiovascular events. New lipid-lowering drugs are PCSK9-inhibitors, first two of which were already approved for clinical use.

Key words: hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z Interní Med. 2016; 18(1): 6–8



Úvod

Zvýšená hladina LDL-cholesterolu je jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, především ischemické choroby srdeční. Snižování hladiny LDL-cholesterolu pak je jedním z nejúčinnějších způsobů, jak toto riziko snižovat. Základními léčivy ke snížení LDL-cholesterolu jsou dnes statiny: je prokázáno, že snížením LDL-cholesterolu pomocí statinů o 1 mmol/l se sníží riziko kardiovaskulární příhody o 20–25 % (1, 2). Dalším lékem ke snížení LDL-cholesterolu je ezetimib, který je určen především do kombinace ke statinům (3). A co je v léčbě hypercholesterolemie nového? V roce 2015 jsou předmětem odborných článků a diskuzí na toto téma 2 oblasti: 1. nové informace o ezetimibu; 2. léčiva ze zcela nové skupiny hypolipidemik (PCSK9-inhibitory), schválená Evropskou lékovou agenturou.

Ezetimib a jeho vliv na klinické příhody

Ačkoliv ezetimib používáme ke snížení LDL-cholesterolu již řadu let, do roku 2015 stále chyběl důkaz pro to, že jeho přidání ke statinu ovlivní také výskyt kardiovaskulárních příhod. V loňském roce byly konečně publikovány výsledky studie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (4). Tato studie dala odpověď na otázku, zda přidání ezetimibu ke statinu sníží nejen LDL-cholesterol, ale i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Do studie bylo zařazeno celkem 18 134 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu, starších 50 let, jejichž LDL-cholesterol byl mezi 1,3–3,2 mmol/l. Podrobnosti o designu celé studie lze nalézt v příslušné literatuře (5). Všichni byli léčeni 40 mg simvastatinu, k tomu polovina dostala 10 mg ezetimibu, druhá polovina placebo. Kombinací simvastatinu s ezeti-

mibem se snížil LDL-cholesterol na 1,4 mmol/l, při kombinaci simvastatinu s placebem bylo dosaženo LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l. Ve větvi léčené kombinací simvastatinu s ezetimibem se snížil počet kardiovaskulárních příhod o 6,4 % (HR 0,936, CI 0,89, 0,99) ve srovnání s větví léčenou monoterapií 40 mg simvastatinu, rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný ($p < 0,016$). Přidáním ezetimibu se nezvýšil počet nežádoucích příhod. Studie IMPROVE-IT tedy prokázala, že u pacientů v sekundární prevenci vede i další snížení LDL-cholesterolu pod 1,8 mmol/l „nestatinovým hypolipidemikem“ ke zlepšení jejich prognózy.

Při analýze podskupin pacientů se pak mimo jiné ukázalo, že z přidání ezetimibu k simvastatinu měli větší profit diabetici než nediabetici, rozdíl mezi oběma podskupinami byl statisticky významný ($p = 0,023$). Na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Londýně na přelomu srpna a září 2015 pak byly prezentovány výsledky subanalýzy, zaměřené právě na nemocné s diabetes mellitus (www.escardio.org/ESC2015).

Ve studii bylo 27 % diabetiků, ti měli již na počátku studie nižší LDL-cholesterol, HDL-cholesterol a vyšší triglyceridy než nediabetici (Tab. 1). Přidání ezetimibu k simvastatinu vedlo u diabetiků k statisticky významně většímu aditivnímu snížení LDL-cholesterolu než u nediabetiků (Tab. 2). U nemocných s diabetes mellitus léčených kombinací simvastatin + ezetimib se snížil výskyt kardiovaskulárních příhod o 14 % (HR 0,86; CI 0,87; 0,94), ve skupině pacientů bez diabetu se přidáním ezetimibu k simvastatinu snížil počet klinických příhod o 2 % (HR 0,98; CI 0,91; 1,04); rozdíl mezi diabetiky a nediabetiky byl statisticky významný ($p = 0,023$) (Tab. 3). Výsledky této subanalýzy tedy prokazují, že z přidání ezetimibu ke statinu u nemocných v sekundární prevenci profitují více nemocní s diabetes mellitus. Jaká jsou možná vysvětlení této skutečnosti?

**Tab. 1.** Studie IMPROVE-IT: krevní lipidy před zahájením hypolipidemické terapie

	Diabetes mellitus (N = 4,933 osob)	Bez diabetu (N = 13,202 osob)	p
LDL-cholesterol	2,3 mmol/l	2,5 mmol/l	< 0,001*
HDL-cholesterol	1,0 mmol/l	1,1 mmol/l	< 0,001*
Triglyceridy	1,5 mmol/l	1,3 mmol/l	< 0,001*

Legenda: * – statisticky významný rozdíl

Tab. 2. Studie IMPROVE-IT: rozdíly v hladině krevních lipidů u diabetiků a nedietiků při léčbě kombinací simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg

	Diabetes mellitus (N = 4,933 osob)	Bez diabetu (N = 13,202 osob)	p
LDL-cholesterol	-0,43 mmol/l	-0,37 mmol/l	0,03*
HDL-cholesterol	+0,01 mmol/l	+0,01 mmol/l	0,30
Triglyceridy	-0,13 mmol/l	-0,09 mmol/l	0,59

Legenda: * – statisticky významný rozdíl; Adjustováno na placebo

- a) Diabetici ve studii IMPROVE-IT byli ve vyšším výchozím riziku než pacienti bez diabetu.
- b) U diabetiků vedlo přidání ezetimibu k většímu snížení LDL-cholesterolu než u nedietiků.

Ostatně i výsledky některých jiných studií prokázaly, že ezetimib snižuje koncentraci LDL-cholesterolu více u diabetiků než u osob bez diabetu (6) a že ezetimib může příznivě ovlivňovat diabetickou dyslipidemii a zkracovat postprandiální hyperlipidemii (7, 8).

PCSK9-inhibitory

PCSK9 je zkratka pro protein (resp. enzym) s názvem „proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9“, který je přítomen v celé řadě tkání, především pak v játrech. Je secernován do krve a má zásadní vliv na rychlost odstraňování částic LDL, nesoucích LDL-cholesterol, z krevního oběhu.

Mechanismus eliminace LDL-částic z krve a fyziologická úloha PCSK9: za fyziologických okolností je většina částic LDL z krve eliminována v játrech: částice LDL jsou navázány na tzv. LDL-receptor na povrchu hepatocytů a celý tento komplex je internalizován. LDL-částice je poté degradována v lysozomech, zatímco LDL-receptor se vrací na povrch buňky, kde váže další LDL-částici (obr. 1). Pokud se ale na LDL-receptor na povrchu hepatocytu naváže také PCSK9, je takto „označený“ komplex po internalizaci degradován v lysozomech jako celek – je degradována nejen částice LDL, ale i LDL-receptor. PCSK9 tedy snižuje počet funkčních LDL-receptorů na povrchu hepatocytů a tím zpomaluje eliminaci částic LDL z krve (9). Od poznání tohoto mechanismu byl již krok ke snaze nějakým způsobem zablokovat činnost PCSK9 a eliminaci LDL-částic z krve tak urychlit, což by snížilo hladinu LDL-cholesterolu.

Inhibice funkce PCSK9: Inhibici PCSK9 lze docílit několika způsoby, z nichž nejslibnější se zatím jeví podávání monoklonálních protilátek proti cirkulujícímu PCSK9 v krvi. Protilátka se naváže na PCSK9 a zablokuje tím jeho funkci, takže LDL-receptory nejsou v lysozomech degradovány, jejich počet se zvýší a zrychlí se eliminace LDL-částic z krve. Tím se sníží hladina LDL-cholesterolu přibližně o 50 % (10–12). PCSK9-inhibitory navíc snižují (na rozdíl od statinů) až o 30 % i hladinu lipoproteinu(a), kterou zatím nedovedeme ovlivnit žádným dostupným hypolipidemikem (11, 13). Vliv PCSK9 inhibitorů na krevní lipidy je uveden v tabulce 4. Monoklonální protilátky

**Tab. 3.** Studie IMPROVE-IT: kardiovaskulární příhody

		HR (poměr rizik)	Placebo + simvastatin	Ezetimibe + simvastatin	p (DM ano × DM ne)
KV úmrtí	DM ne	1,03	5,3 %	5,3 %	0,57
	DM ano	0,96	11,2 %	11,7 %	
Infarkt myokardu	DM ne	0,93	12,7 %	12,0 %	0,028*
	DM ano	0,76	20,8 %	16,4 %	
Ischemická CMP	DM ne	0,91	3,4 %	3,2 %	0,031*
	DM ano	0,61	6,5 %	3,8 %	
Úmrtí na KV příhodu + IM + ischemická CMP	DM ne	0,96	17,7 %	17,0 %	0,016*
	DM ano	0,80	29,9 %	24,9 %	

Legenda: * – statisticky významný rozdíl; KV – kardiovaskulární; IM – infarkt myokardu; CMP – cévní mozková příhoda. Údaje jsou uvedeny v % osob s příhodou v průběhu studie v podskupinách pacientů s diabetem a bez diabetu.

proti PCSK-9 se podávají v podkožní injekci obvykle jednou za 2–4 týdny a jsou velmi dobře tolerovány.

Klinické studie s PCSK9-inhibitory

V současné době probíhají poslední fáze klinických zkoušek se třemi přípravky obsahujícími monoklonální protilátku proti PCSK9: alirokumab (Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi), evolokumab (Amgen) a boko-cizumab (Pfizer). Podávají se většinou jako „on-top“ terapie pacientům, kteří již užívají statiny a u kterých se nedaří ani maximální tolerovanou dávkou statinů dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu (14). Cílovou skupinou jsou proto především nemocní s familiární hypercholesterolemií (15, 16), dále pak nemocní s jinou příčinou hypercholesterolemie ve velmi

Tab. 4. Vliv PCSK9-inhibitorů na krevní lipidy a lipoproteiny (změna závisí na dávce a frekvenci podávání)

Parametr	Změna v %
Celkový cholesterol	-25 až -39 %
LDL-cholesterol	-40 až -66 %
HDL-cholesterol	+5 až +9 %
Triglyceridy	-8 až -20 %
Non-HDL-cholesterol	-37 až -56 %
Apolipoprotein B	-30 až -55 %
Lipoprotein(a)	-20 až -33 %



vysokém riziku a v monoterapii byly PCSK9-inhibitory podávány s úspěchem pacientům netolerujícím léčbu statiny (17–20). Podle předběžných výsledků PCSK9-inhibitory snižují již po prvním roce podávání i počty kardiovaskulárních příhod (21, 22) a léčba se jeví jako nejen velmi účinná, ale i bezpečná (16, 23). Podle metaanalýzy klinických studií s PCSK9-inhibitory, která zahrnuje přes 10 000 pacientů, se LDL-cholesterol snížil v průměru o 47 % a snížila se i kardiovaskulární a celková mortalita (23). Vliv na klinické příhody je však nutno brát jako předběžný výsledek, protože ukončené klinické studie neměly jako primární cíl kardiovaskulární klinické příhody. Jako nežádoucí účinky léčby jsou udávány infekty horních cest dýchacích, vzácně pak reakce v místě vpichu. V současné době již probíhají 4 studie fáze 3, které zahrnují více než 70 000 pacientů a které jsou cílené na klinické cíle – ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbiditu (24).

Proces schvalování PCSK9-inhibitorů pro klinické použití:

Evropskou lékovou agenturou jsou již zaregistrovány a schváleny dvě monoklonální protilátky proti PCSK9: alirokumab (Praluent®) firem

Regeneron Pharmaceuticals a Sanofi a evolokumab (Repatha™) firmy Amgen (25, 26). Je proto předpoklad, že by mohly být dostupné pro klinické využití již na konci roku 2016, pokud bude do té doby nastavena jejich cena a úhrada.

Závěr

V posledních dvou desetiletích byly statiny jedinými dostupnými léky ke snížení LDL-cholesterolu, které měly nezpochybnitelné důkazy o tom, že snižují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Statiny si své postavení nepochybně udrží i v dalších letech, rozšíří se ale možnosti pro léčbu kombinovanou nebo léčbu statin-intolerantních pacientů. Lékem druhé volby do kombinace se statiny zůstane ezetimib, který již prokázal také svůj účinek i na výskyt klinických příhod. Novými léky budou PCSK9-inhibitory, určené jako léky další volby pro vysoce rizikové pacienty, kteří nemohou dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu ani maximální dávkou statinů (nebo kombinací statin + ezetimib) nebo kteří žádný statin netolerují.

LITERATURA

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalraja N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–1681.
2. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–1681.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217(1): 3–46.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(25): 2387–2397.
5. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2008; 156(5): 826–832.
6. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexel H, Junger C, Gitt AK, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011; 28(11): 1343–1351.



7. Federici M. Effect of ezetimibe on cholesterol absorption and lipoprotein composition in diabetes and metabolic syndrome. *Atherosclerosis Supplements*. 2015; 17: 17–22.
8. Ruggerenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 1954–1956.
9. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition: A New Therapeutic Mechanism for Reducing Cardiovascular Disease Risk. *Circulation*. 2015; 132(17): 1648–1666.
10. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014; 129(2): 234–243.
11. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015; 4(6): e001937.
12. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1186–1194.
13. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(13): 1278–1288.
14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015.
15. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9965): 331–340.
16. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovascular therapeutics*. 2014; 32(2): 82–88.
17. Strokes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(23): 2541–2548.
18. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Liljestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *The New England journal of medicine*. 2014; 370(19): 1809–1819.
19. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(18): 1870–1882.
20. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(8): 3140–3148.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(16): 1500–1509.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(16): 1489–1499.
23. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015; 163(1): 40–51.
24. Aronow WS. Treatment of Hypercholesterolemia in 2015. *American journal of therapeutics*. 2015.
25. Markham A. Alirocumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(14): 1699–705.
26. Markham A. Evolocumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(13): 1567–1573.



Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

V článku shrnujeme přehled současných názorů na kombinační léčbu a fixní kombinace pro léčbu arteriální hypertenze podle platných odborných doporučení ESH/ESC a ČSH z let 2013 a 2012. Dle medicíny založené na důkazech jsou nejčastěji doporučované dvojkombinace antihypertenziv blokátor renin-angiotenzinového systému (ACEI nebo blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II – sartan) a blokátor kalciového kanálu, blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor kalciového kanálu a diuretikum. Kromě fixních dvojkombinací je k dispozici i fixní trojkombinace zmíněných lékových skupin.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, doporučené postupy, kombinační léčba.

Combination therapy of arterial hypertension – a review of actual guidelines

The article summarizes the present opinion on the combination treatment of arterial hypertension. The most recommended and evidence based combinations are 1/angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker + calcium channel blocker, 2/ angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker + diuretic and 3/ calcium channel blocker + diuretic. Fixed combination of 2 or 3 drugs are available and recommended.

Key words: arterial hypertension, guidelines, combination treatment.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.
nussbaumerova@fnplzen.cz, Centrum preventivní kardiologie,
II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Převzato z Interní Med. 2016; 18(2): 66–73



Úvod

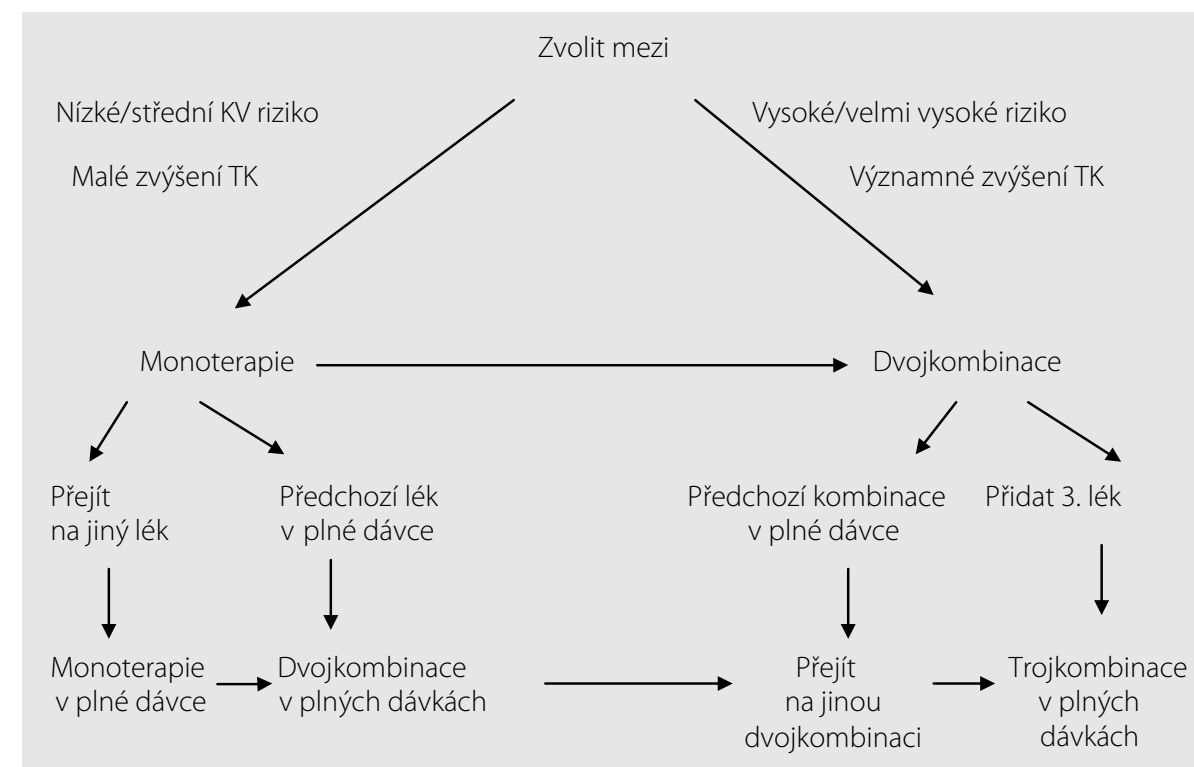
Arteriální hypertenze je definována jako systolický krevní tlak (TK) ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg. Prevalence arteriální hypertenze v obecné populaci je cca 30–45 % (1). Hodnota krevního tlaku vykazuje nezávislý kontinuální vztah s incidencí kardio- (KV) a cerebrovaskulárních příhod, ischemické choroby dolních končetin a v neposlední řadě konečného selhání funkce ledvin. Bližší pohled na epidemiologii a diagnostiku arteriální hypertenze, stratifikaci KV rizika dle systému SCORE a z něj vycházející indikaci režimové léčby a farmakoterapie přinášejí současná odborná doporučení. V našem sdělení se budeme zabývat kombinační léčbou arteriální hypertenze vycházející z odborných doporučení vypracovaných Evropskou společností pro hypertenzi a Evropskou kardiologickou společností (ESH/ESC) v roce 2013, která přejala i Česká společnost pro hypertenzi (ČSH), aktuální zůstávají i doporučení vypracovaná ČSH v r. 2012 (2–4). Příznivý účinek antihypertenzní léčby na KV a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu byl prokázán u mírné i pokročilé hypertenze i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob (5, 6).

Racionální postup zavádění farmakoterapie arteriální hypertenze

Z epidemiologických studií je známo, že ke spolehlivé kontrole arteriální hypertenze stačí monoterapie pouze u asi 30 % pacientů a ti ostatní potřebují vícekombinaci antihypertenziv, přičemž kombinace antihypertenziv je až 5x účinnější než monoterapie, byť v maximální dávce (7). Cílové hodnoty TK jsou u všech hypertoniků $< 140/90$ mm Hg, s výjimkou diabetiků, kde je vhodné udržovat diastolický TK < 85 mm Hg a nemocných starších 80 let, kde tolerujeme systolický TK k 150 mm Hg

(2). V nejnovějších odborných doporučeních z r. 2013 je uveden přehledný graf (obrázek 1), dle nějž se můžeme rozhodnout u konkrétního nemocného, zda zahájíme farmakoterapii arteriální hypertenze monoterapií nebo kombinací antihypertenziv a jak budeme pokračovat při ev. neúspěchu kompenzovat hodnoty TK. Největší dostupné metaanalýzy neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly mezi lékovými skupinami. Současné doporučené postupy proto znovu uvádějí diuretika (včetně thiazidových, chlorthalidonu a indapamidu), beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) a sartany jako lékové skupiny vhodné pro zahájení a udržování antihy-

Obr. 1. Strategie zahajování farmakoterapie arteriální hypertenze dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti z r. 2013





pertenzní léčby, ať již v monoterapii, nebo v některých kombinacích. U všech těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení KV a cerebrovaskulární mortality. Dle textu doporučení ESH/ESC je hlavním mechanismem přínosu antihypertenzní léčby snížení TK jako takové a účinky na specifické sledované parametry jsou u různých léčiv podobné nebo se liší pouze málo. Nicméně u specifických skupin nemocných zejm. s metabolickými odchylkami uijeme jako lék/kombinaci první volby tzv. univerzální antihypertenziva (blokátory renin-angiotenzinového systému, blokátory kalciového kanálu), jelikož je prokázán jejich přinejmenším neutrální či příznivý účinek na parametry glycidového a lipidového metabolismu. Všechny skupiny antihypertenziv mají své přednosti, ale i kontraindikace, které jsou podrobně rozepsány ve zmíněných odborných doporučeních.

Spíše než záměnu jednoho přípravku za jiný pro neúčinnost volíme právě kombinační léčbu. Stěžejní rozhodnutí, zda farmakoterapii začít monoterapií či dvojkombinací, učiníme jednak dle hodnoty TK konkrétního nemocného a jednak dle jeho celkového KV rizika plynoucího opět z tabulek SCORE nebo anamnézy již prodělané KV příhody. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižší dávce upřednostňujeme při zahajování farmakoterapie, pokud jsou iniciační hodnoty TK 160 a/nebo 100 mm Hg a více nebo u rizikovějších osob. Díky aditivnímu antihypertenznímu účinku s menším množstvím nežádoucích účinků tuto strategii preferujeme před podáváním monoterapie ve vysoké dávce. Postupovat od méně intenzivní k intenzivnější léčebné strategii je třeba vždy, pokud se nepodaří dosáhnout cílových hodnot TK.

Rezistentní hypertenze je definovaná jako přetrvávání hodnot systolického TK v ordinaci ≥ 140 mm Hg a/nebo průměru systolického TK při

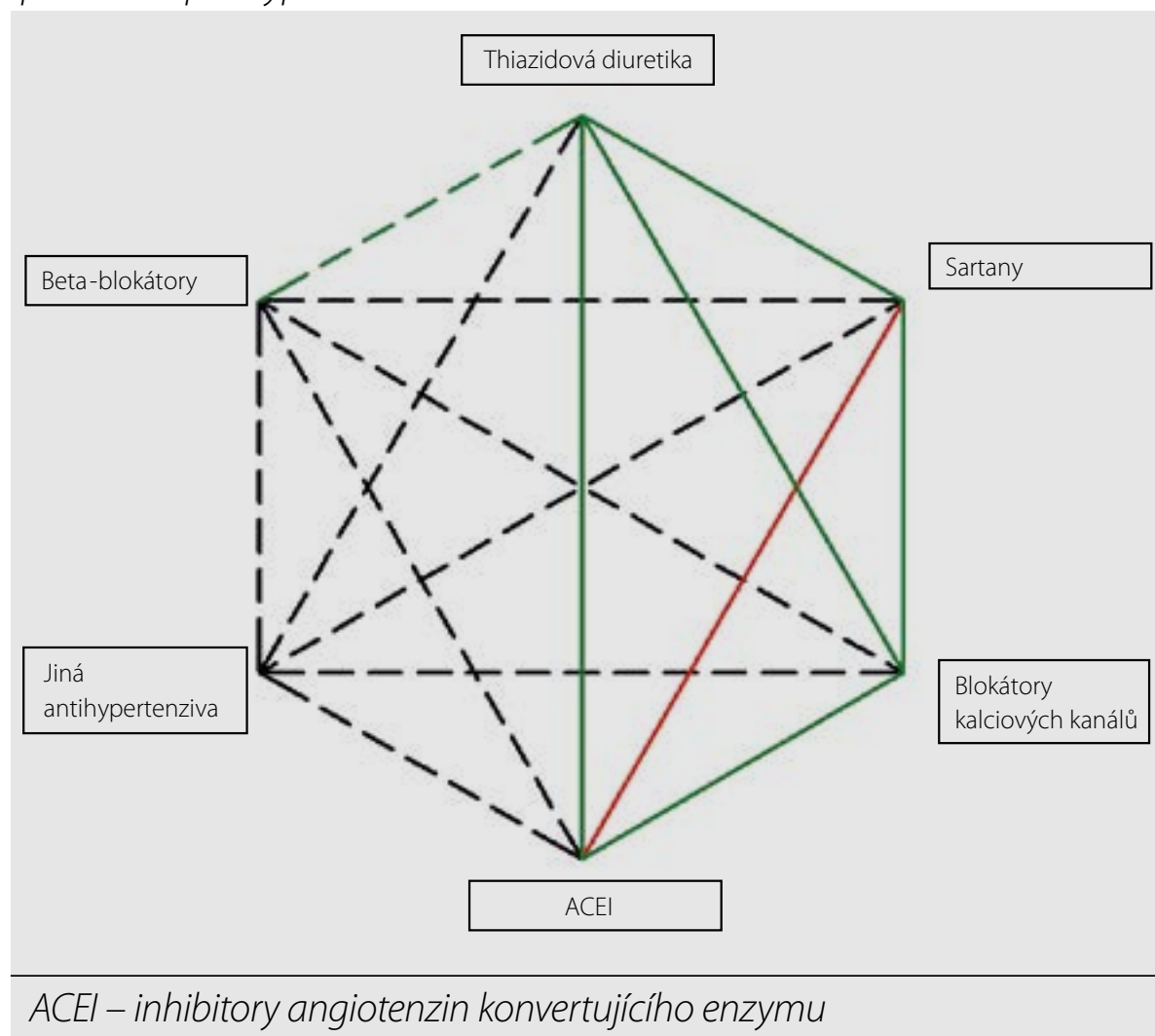
24hodinové ambulantní monitoraci TK ≥ 130 mm Hg při podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv (včetně diuretika) v maximálních tolerovaných dávkách. U rezistentních hypertoniků je vhodné vyloučit pseudorezistenci při neužívání farmakoterapie a sekundární hypertenzi, často se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktonu za častějších kontrol mineralogramu.

Kombinace antihypertenziv založené na důkazech

Kombinovaná léčba antihypertenziv s odlišným, a tím pádem vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku, je nejvýhodnější strategií při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze. Evropská doporučení uvádějí tradiční šestiúhelník, v jehož vrcholech jsou nadepsány jednotlivé lékové skupiny antihypertenziv první i druhé volby („jiná antihypertenziva“), zelenou čarou jsou spojeny doporučené kombinace, červenou nedoporučované a přerušovanou možné, leč méně prozkoumané (obrázek 2) (2). Česká doporučení z r. 2012 se omezují na přehlednější čtyřúhelník se zastoupením pouze základních skupin antihypertenziv a ACEI se sartany zaujímají společně jeden z vrcholů, kdy plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace a přerušovanou možné, leč méně prozkoumané (obrázek 3) (3).

Dle medicíny založené na důkazech jsou v obou textech nejčastěji doporučované dvojkombinace antihypertenziv blokátor renin-angiotenzinového systému + blokátor kalciového kanálu, blokátor renin-angiotenzinového systému + diuretikum a blokátor kalciového kanálu + diuretikum. Kontraindikovanou kombinací je podávání verapamilu nebo diltiazemu s beta-blokátorem, protože oba léky prodlužují atrioventrikulární vedení. Nepodáváme rutinně ACEI se sartanem z důvodu vyššího

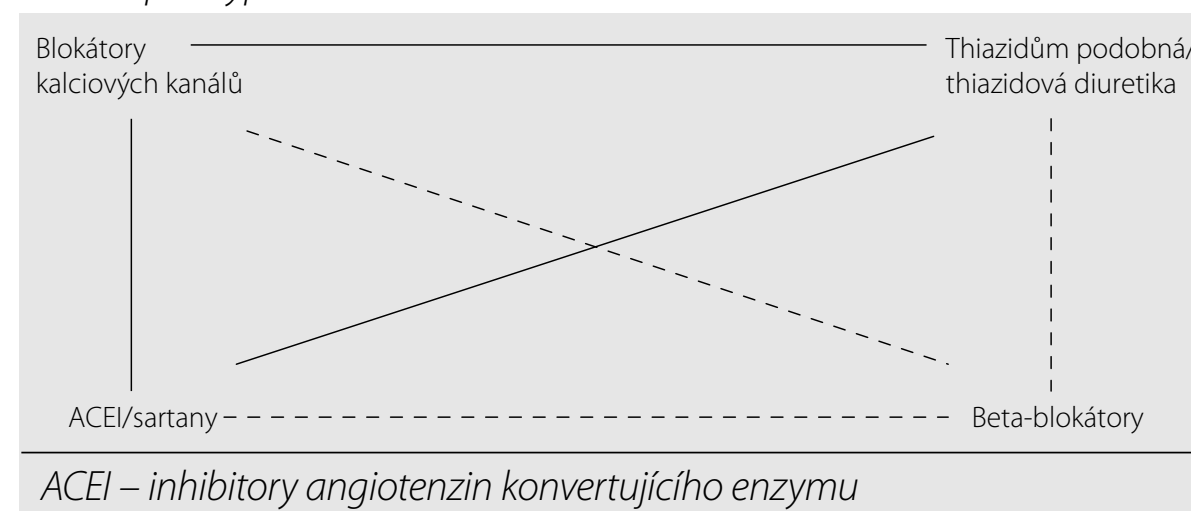
Obr. 2. Vhodné dvojkombinace antihypertenziv dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi



rizika nežádoucích účinků a vyššího výskytu renálního postižení, jak ukázala studie ONTARGET (8).

Nejvíce preferovanou dvojkombinací je současné podávání blokátoru kalciového kanálu a ACEI pro svoji metabolickou neutralitu, kardioprotektivní a renoprotektivní účinky a minimum nežádoucích účinků. Toto zjištění se opírá zejm. o randomizovanou studii ACCOMPLISH,

Obr. 3. Vhodné dvojkombinace antihypertenziv dle doporučení České společnosti pro hypertenzi z r. 2012



kteřá prokázala superioritu kombinační léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorothiazid u hypertoniků s vysokým KV rizikem. Studie byla ukončena předčasně po 3 letech, protože kombinace s amlodipinem byla statisticky významně (o 20 %) účinnější v prevenci KV příhod. Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie (9, 10). V další velké mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethazid a relativní riziko rozvoje diabetu bylo sníženo dokonce téměř o třetinu (11, 12). ACEI navíc v kombinaci zmenšují potíže s otoky dolních končetin, které mohou způsobovat blokátory kalciového kanálu.

U kombinace sartanu s blokátorem kalciového kanálu nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný účinek.

Kombinace ACEI/sartanu s diuretikem byla podávána populaci diabetiků s vysokým KV rizikem ve velké randomizované studii ADVANCE (perindopril/indapamid) (13). Výskyt primárního cíle – závažných makrovaskulárních

Tab. 1. Vhodné dvojkombinace antihypertenziv a jejich indikace

Dvojkombinace	Indikace
ACEI/sartan + blokátor kalciových kanálů	Dvojkombinace s nejširším použitím, vhodná zejména u hypertenze s vysokým kardiovaskulárním rizikem, zvláště spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a diabetem mellitem
ACEI/sartan + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	Hypertenze starších osob Stav po cévní mozkové příhodě (indapamid) Hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory Hypertenze u diabetes mellitus 2. typu a nefropatie (indapamid při glomerulární filtraci > 0,5 ml/s/1,73 m ²)
ACEI/ sartan + beta-blokátor	Hypertenze + chronická ischemická choroba srdeční Hypertenze + chronické srdeční selhání
Alfa-blokátor + beta-blokátor	Hypertenze při feochromocytomu
ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu	

a mikrovaskulárních příhod byl snížen významně o 9 % a KV mortalita dokonce o 18 %. Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorothiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorothiazid (14).

Blokátory kalciových kanálů a diuretika jsou lékové skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl předpokládán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích, naposledy ve studii COPE (15).

V tabulce 1 jsou shrnuty nejvhodnější klinické situace pro jednotlivé dvojkombinace.

Dvojkombinace diuretika a beta-blokátoru není sice vhodná z metabolického hlediska, ale pokud stav nemocného vyžaduje léčbu kombinací 3 a více přípravků nebo je beta-blokátor indikován z důvodu sekundární prevence ischemické choroby srdeční či srdečního selhání, jsou tyto skupiny podávány současně.

Za nejvýhodnější trojkombinaci je považována kombinace blokátor renin-angiotenzinového systému, blokátor kalciového kanálu (především dihydropyridiny) a diuretikum (thiazidové či metabolicky neutrální indapamid).

Užívání fixních kombinací

V rozsáhlé metaanalýze provedených studií bylo prokázáno, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5x účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách. Pacienti léčení fixními kombinacemi mají lepší adherenci i perzistenci k léčbě, což celkově zlepšuje jejich compliance a tím pádem účinnost léčby. Toto snižuje i celkové náklady na léčbu (16). V ČR je k dispozici velké množství léčivých přípravků kombinujících blokátor renin-angiotenzinového systému + blokátor kalciového kanálu nebo diuretikum, ale fixní kombinaci blokátoru kalciového kanálu a diuretika nemáme k dispozici. Většina fixních přípravků má dávkování 1x denně.



Na vhodné trojkombinaci antihypertenziv se shodují doporučení česká i evropská. Jedná se o blokátor renin-angiotenzinového systému, blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu a diuretikum. Výsledky studie ADVANCE-ON byly podnětem pro vytvoření fixní kombinace perindopril, amlodipin a indapamid (17). Ve studii PIANIST tato trojkombinace zkompenzovala úspěšně TK dosud nekompensovaných hypertoniků léčených dvojkombinací antihypertenziv (18).

LITERATURA

1. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28: 2196–2203.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
3. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.
4. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>.
5. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–220.
6. Peters R, Beckett N, Forrete F, et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689.
7. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122: 290–300.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
10. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding

Závěr

Kombinační léčba hypertenze je nutná u cca 70 % hypertoniků. Z metabolického hlediska jsou vhodné blokátory renin-angiotenzinového systému, blokátory kalciových kanálů a indapamid. Trojkombinace antihypertenziv má obsahovat diuretikum. Při vyloučení pseudorezistence je u rezistentní hypertenze vhodné vyloučení sekundární hypertenze. Nelze opomíjet edukaci nemocných k režimovým opatřením i farmakoterapii.

bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

12. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.

13. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.

14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

15. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. for the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Hypertension* 2011; 29: 1649–1659.

16. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.

17. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392–1406.

18. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 137–145.



Nové formy aplikace injekčních léků u relabující roztroušené sklerózy

Jiří Piřha

MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice

Přehledný článek informuje o nových formách podání parenterálních léků v indikaci roztroušené sklerózy nebo klinicky izolovaného syndromu. Jde o snížení frekvence aplikace a zvýšení dávky, přechod z nitrožilního nebo intramuskulárního na podkožní podávání nebo pozměnění účinné molekuly. Nové léky mají stejnou účinnost jako původní při zachování nebo dokonce snížení výskytu nežádoucích účinků.

Klíčová slova: nové formy injekčních léků, roztroušená skleróza.

New ways of administering injection drugs in relapsing multiple sclerosis

The review article provides information on new ways of administering parenteral drugs indicated in the treatment of multiple sclerosis or clinically isolated syndrome. The issues covered include reducing the frequency of administration and increasing the dose, switching from intravenous or intramuscular to subcutaneous administration, or altering the active molecule. The new drugs have the same efficacy as the original ones, while the rate of adverse effects is maintained or even reduced.

Key words: new forms of injectable drugs, multiple sclerosis.

Úvod

Léčiva, ovlivňující průběh onemocnění (disease modifying drugs – DMD), první volby mají své jednoznačné místo v algoritmu léčby relaps–

remitující roztroušené sklerózy (RRRS). Mezi tato léčiva patří glatiramer acetát, podávaný v dávce 20 mg denně subkutánně (s.c.), interferon beta-1a, aplikovaný buď intramuskulárně 1x týdně, nebo podkožně 3x týd–



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, pithaj@seznam.cz
MS centrum při Neurologickém oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice
Duchcovská 53, 415 29 Teplice

Převzato z Neurol. praxi 2015; 16(5): 273–277



ně a interferon beta-1b podávaný podkožně. Perorálním lékem, určeným pro léčbu první volby, je teriflunomid. Natalizumab je první monoklonální protilátkou, podávanou v neurologii v indikaci RRRS jako léčba druhé volby, mezi které patří i dimethyl-fumarát, fingolimod a alemtuzumab.

Přesto, že by se mohlo zdát, že parenterálně podávané léky jsou pro pacienta větší zátěží s nižší adherencí, řada prací tento předpoklad nepotvrdila (Cohen et al., 2015). Ve snaze snížit nežádoucí účinky při zachování původního efektu byly vyvinuté nové formy parenterálně podávaných léčiv. Jde o snížení frekvence podávání se zvýšením dávky, úpravu molekuly účinné látky nebo změnu z interavenózní či intramuskulární formy na s. c. způsob aplikace.

Glatiramer acetát 3× týdně

Glatiramer-acetát (GA) prokázal klinický efekt snížením ročního počtu relapsů u RRRS v dávce 20 mg podávaného podkožně denně (Johnson et al., 2003). Studie PreCISe prokázala u klinicky izolovaného syndromu (CIS) kromě oddálení dalšího relapsu i zlepšení parametrů na magnetické rezonanci (MR) (Comi et al., 2009). V porovnání s dalšími parenterálně podávanými léky se ukázalo, že pro některé pacienty je obtížnější aplikovat lék denně.

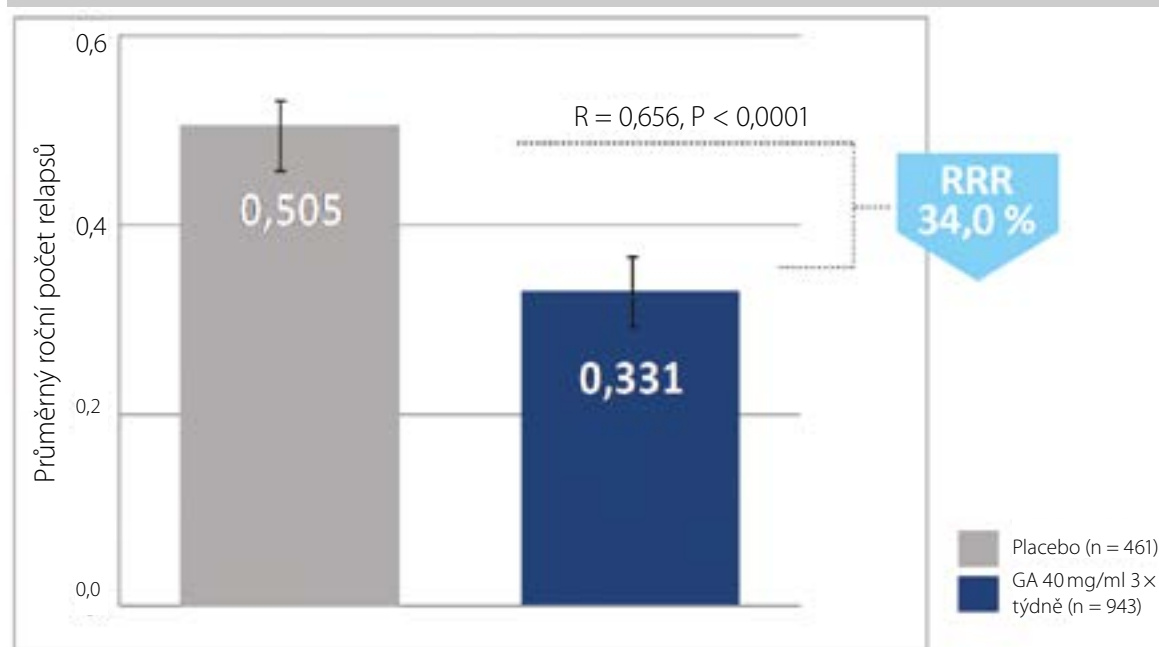
Po původních pilotních studiích, sledujících účinnost dávky 20 mg s. c. s menší frekvencí podávání bylo přistoupeno k ověření účinku, bezpečnosti a tolerance GA v dávce 40 mg. V první z těchto studií bylo 99 pacientů randomizováno do dvou skupin v délce podávání 9 měsíců buď dávkou 40, nebo 20 mg denně. Primárním cílem byly parametry MR – gadolinium enhancující (GdE) léze, měřené v 7., 8. a 9. měsíci. Rozdíl mezi oběma skupinami se začal projevovat již počátkem 3. měsíce (58% redukce GdE lézí,

$p=0,0898$). Lokální postinjekční reakce byly však poněkud větší než u nižší dávky (Cohen et al., 2007). Další podobná studie proběhla jako multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená paralelní studie porovnávající denní aplikaci GA 40 a 20 mg denně po dobu jednoho roku (Comi et al., 2011). Zařazeno bylo celkem 1 155 subjektů a probíhala jeden rok. Primárním cílem byly klinické parametry (roční počet relapsů), zatímco sekundární výstupy zahrnovaly parametry na MR mozku (kumulativní počet GdE lézí, počet nových T2 lézí po 12 měsících a změny objemu mozku). V primárním cíli nebyly mezi oběma skupinami nalezeny žádné rozdíly ($p=0,49$), snížení GdE lézí bylo zřetelnější ve skupině 40 mg (-37,6 %, $p=0,012$) než na dávce 20 mg (-21,9, $p=0,172$). Průměrný počet nových T2 lézí a objemové změny mozku byly ve 12. měsíci podobné v obou skupinách. Tyto dvě studie sice neprokázaly vyšší účinnost denní dvojnásobné dávky GA, ale prokázaly dobrou snášenlivost 40 mg dávky, která vedla k myšlence snížit frekvenci aplikací se zvýšenou dávkou léčiva.

Studie GALA byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III s cílem zjistit bezpečnost a účinnost GA podávaného 3× týdně s. c. (Khan et al., 2013). Do studie bylo zařazeno 1 440 pacientů s RR RS, z toho 943 dostávalo GA 40 mg 3× týdně. V otevřené části bylo všem nabídnuto pokračování v léčbě po dobu 12 měsíců. U subjektů léčených GA došlo k významnému snížení průměrného ročního počtu relapsů (annualised relaps rate – ARR) (0,331 a 0,505 mezi GA a placebem: $p<0,0001$). Mimo to byl ale v léčené skupině větší podíl pacientů bez relapsu a celá skupina vykazovala delší dobu do manifestace dalšího relapsu (obrázek 1). MR parametry byly hodnoceny jako sekundární cíl, u léčených GA došlo jak po 6, tak i po 12 měsících ke snížení kumulativního počtu GdE lézí a počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí ve srovnání s placebem (obrázek 2).

**Obr. 1.** Studie GALA – primární cílový parametr

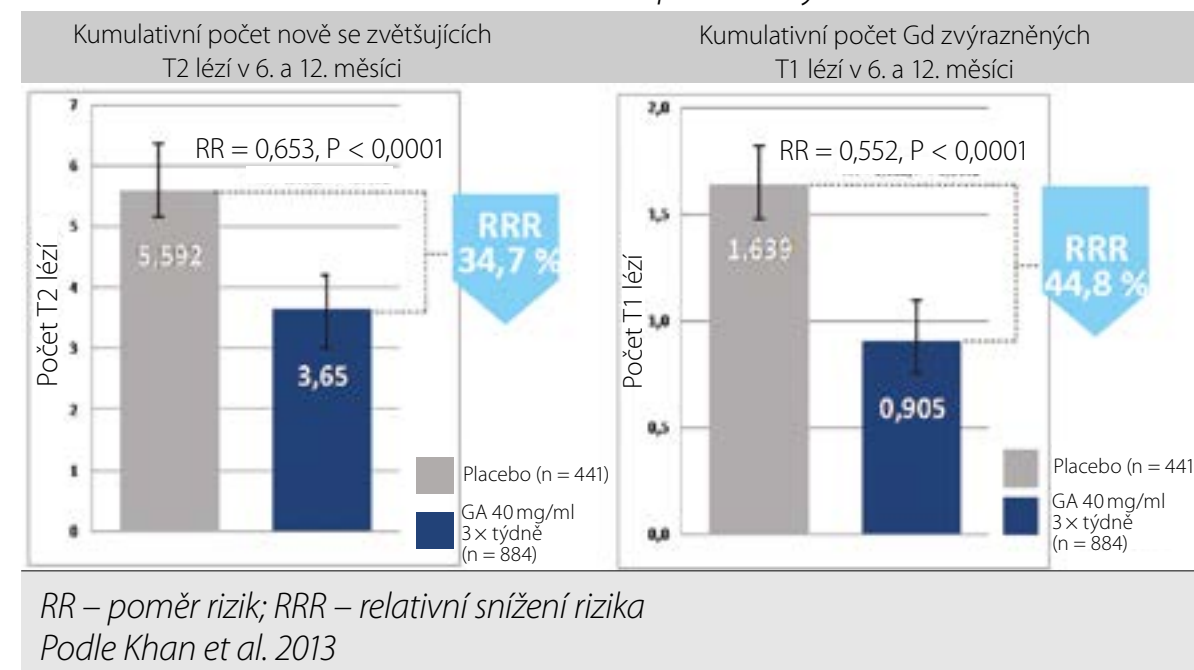
Statisticky významné snížení průměrného ročního počtu relapsů u GA 40 mg/ml 3× týdně oproti placebo ve 12. měsíci



RR – poměr rizik; RRR – relativní snížení rizika
Podle Khan et al. 2013

Denní i 3× týdně podávání GA 40 mg má podobný bezpečnostní profil jako nízká dávka. V GALA studii pacienti s aktivní léčbou udávali zejména lokální postinjekční reakce (35,2 % versus 5 % placebo), naprostá většina z nich byla ale velmi lehké intenzity. Tyto reakce se nejčastěji projevily zarudnutím, svěděním nebo bolestí. Frekvence těchto příznaků byla podobná jako u placebo. Výskyt závažných nežádoucích účinků, které by vedly k přerušení léčby, byl pozorován u 3,1 % nemocných, léčených GA a 1,3 % u placebo (Caporro et al., 2014).

Studie GLACIER byla otevřená “head to head” studie fáze IIIb, která se zabývala srovnáním nežádoucích účinků při podávání GA 20 mg a 40 mg. Frekvence a závažnost lokálních reakcí byly během roku při

Obr. 2. Studie GALA – sekundární cílové parametry

podání dávky 40 mg nižší o 50 % (35,3 versus 70,4, RR=0,50, CI 0,34, 0,74), p=0,006. U GA 40 mg byl 60% pokles průměru ročních celkových nežádoucích reakcí, ve srovnání s dávkou GA 20 mg (0,88 versus 2,2, RR 0,40, CI 0,323, 0,73), p=0,0021. Režim dávkování GA 40 mg/ml 3× týdně je tedy výhodnější možností léčby pro pacienty, kteří chtějí léčbu přípravkem GA, ale dávají přednost méně častým podkožním injekcím (Wolinsky et al., 2014).

Pegylovaný interferon beta-1a

Peg-INF beta-1a (pegylovaná forma interferonu beta-1a) je nová forma IFN beta-1a v indikaci RRRS. Pegylace vede k prodloužení biologického poločasu léčiva a současně redukuje imunogenicitu při zachování či zvýšení účinnosti. Peg-INF beta-1a se nepodává na rozdíl od nepegylované formy intramuskulárně, ale s.c.



ADVANCE byla randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze III. Hodnotila s. c. podávání peg-IFN beta-1a v dávce 125 µg u pacientů s RRRS. Probíhala ve 183 centrech ve 26 zemích. Kromě klinických parametrů byly hodnoceny nálezy MR po 1 roce a 2 letech.

Výsledky studie ADVANCE již po prvním roce ukázaly, že podávání peg-interferonu beta-1a v dávce 125 µg každé 2–4 týdny pacientům s RRRS vede k signifikantnímu zlepšení stanovených klinických cílů – redukce roční míry relapsů (primární cíl) i rizika relapsů a 12týdenní progrese disability.

Ve studii bylo randomizováno 1 512 pacientů (placebo u 500 pacientů, peg-IFN beta-1a každé 2 týdny u 512 pacientů a každé 4 týdny u 500 pacientů). ARR byl v placebové skupině 0,394 (96 %, CI 0,328–0,481) proti skupině dostávající účinnou léčbu každé 2 týdny s ARR 0,256 (0,206–0,318) a 0,288 (0,234–0,355) u skupiny dostávající léčbu každé 4 týdny. 94 % pacientů užívajících peg-INF beta-1a každé 2 nebo 4 týdny referovalo postinjekční lokální reakce, flu like syndrom, teploty a bolesti hlavy (Calabresi et al., 2014).

Dávky podávané každé 2 týdny vedly k signifikantní redukci počtu nových či nově zvětšených T2-hyperintenzních lézí, a to ve srovnání s placebem i dávkami peg-IFN beta-1a podávanými každé 4 týdny (61 % a 51 % respektive v týdnu 24 či 64 % a 54 % v týdnu 48, ve všech případech $p < 0,0001$). Dávkování léku po 2 týdnech vedlo také k signifikantní redukci nových T1-hypointenzních lézí zvýrazněných gadoliniem i nových aktivních lézí ($p < 0,0001$) a také objemu T2– a T1-lézí ($p < 0,05$) v týdnu 24 i 48. Signifikantně více pacientů dosáhlo při dávkování peg-IFN beta-1a každé 2 týdny stavu NEDA (no evidence of disease activity – tedy bez známek aktivity nemoci), a to jak v týdnu 24, tak v týdnu 48 a také v periodě mezi

24. a 48. týdnem hodnocení. Obdobné výsledky byly pozorovány také v hodnocení minimální MR aktivity.

Ve studii se ukázalo, že v prvním roce studie ADVANCE dosáhlo signifikantně více pacientů s RRRS dostávajících peg-IFN beta-1a každé 2 týdny stavu NEDA a také časného a setrvalého zlepšení hodnocení MRI nálezů, a to ve srovnání s placebem či méně intenzivním dávkováním (každé 4 týdny) (Arnold et al., 2014; Cocco et Marrosu, 2015).

Subkutánní podávání natalizumabu

Recentně prezentovaná studie REFINE prokázala, že natalizumab, podávaný v dávce 300 mg každé 4 týdny s. c., má zcela srovnatelné klinické účinky (snížení ročního počtu relapsů a progrese onemocnění), efekt na MR, farmakodynamiku, farmakokinetiku a imunogenicitu jako stejný preparát, podávaný intravenózně. Se zavedením této formy natalizumabu do klinické praxe se však v nejbližší době nepočítá (Ramió-Torrentà et al., 2015; Abstract O1217).

Závěr

Snížení lokálních a celkových nežádoucích účinků u parenterálně podávaných léčiv, ovlivňujících průběh RRRS, bylo prvotním cílem, zlepšujícím adherenci k léčbě. Vývoj sofistikovaných autoinjektorů výrazně snížil výskyt postinjekčních reakcí. Např. manifestace kožních nekrotů je nyní raritní.

Z uvedeného přehledu je patrné, že i nadále dochází ke zlepšování léčivých forem k injekční aplikaci, např. snížením frekvence vpichů nebo pozměněním struktury léčiva. Je zřejmé, že éra parenterálních léčiv bude i nadále užitečná pro velkou část pacientů s RRRS. GA 40 mg by měl být v ČR dostupný od 1. 9. 2015, peg-INF beta-1a bude uveden na trh v průběhu roku 2016.



LITERATURA

1. Arnold DL, Calabresi PA, Kieseier BC, Sheikh SI, Deykin A, Zhu Y, Liu S, You X, Sperling B, Hung S. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014; 14: 240.
2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A. ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 657–665.
3. Caporro M, Disanto G, Gobbi C, Zecca C. Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 21: 1123–1134.
4. Cocco E, Marrosu MG. Profile of PEGylated interferon beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 759–766.
5. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4: 75–82.
6. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2007; 68: 939–944.
7. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011; 69: 75–82.
8. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 1503–1511.
9. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW, Pruitt AA, Rizzo MA, Rose JW, Weiner LP, Wolinsky JS. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Mult Scler.* 2003; 9: 585–591.
10. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013; 73: 705–713.
11. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LME, Lubetzki C, Schippling S, Evans K, Gheuens S, Muralidharan K, Mikol D. A randomized, blinded, parallel-group phase-2 study exploring the efficacy, safety, and tolerability of multiple natalizumab dosing regimens in patients with relapsing multiple sclerosis (REFINE). Congress of European Academy of Neurology (EAN) 2015. Abstract O1217.
12. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Gilder B, Sidi Y, Knappertz V, Kolodny S. GLACIER: Open-label, randomized safety/tolerability study of glatiramer acetate 40 mg/mL three times weekly versus 20mg/mL daily in RRMS. *Neurology* 2014; 82(Suppl. 10): S31.002.



Mukoadhezivní bukalní filmy – moderní léková forma

Jan Gajdziok

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Cílem tohoto článku je poskytnout přehled o mukoadhezivních lékových formách aplikovaných do dutiny ústní, se zaměřením na inovativní formulace mukoadhezivních filmů z hlediska jejich výhod, složení, přípravy a praktického využití. Filmy složené z mukoadhezivních polymerů připravené některou ze zavedených metod (odpařování rozpouštědla, extruze taveniny atd.) mohou být perspektivními kandidáty pro orální aplikaci řady léčiv, především pro jejich flexibilitu a pohodlnost použití. K dalším výhodám této lékové formy patří prodloužení krátké doby setrvání konvenčních orálních lékových forem na sliznici a podání přesné dávky léčiva na místo aplikace. Kromě toho mohou také překrytím chránit a izolovat povrch slizniční léze, což napomáhá ke snížení bolestivosti a zlepšení účinnosti léčby.

Klíčová slova: mukoadhezivní filmy, dutina ústní, aplikační forma, odpařování rozpouštědla, extruze.

Mucoadhesive buccal films – a modern dosage form

This article aims to provide an overview about mucoadhesive dosage forms applied to the oral cavity, focusing on the innovative formulations of mucoadhesive films in terms of their advantages, composition, preparation and practical use. Films (patches) composed of mucoadhesive polymers prepared by any of the established methods (solvent casting, melt-extrusion, etc.) may be promising candidates for oral administration of many drugs, especially for their flexibility and convenience of use. Other advantages of these formulations include prolongation of a short retention time of conventional oral dosage forms to the mucosa and administration of precise doses of the drug to the application site. In addition, films are able to cover and protect the surface of mucosal lesions, which helps to reduce pain and improve the treatment efficacy.

Key words: mucoadhesive films, patches, oral cavity, dosage form, solvent casting, extrusion.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D., gajdziokj@vfu.cz
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
Palackého tř. 1, 612 42 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(4e): e20–e26
Článek přijat redakcí: 21. 12. 2015
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2016



Mukoadhezivní lékové formy

Z široké palety lékových forem, které slouží k orální aplikaci, tzv. oromukosália (kloktadla; ústní vody a roztoky pro ústní výplachy; roztoky na dásně; orální roztoky, suspenze, kapky, spreje; glazury; orální gely, pasty; gely, pasty na dásně; pastilky; sublingvální tablety; bukální tablety; orální tobolky; žvýkácké tablety; léčivé žvýkácké gumy; mukoadhezivní filmy, disky, tablety a další), pouze malá část vykazuje vlastnost mukoadheze. Konvenční lékové formy často nejsou schopné uvolňovat léčivou látku v delším časovém úseku a v požadované oblasti dutiny ústní. Jejich hlavní nevýhodou je pak nízká biologická dostupnost způsobená fyziologickými ději probíhajícími v dutině ústní. Daná léková forma je neustále odplavována, proto je čas setrvání nedostačující, distribuce léčivé látky nepředvídatelná, a dochází také po počátečním burst efektu k poklesu koncentrace léčiva pod terapeutickou mez.

Mukoadhezivní lékové formy se dostávají do popředí zájmu z důvodu dobré patient compliance, snadné aplikovatelnosti a nízkého výskytu podráždění. Mukoadhezivní přípravky mají obvykle charakter *polotuhých* nebo *pevných systémů*, např. mukoadhezivních past a gelů, tablet nebo filmů, jejichž výhodou je lepší komfort při aplikaci, snadná použitelnost a výrazně delší doba setrvání v místě aplikace (1, 2).

V minulosti se vývoj těchto moderních lékových forem zaměřoval spíše na lokální léčbu periodontálních onemocnění, v poslední době je věnována pozornost jejich využití pro celkové podání léčiv, jako jsou peptidy, proteiny a polysacharidy, které po perorálním podání podléhají v trávicím traktu významnému enzymatickému rozkladu, nebo nejsou sliznicí nižších partií GIT vstřebávány vůbec (2).

Pro praktickou použitelnost je nejdůležitější informací, zda jsou v současnosti skutečně na trhu dostupné mukoadhezivní přípravky v různých

mukoadhezivních aplikačních formách. Je pravdou, že v rámci výzkumu se intenzivně vyvíjí celá řada mukoadhezivních lékových forem a dochází k velkým pokrokům v této oblasti vývoje. Na druhou stranu je zatím stále omezený počet opravdu komerčně dostupných přípravků (Tab. 1).

Nedostatečné množství registrovaných a především reálně dostupných mukoadhezivních přípravků na trhu lze suplovat magistraliter přípravou těchto lékových forem. Největší potenciál v této oblasti poskytují **mukoadhezivní pasty**, jejichž základem jsou hydrofilní bobtnavé látky se schopností po navlhčení přilnout ke slizničnímu povrchu (methylcelulosa, hypromelosa, želatina, sodná sůl karmelosy nebo karbomery), které jsou ve vysoké koncentraci jemně dispergované v lipofilním základu (tekutý parafín s bílou vazelínou nebo koloidním oxidem křemičitým atd.). V odborné literatuře se lze setkat s řadou receptur pro přípravu těchto lékových forem s obsahem antibiotik (neomycin, gentamycin), antiflogistik (acetylsalicylová kyselina), lokálních anestetik (benzokain), kortikosteroidů (dexamethason, triamcinolon) a dalších léčiv nebo jejich kombinací. Mukoadhezivní pasty se těší stále větší oblibě v preskripci stomatologů i ORL lékařů. Na základě zastoupení mukoadhezivních polymerů je možné měnit jejich konzistenci od měkké pasty, až po pastovitou hmotu vhodnou k formování útvarů vhodných např. k vyplnění zubního lůžka po extrakci. Z praktického hlediska je vždy nutné brát v úvahu nemožnost zapracovávat do přípravku vodu (předčasné nabobtnání polymeru) a nutnost volit polymer o předepsaném viskozitním stupni (7).

Mukoadhezivní bukální filmy

Pevné orální mukoadhezivní lékové formy poskytují větší stabilitu, delší čas setrvání na sliznici a jsou také schopny déle udržet vysokou koncentraci



Tab. 1. Příklady orálních přípravků s mukoadhezivními vlastnostmi (3–6)

Léková forma	Název	Účinná látka	Výrobce/držitel registrace
Tablety	Buccastem buccal	prochlorperazin-maleinát	Reckitt Benckiser
	Suscard buccal	glycerol-trinitrát	Forest Laboratories
	Miconazole Lauriad	mikonazol-nitrát	BioAlliance Pharma
	EmezineTM	prochlorperazin	Biodelivery Sciences, Inc.
	BEMA Fentanyl	fentanyl	Biodelivery Sciences, Inc.
	Striant SR	testosteron	Ardana Bioscience Ltd
	Tibozole	mikonazol-nitrát	Tibotec
	Aphtach	triamcinolon-acetonid	Tejin Ltd
	Effentora*	fentanyl-citrát	Teva Pharmaceuticals
	Zofran Zydis*	ondansetron	Novartis
Pastilky	Fentanyl Oralet	fentanyl	Lexicomp
Pelety	Corlan pellets	hydrokortison	Celltech
Bukální film	Zilactin	benzokain	Zila
	Breakyl*	fentanyl-citrát	Meda Pharma s.r.o.
Orální gel	Corsodyl gel*	chlorhexidin-diglukonát	Glaxosmithkline
Orální pasta	Orabase	-	ConvaTech
Orální roztoky	Gaviscon liquid*	natrium-alginát, uhličitany	Reckitt Benckiser
	Oralin - Generex	insulin	Generex Biotechnology
Umělé sliny	Luborant	fluorid sodný	Antigen
	Saliveze	umělé sliny	Wyvern

* přípravky registrované v České republice



lčiva v místě aplikace a zajistit jeho dobrou biodostupnost (8, 9). V posledních letech se do popředí zájmu farmaceutických firem i výzkumu dostávají *mukoadhezivní orální flexibilní filmy* (Tab. 2), které pacienta z důvodu své ohebnosti, malé velikosti a nízké hmotnosti neomezují v běžných činnostech, jako je mluvení nebo žvýkání (2). Jedná se o pevnou lékovou formu podávanou obvykle na bukální oblast dutiny ústní. Svým vzhledem připomínají bukální filmy klasickou náplast (někdy nazývané také „patches“), která ovšem k přilnutí na sliznici využívá procesu mukoadheze. Jejich hlavními výhodami jsou vysoká flexibilita a aplikační komfort (oproti mukoadhezivním tabletám), delší doba adheze k povrchu sliznice (oproti orálním polotuhým přípravkům), snadné vyjmutí v případě potřeby a ochrana postiženého místa (10). Mukoadhezivní filmy (MAF) se mohou stejně jako tablety skládat z několika vrstev, od čehož se odvíjí jejich vlastnosti a směr uvolňování léčivé látky (11, 12). Znamená to, že vhodným návrhem filmů lze ovlivňovat i jejich využití, buď pro *lokální*, nebo *systémovou* aplikaci léčiva. Lékové formy povahy bukálních MAF mohou mít kromě různé struktury také způsob rozptýlení léčiva uvnitř ní. Na základě těchto faktorů je definován směr a proces uvolňování léčivé látky. V literatuře se lze setkat s jednovrstevnými, vícevrstevnými, maticovými či rezervoárovými MAF (11).

Zástupcem komerčně dostupných MAF je např. přípravek Zilactin® (benzokain) využívaný k snížení bolestivosti slizničních lézí nebo Breakyl® (fentanyl) indikovaný k léčbě pronikavé bolesti u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy (14, 15).

Příprava mukoadhezivních filmů

V praxi se při výrobě MAF lze setkat se dvěma základními postupy přípravy: *metodou odpařování rozpouštědla* (tzv. solvent casting method)

a *metodou vytlačování filmu* (tzv. extrusion) (16, 17). Určitou inovaci představuje metoda *impregnace* textilního materiálu. Jde o analogii výroby filmů pomocí odpařování rozpouštědla s tím rozdílem, že do odlévací formy se předem vkládá impregnační textilie s cílem zlepšit fyzikálně-mechanické a mukoadhezivní vlastnosti filmů. Na ni je nanášena připravená disperze mukoadhezivních polymerů (12). Další z inovativních technologií zaváděných pro přípravu MAF teprve v posledních letech je metoda tzv. *printingu* (tisku) *léčiva na nemedikované filmy* (18).

Metoda odpařování rozpouštědla („solvent casting“)

Metoda odpařování rozpouštědla je nejvíce rozšířenou technologií pro výrobu MAF z důvodu jednoduchosti postupu a nenáročnosti přístrojového vybavení. Naopak problémem může být zajistit dobré reologické vlastnosti disperze, její homogenitu a nepřítomnost vzduchových bublin, což jsou důležité parametry pro výslednou uniformitu přípravku. Navíc je tento postup časově náročný a někdy představují používaná rozpouštědla zátěž pro životní prostředí (10).

Metoda vytlačování filmu („extrusion“)

S touto technologií se lze setkat v řadě odvětví, např. při výrobě plastů nebo ve farmacii při výrobě maticových tablet, granulátů, pelet, čípků, implantátů, stentů, transdermálních systémů a očních inzertů (17). Metoda extruze se obecně využívá za různých okolností a podmínek, např. daný proces může probíhat dle požadavků buď za vysokých (hot melt extrusion), či pokojových a nižších teplot (cold extrusion), a lze se setkat s velmi variabilním přístrojovým vybavením. V současnosti je především „hot melt extrusion“ využívána i při přípravě MAF, jelikož nabízí řadu výhod. Nemusí



Tab. 2. Přehled bukálních mukoadhezivních filmů popisovaných v odborné literatuře (4, 13)

Účinná látka	Mukoadhezivní polymery
Antiseptika a desinficiencia	
chlorhexidin-diglukonát	chitosan
chlorhexidin-diacetát	ethylcelulosa
cetylpyridinium-chlorid	polyvinylalkohol, hyetelosa nebo chitosan
Antihistaminika	
chlorfeniramin-maleát	polyethylenoxid
Opiodní analgetika	
buprenorfin	Carbopol 934, polyisobutylen, polyisopropen
Antianginózní látky	
isosorbid-dinitrát	hypromelosa, ftalát hypromelosy
Lokální anestetika	
lidokain	hyprolosa
Antimykotika	
mikonazol-nitrát	karmelosa, chitosan, polyvinylalkohol, hyetelosa, hypromelosa
Blokátory kalciových kanálů	
nifedipin	alginát sodný, methylcelulosa, polyvinylpyrolidon, makrogol
Beta-blokátory	
metoprolol-tartrát	Eudragit® NE 40D, hypromelosa, karmelosa nebo karbopol

Účinná látka	Mukoadhezivní polymery
Antivirotika	
acyklovir	kopolymer kyseliny akrylové, makrogol
Antibiotika	
tetracyklin	atelokolagen
Hormonální látky	
melatonin	Carbopol 934-P, polyisobutylen
oxytocin	Carbopol 974-P
testosteron	polykarbofil, Eudragit® S-100
lososí kalcitonin	polykarbofil, Eudragit® S-100
protirelin	hyetelosa, hyprolosa, polyvinylpyrolidon, polyvinylalkohol
triamcinolon-acetonid	karbopol, poloxamer, hypromelosa
Insulin a antidiabetika	
insulin	želatina, Carbopol 934-P
glibenklamid	chitosan, polyvinylpyrolidon
Antiastmatika	
terbutalin	Carbopol 934 a 971, hypromelosa, hyetelosa, karmelosa
Antioxidační látky	
ipriflavon	kopolymer kyseliny mléčné a glykolové, chitosan
Produkty biotechnologie	
plazmidová DNA	Noveon®, Eudragit® S-100



se používat žádná rozpouštědla, doba zpracování je kratší, proces je efektivní a připravené filmy jsou stabilnější. Na druhou stranu je však nutné vzít v úvahu značnou finanční náročnost díky specializovanému přístrojovému vybavení. Také nelze díky vysokým teplotám tímto způsobem zpracovávat termolabilní látky (16). Během procesu „hot melt extrusion“ jsou často využívány různé polymerní látky či plastifikátory. Mezi polymery patří např. *polyvinylpyrolidon, kopolymer polyvinylpyrolidonu a vinylacetátu, kopolymer polyethylenu a vinylacetátu, makrogoly, ethery celulosy, polyakryláty, polyoxyethylen, polymethakrylátové deriváty, poloxamery, polymléčná a polyglykolová kyselina, škrob a škrobové deriváty, cukry, cukerné alkoholy a vosky*. Rozhodujícím faktorem je termoplasticita polymeru, jeho schopnost mísit se s léčivem, stabilita a funkce v konečné lékové formě. Kromě základních nosných látek jsou důležité především plastifikátory, mající schopnost snížit teplotu potřebnou k natavení a homogenizaci směsi, čímž omezují možnou tepelnou degradaci léčivé látky i polymeru. Lze mezi ně zařadit *triacetin, estery kyseliny citronové* nebo *nízkomolekulární makrogoly*.

Metoda tzv. printingu (tisku) léčiva na nemedikované filmy

Pro přípravu bukálních mukoadhezivních či orodispergovatelých filmů se v posledních letech také používá moderní *technologie tisku léčiva na povrch filmů* (18, 19). Výše zmíněné metody jsou založeny na inkorporaci (vnesení) léčiva hned do počáteční směsi a jejím následném zpracování do finálního produktu (18). To znamená, že může být v průběhu přípravy negativně ovlivněna aktivita a stabilita labilních léčivých látek. Navíc pro každou novou účinnou látku či novou dávku musí být vždy znovu pečlivě upraven celý návrh formulace. Z důvodu těchto nedostatků je v současnosti přistupováno také k metodě printingu, potisku léčiva na povrch nemedikovaných filmů (18).

Může se jednat o tzv. „základní 2D printing“ nebo „3D printing“, vhodný pro přípravu vícevrstevných lékových forem zajišťujících řízené uvolňování léčivé látky. „Printingu“ se běžně využívá ke značení tablet či tobolek, dále také při výrobě transdermálních náplastí (18). V odborné literatuře se lze setkat s dvěma typy printingu: tzv. „*ink-jet printing*“ či „*flexography printing*“. V případě ink-jet printingu se jedná o sprejování, impregnaci či máčení roztokem nebo suspenzí léčivé látky nanášené nejčastěji za pomoci tiskařských trysek. Při průmyslové výrobě bývá nevýhodou ink-jet printingu nedostatečně výkonná kapacita a použitelnost pouze pro léčivé látky s částicemi malých rozměrů. „Flexography printing“ je potisk v tlaku z výšky vhodný především pro měkké materiály. Zjednodušeně se daná směs (roztok, suspenze léčiva) přenáší přes systém několika válců v tlaku na potiskovaný materiál (film), který je umístěn na válci dalším (17). Obecným pozitivem přípravy filmů procesem printingu je např. omezení krystalizace léčiva při koncentraci vyšší než je jeho rozpustnost v připravené směsi či omezení případného plastifikačního (změkčujícího) vlivu léčivé látky ovlivňující výsledné mechanické vlastnosti filmu. Další výhodou této metody je individualizace množství léčiva neboli jeho účinné dávky pro konkrétního pacienta, jelikož v rámci této technologie lze vytvořit lékovou formu s širokým rozmezím obsahu účinné látky, a tím pádem možnost vytvořit formulaci individualizovanou na míru pacientovi. Perspektiva do budoucna je taková, že bude možné tuto metodu využít přímo farmaceutem těsně před výdejem léčivého přípravku, prostým nanesením léčivé látky na nosič. V případě vytvoření škály různých variabilních nosičů i možnost připravit lékovou formu obsahující více než jednu účinnou látku (20).

Mukoadhezivní lékové formy, reprezentované především moderními flexibilními filmy, se pro své nesporné výhody dostávají do popředí zá-



jmu farmaceutických firem. V současné době je jejich hlavním omezením především z pohledu výzkumu a vývoje nejednotnost nomenklaturního dělení a nestandardizované testování jejich kvalitativních parametrů. Tento problém je v současnosti řešen řadou odborných společností a měl by

v blízké budoucnosti vyústit v revizi lékopisných článků týkajících se těchto lékových forem, jak na úrovni evropské, tak i národní.

Grantová dedikace: Tato práce vznikla za podpory grantového projektu IGA MZ NT14477.

LITERATURA

1. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 1556–1568.
2. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. Eur J Pharm Biopharm 2009; 71: 505–518.
3. Lalla JK, Gurnancy RA. Polymers for mucosal delivery – swelling and mucoadhesive evaluation. Ind Drugs 2002; 39: 270–276.
4. Puratchikody A, Prasanth VV, Sam M.T. Buccal drug delivery: past, present and future – A review. Int J Drug Deliv 2011; 3: 171–184.
5. Prathipati P. Buccal drug delivery system [online] [cit. 19. 6. 2014]. Dostupné z: <http://www.pharmatutor.org>.
6. Verma S, Kaul M, Rawat A. An overview on buccal drug delivery system. Int J Pharm Sci Res 2011; 2: 1303–1321.
7. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. 2. vyd. Praha: Havlíček Brain Team, 2013: 335 s.
8. Edsman K, Hägerström H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. J Pharm Pharmacol 2005; 57: 3–22.
9. Mashru R, Sutariya V, Sankalia M. Transbuccal delivery of lamotrigine across porcine buccal mucosa: in vitro determination of routes of buccal transport. J Pharm Biopharmaceut Sci 2005; 8: 54–62.
10. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 1666–1691.
11. Parmar HG, Jain JJ, Patel TK. Buccal patch: A technical note. Int J Pharm Sci Rev Res 2010; 4: 178–182.
12. Landová H, Vetchý D, Gajdziok J. Evaluation of the influence of formulation and process variables on mechanical properties of oral mucoadhesive films using multivariate data analysis. BioMed Res Int 2014, in press.
13. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery - a promising option for orally less efficient drugs. J Control Release 2006; 114: 15–40.
14. Smart JD. Drug delivery using buccal-adhesive systems. Adv Drug Deliv Rev 1993; 11: 253–270.
15. Zilactin - specifikace přípravku. [online] [cit. 14. 6. 2014]. Dostupné z: <http://www.rxmed.com>.
16. Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. J Control Rel 2009; 139: 94–107.
17. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. Eur J Pharm Biopharmaceut 2011; 77: 187–199.
18. Janßen EM, Schliephacke R, Breitenbach A. Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. Int J Pharmaceut 2013; 441: 818–825.
19. Preis M. Film preparations for oral drug delivery. [online] [cit. 4. 1. 2015]. Dostupné z: <http://www.pssrc.org>.
20. Genina N, Janßen EM, Breitenbach A. Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. Eur J Pharm Biopharmaceut 2013; 85: 1075–1083.



K vývoji naší farmaceutické historiografie

Za nejstarší významnou práci z dějin naší farmacie můžeme považovat dílo rakouského lékaře M. Machera, který se zabýval vývojem lékárenství v rakouské říši, do níž české země tehdy patřily (1). U českých farmaceutů se zájem o dějiny vlastního oboru projevil na konci 19. století, což lze doložit různými časopiseckými články (2). Důležitým dokladem je také jejich aktivní účast na velkých výstavách v Praze, jako byla Jubilejní výstava v r. 1891, Národopisná výstava v r. 1895 a II. mezinárodní lékárnická výstava v r. 1896 (3, 4, 5, 6, 7). Historické předměty, které tehdy Lékárnická společnost od vystavovatelů získala, předala Museu Království českého, kde byly více než 50 let vystaveny. Historické práce v časopisech publikoval v tu dobu např. žižkovský lékárník PhMr. Otto Schreiber (1854–1928), který kromě několika odborných článků napsal první český přehled dějin lékárnictví (8) a dále PhMr. Emil Šedivý (1872–1923) (9).

V první polovině 20. století se historií farmacie zabývali ojedinělí lékárníci, z nichž je kromě Šedivého nutno uvést PhMr. Josefa Svetozára Nováka (1877–1943) (10). Jejich publikace jsou dodnes významnou součástí našeho historického fondu. Nejvýznamnější prací Šedivého byly „Příspěvky

k dějinám lékárnictví na Moravě a ve Slezsku“ (11, 12). Novák je autorem asi čtyř set časopiseckých článků.

V cizině se mezitím již sdružovali zájemci o dějiny farmacie do různých organizací. První z nich byla *Société Française d'Histoire de la Pharmacie*, založená r. 1915 v Paříži. Dále to byla mezinárodní společnost pro dějiny farmacie, jejímiž členy byli též někteří farmaceuti z Československa (13). V roce 1930 jich bylo 33, převážně to byli lékárníci z pohraničních krajů (Československo zastupoval lékárník PhMr. Josef Zintl z Mariánských Lázní). Korporativním členem byl Svaz československého lékárnictva. Společnost pořádala mezinárodní kongresy z dějin farmacie (první byl 1927 v Norimberku), vydávala svůj zpravodaj (*Mitteilungen der Gesellschaft für Geschichte Pharmazie*) a různé knihy (např. sborníky přednášek nebo publikaci o klatovské lékárnické rodině Firbasů) (14, 15).

V některých státech v tu dobu již působila specializovaná farmaceutická muzea (např. v Německu, Francii, Švýcarsku).

U nás na začátku 20. století vzniklo Národní technické muzeum, které v letech 1910–1911 mělo na návrh docenta PhMr. Emanuela Senfta samostatnou lékárnickou sekci, jež však zanedlouho zanikla. Teprve později



na tuto opomíjenou problematiku upozornili RNDr. PhMr. Jaroslav Hladík (1903–1975) (16) a profesor PhDr. PhMr. Eduard Skarnitzl (1894–1970) (17, 18, 19).

V meziválečném období publikovali články z dějin farmacie zejména již zmínění PhMr. E. Šedivý a PhMr. J. S. Novák. Po smrti Šedivého (1923) se přidal PhMr. JUDr. Karel Pejml (1892–1965) (20) a od roku 1932 též RNDr. PhMr. Jaroslav Hladík (21, 22), který se r. 1947 habilitoval z dějin lékárnictví. Zatímco Šedivý a Novák byli praktickými lékárníky, byl Pejml úředníkem berní správy a Hladík původně pracoval jako referent na Ministerstvu zdravotnictví.

V roce 1944 vznikl při Ústředním svazu lékárníků muzejní odbor, který vedl profesor PhDr. PhMr. Ed. Skarnitzl (1894–1970) (23). Sbírka, soustředěná tímto odborem, byla po válce předána Dr. Hladíkovi. Ten po osvobození shromažďoval ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty UK různé doklady k vývoji naší farmacie. O této sbírce referoval např. docent RNDr. PhMr. Zdeněk Blažek (1909–1970) (24) a E. Slodkowski (5 fotografií z expozice) (25). Tato sbírka byla včetně knihovny umístěna v šesti místnostech a obsahovala např. hmoždíře, lisy, destilační přístroje, váhy, různé drobné předměty, suroviny a vzorky starých přípravků. Z archiválií jsou v polském článku uvedeny různé diplomy i originály privilegií (Leopolda I. a Marie Terezie). Po zrušení studia farmacie byla sbírka vystěhována do sklepa Právnické fakulty v Praze a potom převezena do Brna, kde byl při tamní Masarykově univerzitě zřízen **Ústav dějin lékárnictví**. Tento ústav, vedený docentem Hladíkem, byl zařazen do Katedry galenické farmacie, řízené docentem RNDr. PhMr. Milošem Melicharem (1909–1998). Ústav dějin sídlil v 2. patře budovy bývalé německé techniky (tehdy Obránců míru, nyní Údolní, č. 10). Tvořila jej jedna místnost

rozměrů asi 3 × 8 m, situovaná nad bývalou aulou a patrně ještě další prostory, kde byly uskladněny sbírky.

V roce 1954 náhle docent Hladík odešel z fakulty a odstěhoval se do Českých Velenic, kde pracoval v lékárně. Později ještě krátce (asi v letech 1961–1963) pracoval znovu jako odborný asistent na Farmaceutické fakultě a pak odešel do lékárny v Mladé Vožici. Protože za sebe v Brně nevychoval nástupce, dosadil docent M. Melichar na Ústav dějin jednoho ze svých asistentů, a to PhMr. Václava Ruska (1928–2016), jenž se rychle zapracoval do nové problematiky, vedl diplomové práce a v nové funkci se osvědčil (26, 27, 28). Později, po zrušení brněnské Farmaceutické fakulty v r. 1960 přešel na celostátní Farmaceutickou fakultu v Bratislavě, kde zastával stejnou funkci. V roce 1960 vydali spolu s PhMr. Radoslavem Fundárkem (1928–1996) skripta (29). Byla to naše první skripta z dějin farmacie. Další skripta na bratislavské fakultě připravil se spolupracovníky o deset let později (30). Mezitím byl v roce 1969 povolán na nově zřízenou Farmaceutickou fakultu UK v Hradci Králové.

Znárodnění lékáren, které proběhlo v roce 1950, narušilo u mnoha farmaceutů jejich vztah ke konkrétnímu vybavení lékáren, a to pak vedlo k likvidaci případných historických památek (např. došlo k pálení dřevěných stojatek a papírových dokladů). Z podnětu několika idealistů, kteří nesouhlasili s tímto počínáním, se na podzim roku 1956 vytvořil při Závodním klubu ROH Pražské Mediky kroužek zájemců o historii lékárenství, snažících se o záchranu farmaceutických věcných památek (31). Jeho vedoucím se stal PhMr. Zdeněk Hanzlíček (1922–2013), který měl od mládí dlouholetý zájem o historii (32, 33, 34).

Členové kroužku byli schopni zachraňovat památky před zničením, ale nastaly problémy s jejich konzervací a uchováváním. Záhy se naskytla možnost vyřešit i tyto problémy. Se souhlasem ministerstva zdravotnictví



propůjčilo ředitelství Pražské Mediky kroužku zavřenou lékárnou v Nerudově ulici a tam vzniklo v r. 1957 **Historické lékárenské středisko** (35).

Tato lékárna (podle původního majitele nazývaná Dittrichova) byla po znárodnění zavřena a Medika z ní odvezla všechna léčiva, nemohla ji však zlikvidovat, neboť interiér její oficíny byl památkově chráněn.

Kromě oficíny patřily k lékárně ještě dvě velké místnosti s regály, malá kancelář, rozsáhlá chodba a sklep. Do oficíny přidali členové kroužku vitrínu s památkami na lékárníka Šedivého a bývalou přípravnu určili k pořádání výstav. Na chodbě zůstal destilační přístroj, lis na tinktury a skříně s laboratorním sklem. Zbývající místnosti (bývalá materiálka a kancelář), sloužily jako depozitář a knihovna.

Již v roce 1956 začal kroužek spolupracovat s Ústavem dějin brněnské Farmaceutické fakulty a v srpnu 1957 byl připraven **scénář muzejní expozice**. Tento scénář měl šest kapitol: Funkce lékárníka, Vzhled lékárny, Farmaceutické suroviny a složené léky, Počátky farmaceutického průmyslu, Literatura, lékopisy a taxy, Počátky spolkového života a někteří významní farmaceuti.

V říjnu 1957 byly sbírky, vystavené v místnosti vedle oficíny, částečně zpřístupněny veřejnosti. Již předtím byl v časopise Československá farmacie otištěn článek, informující o poslání Historického lékárenského střediska. Mnoho úsilí bylo vynaloženo na dokumentaci a případnou restauraci sbírky. Při této činnosti byli konzultováni odborníci z Národního muzea, z Archeologického ústavu ČSAV a z Památníku národního písemnictví. Později se Dr. Hanzlíček přihlásil na Filozofické fakultě brněnské univerzity (přejmenované tehdy na Univerzitu J. E. Purkyně) na dálkové studium muzeologie, které ukončil v roce 1969.

Poprvé se muzejní sbírky prezentovaly na Mezinárodním farmaceutickém kongresu v Karlových Varech v září 1958 přehledem dějin českého

lékárnictví. Následovalo pak ještě několik výstav při různých příležitostech, např. sjezdy, akce k propagaci léčivých rostlin atp. (36). Konaly se v Praze i mimo ni a někdy ve spolupráci s jinými institucemi (Uměleckoprůmyslové muzeum, Památník národního písemnictví), neboť Dittrichova lékárna neměla dostatečný prostor. I v ní však byla stále malá výstavka o minulosti naší farmacie nebo později o vývoji chemických léčiv.

V červenci 1959 podali PhMr. Hanzlíček a PhMr. Pavel Drábek Lékárenskému odboru Ministerstva zdravotnictví třístránkový návrh na provedení průzkumu starých lékáren, spojený se zajištěním a svozem historických lékárenských památek. Inspirovala je k tomu podobná akce, kterou provedl v Polsku Dr. Stanislaw Proń (1892–1970) a jež dala základ farmaceutickému muzeu v Krakově (37). Naše ministerstvo však na návrh neodpovědělo.

1. října 1959 bylo v bývalé Dittrichově lékárně oficiálně otevřeno **Pražské farmaceutické muzeum**. Této akce se účastnili zástupci Ministerstva zdravotnictví, Hlavní správy lékáren, Pražské mediky, Čs. farmaceutické společnosti a dalších institucí. Postupně se objevovaly zprávy o práci muzea v rozhlasu a v denním tisku (Večerní Praha, Lidová demokracie, Svobodné slovo, Práce) a v dalších časopisech (38, 39). V roce 1960 přinesla krátký pořad česká televize a v r. 1963 natáčel v Dittrichově lékárně Krátký film. Byl vypracován informační leták a přeložen do angličtiny, francouzštiny a ruštiny. Budování muzea v Praze mělo odezvu i na Slovensku (40).

Velké obohacení sbírek nastalo, když se v roce 1960 rušila Farmaceutická fakulta v Brně. Tehdy se část tzv. původní Hladíkovy sbírky vrátila do Prahy a byla předána do Dittrichovy lékárny, která byla náhle přeplněna a bylo nutné hledat další prostory. Dočasným řešením bylo v roce 1963 zapůj-



čení místností po bývalé výdejně léčiv v Mostecké ulici. Rozsáhlá činnost v původním historickém středisku i v následujícím muzeu byla stále zajišťována brigádami a každoročně si vyžádala stovky hodin (např. v roce 1963 to bylo 493 hodin).

Bylo proto zřejmé, že tuto situaci bude nutno řešit celkově. Jednalo se o spojení muzea s Lékařským muzeem (to vzniklo již v roce 1934), které bylo součástí Lékařské knihovny. Tím by se však nevyřešily prostorové problémy. Proto se uvažovalo a dlouho jednalo o přestěhování muzea do Kutné Hory nebo do zámku v Budyni nad Ohří. Nakonec zvítězila nabídka nově zřízené Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, která získala prostory v bývalém hospitálu v nedalekém Kuksu. Tam byly v roce 1972 sbírky z Dittrichovy lékárny přestěhovány a uvolněnou lékárnu s jejím původním vybavením převzalo Národní muzeum. Na novou hradeckou fakultu přešel též z Bratislavy docent Rusek, jenž se začal starat o zřízení farmaceutického muzea v Kuksu. V roce 1992 vznikl Spolek pro vybudování Českého farmaceutického muzea. Členové tohoto spolku se cíleně snažili o všestrannou pomoc a zároveň se na zahraničních zájezdech po farmaceutických sbírkách vzdělávali v dějinách farmacie. Kromě toho vznikl Klub přátel Českého farmaceutického muzea, který v r. 2015 ukončil svou činnost (41).

V návaznosti na místní dochovanou barokní lékárnu se v Kuksu (42) začaly připravovat místnosti pro expozici a pro depozitáře. **České farmaceutické muzeum** zde bylo oficiálně zřízeno v roce 1994 (43, 44, 45). První expozice byla otevřena v roce 1996. Měla tři místnosti a v roce 2001 byla rozšířena o tři další, v nichž byly dějiny farmacie podány komplexněji (46, 47). O dalším vývoji tohoto muzea bude pojednáno na konci tohoto článku.

Klasicistní vybavení oficíny bývalé Dittrichovy lékárny (1821) zakoupilo v r. 1973 **Národní muzeum** a odvezlo je do svého depozitáře k restaurování. V květnu 1984 si muzeum pronajalo opravené místnosti bývalé lékárny a chtělo v nich vystavit nákladně restaurovanou původní oficínu a část rozsáhlé sbírky lékárenských památek, které získalo koncem minulého století a jež byla většinou po dlouhou dobu uložena v depozitáři na zámku v Jemništi. Z nejrůznějších, většinou technických důvodů byl scénář hotov až koncem roku 1996 a teprve 18. září 1997 byla **Expozice historických lékáren** slavnostně otevřena (48, 49). Kromě původní oficíny obsahovala jen část základních sbírek Lékárnické společnosti, neboť v místnostech bývalé lékárny v Nerudově ulici nebyl dostatek místa. Vystaveny byly např. barokní cínové nádoby na theriak, hmoždíře, albarella a laboratorní pomůcky.

Pro své rozměry se do expozice nevešly dva mobiliáře barokních lékáren (např. z hradčanského kapucínského kláštera). V roce 2009 byla Národním muzeem tato expozice zrušena z ekonomických důvodů a exponáty předány do Českého farmaceutického muzea v Kuksu.

Zvláštností bylo **Muzeum farmaceutického průmyslu**. Předpokladem jeho vzniku byla reorganizace jednotlivých složek sdružení pro zdravotnickou výrobu SPOFA (původně národní podnik, nakonec státní podnik), vzniklého po válce v důsledku znárodnění průmyslu (50). V průběhu existence tohoto sdružení se jednotlivé závody modernizovaly, případně rušily, měnila se jejich výrobní náplň, a proto se vyřazovalo jejich zastaralé vybavení. Část vyřazených přístrojů nebyla hned zlikvidována, ale zachovala se dlouhou dobu ve skladištích. Po roce 1982 se vytvořila skupina nadšenců, kteří se rozhodli je uchránit, případně restaurovat a vystavit jako doklady minulosti (tzv. Síně tradic). V jejich čele



byl PhMr. František Kříž (1915–1998), který od roku 1982 kromě přístrojů soustřeďoval na Žižkově v objektu bývalé farmaceutické továrny REMED další dokumentaci, dokládající vývoj tovární výroby léků u nás. Na ploše asi 120 m² shromáždil asi 150 strojů a přístrojů, sloužících k výrobě tablet, mastí, injekcí atp. K tomu přidal vzorky hromadně vyráběných léčivých přípravků, různou dokumentaci včetně fotografií i filmů. V roce 1988 mělo být muzeum otevřeno, což však tehdejší ředitel organizace SPOFA pharmaceutica nedovolil a bylo nutno s tím počkat. Nový ředitel ing. P. Šimek naopak činnost muzea podpořil a vydal k 1. květnu 1991 statut muzea farmaceutického průmyslu, v němž je uvedeno jeho programové zaměření, právní, majetkové a ekonomické postavení a personální zajištění (51). Slibné obnovení prací však netrvalo dlouho, neboť mateřská organizace SPOFA pharmaceutica v důsledku hospodářských změn ukončila svoji činnost a s ní skončilo i její muzeum. V roce 1998 sbírky muzea převzala obnovená brněnská Farmaceutická fakulta, od níž ji v roce 2006 získalo České farmaceutické muzeum v Kuksu.

Záhy po válce obnovila svoji činnost **Mezinárodní společnost pro dějiny farmacie**. V roce 1949 uspořádala kongres v Hamburku a po něm následovaly vždy po dvou letech na různých místech kongresy další (52). Spolupráci s touto společností navázalo Československo (formou neplaticího člena) v roce 1967. Jako mandátář nás v hlavním výboru zastupoval docent Rusek. Zástupci této společnosti se zúčastnili 7. sympozia v Jihlavě v roce 1970 a v následujícím roce se v Praze konal 19. mezinárodní kongres z dějin farmacie (53). Kongresu se účastnilo 354 cizinců z 27 zemí a v osmi sekcích odeznělo 83 přednášek. Součástí kongresu byla též výstava starých farmaceutických tisků v Památníku národního písemnictví. Vybrané přednášky vyšly v překladu v 5. čísle časopisu Čs. farmacie.

Další, v pořadí již 30. mezinárodní kongres (jeho prezidentem byl docent Rusek) se v Praze konal v roce 1991 za účasti 211 zájemců z 23 zemí (54). Prosloveno bylo 110 přednášek a vystaveny 4 postery.

Z mezinárodních styků té doby ještě uvedme spolupráci s polskými, maďarskými a východoněmeckými historiky farmacie. S posledně jmenovanými bylo např. uspořádáno pět bilaterálních symposií.

Mezitím docent Rusek připravil ve spolupráci s RNDr. Marií Kučerovou z Bratislavy celostátní učebnici dějin pro farmaceutické fakulty (55). Ve spolupráci s profesorem RNDr. PhMr. Vladimírem Smečkou (1928–2008) napsal Rusek později moderní a reprezentační publikaci o dějinách české farmacie (56).

Je třeba ještě připomenout, že v Historickém ústavu ČSAV bylo oddělení pro dějiny exaktních věd, lékařství a techniky, které mělo mnoho externích spolupracovníků. Z nich se 30. ledna 1959 ustavila komise, jejímž předsedou se stal akademik Bohumil Němec (1873–1966). Komise měla několik odborných skupin a pořádala odborná setkání a konference. V květnu 1961 na jejím základě vznikla též skupina pro dějiny farmacie, kterou do r. 1969 vedl profesor Skarnitzl. První celostátní seminář z dějin farmacie se konal v r. 1963 v tehdejší Gottwaldově při 4. farmaceutickém sjezdu (57, 58, 59). Další seminář byl v následujícím roce v Bratislavě. V roce 1965 se komise změnila na **Společnost pro dějiny věd a techniky** a z původních skupin vznikly sekce. Po profesoru Skarnitzlovi převzal vedení farmaceutické sekce docent Rusek. Přednášky ze seminářů byly většinou vydávány formou sborníků (60). Navíc ještě tři sekce této společnosti, tj. lékařská, farmaceutická a veterinární sekce úzce spolupracují a od roku 1995 pořádají každé tři roky společný seminář, resp. symposium, obvykle s mezinárodní účastí.



O zdařilý průběh mnoha akcí se zasloužili též **okresní historiografové**, kteří pracovali v lékárenské službě některých krajů od r. 1964. Jejich úkolem bylo zajistit ochranu a sběr lékárenských památek, vést personální a věcnou dokumentaci, zavádět kroniky lékáren, studovat vývoj lékárenské služby v okrese a spolupracovat s jejím vedením při využívání získaných poznatků (61).

Následující semináře z dějin farmacie (pokud probíhají samostatně, jsou označeny jako sympozia) se konají jednou či dvakrát ročně (59). Jejich spolupořadatelem je od roku 1969 sekce pro dějiny farmacie při České farmaceutické společnosti. Často se konaly a konají mimo Prahu. Na dosavadních seminářích a sekcích odeznělo přes 500 přednášek, z nichž většina byla otištěna ve zvláštních sbornících. Součástí setkání bylo někdy též pořádání dalších doprovodných akcí (instalace výstav, promítání filmů, návštěvy místních muzeí, případně muzeologické konference).

Na závěr lze shrnout stávající situaci v dějinách farmacie u nás takto:

V devadesátých letech převzal na hradské fakultě výuku historie farmacie docent PhDr. Karel Král, CSc. Docent Rusek odešel do důchodu, ale ve vedení muzea pokračoval do roku 2005, kdy je předal Mgr. Ladislavě Valáškové (ta nastoupila do muzea v r. 1999). Muzeum pracovalo ve složitých podmínkách, neboť areál hospitálu procházel celkovou rekonstrukcí a často bylo nutno stěhovat vlastní sbírky do jiných místností, což zasahovalo i do expozice a zároveň se přejímaly materiály ze zrušených, výše uvedených sbírek. Navzdory tomu byla rozšířena expozice „Kouzlo apatyky“ (2001) nebo připravena nová expozice o vývoji našeho farmaceutického průmyslu „Z apatyky do fabriky“ (2014). Téměř každoročně se konají tradiční setkání příznivců při zahájení a ukončení sezony („otvírání a zavírání muzea“). Několik let před svou smrtí (2016) se docent Rusek přestěhoval do Brna, ale své kontakty s Kuksem udržoval i nadále (62).

Docent Král, který se zaměřil na dějiny vojenské farmacie, připravil na toto téma skripta. Před ním vydal podobný učební text RNDr. PhMr. Karel Pozbyl (1906–1986) (63, 64). Po několika letech přešel doc. Král do Brna na Veterinární a farmaceutickou univerzitu, kde se historií farmacie zabývá PharmDr. Tünde Ambrus. Na hradské fakultě nyní v oblasti historiografie působí docent PhDr. František Dohnal.

Společnost pro dějiny věd a techniky pořádá ještě další různé akce a zasedání, jichž se účastní též farmaceutická sekce. Např. jedenácté mezinárodní sympozium k dějinám medicíny, farmacie a veterinární medicíny se uskutečnilo v červnu 2015 v Ústí nad Labem a další se plánuje na Slovensku v roce 2018 (65). Kromě toho se v červnu 2015 konalo současně s „otvíráním muzea“ též 59. sympozium z dějin farmacie v Kuksu a v listopadu téhož roku následovalo v Brně 60. sympozium, zaměřené na 70. výročí zřízení studia farmacie na Masarykově univerzitě v Brně. Tradiční seminář veterinárních lékařů, farmaceutů a historiků vědy proběhl v září 2014 v Technickém muzeu v Brně pod názvem „Po stopách zdraví a nemocí člověka a zvířat“ (66).

Také mezinárodních kongresů, které pořádá Mezinárodní společnost pro dějiny farmacie, se aktivně účastnilo vždy několik českých farmaceutů. V poslední době to byly kongresy ve Vídni (2009), Berlíně (2012), Paříži (2013) a Istanbulu (2015) (67, 68, 69, 70).

Ačkoliv bylo celkově vytištěno víc než tisíc prací, zbývá ještě mnoho neprobádaných témat jak ze starších dob, tak i z nedávné minulosti. Chybějí nám např. široce založené syntetické práce, biografie našich význačných farmaceutů a také je věnováno málo pozornosti nedávnému našemu i světovému vývoji. Rovněž by bylo vhodné uvést na pravou míru některé neobjektivní práce z nedávné doby, psané pod vlivem tehdy panující ideologie.



LITERATURA

1. Macher M. Das Apothekenwesen in der k. k. österreichischen Staaten. Eine Darstellung der Geschichte des Apothekenwesens. ..., 2 díly, Wien 1840 (a 2. vydání tamtéž 1846).
2. Podrobněji o nich Rusek V. Příspěvek k vývoji farmaceutické historiografie v českých zemích, Dějiny věd a techniky 1992; 25: 17–31.
3. Šedivý JE. Dějiny Farmaceutické společnosti v Praze, Praha 1896: 30.
4. Rusek V, Smečka V. České lékárny, Praha, Nuga 2000: 10–20.
5. Valášková L. Z dějin budování Českého farmaceutického muzea, Časopis českých lékárníků 2005; 1: 29–30.
6. Katalog II. mezinárodní lékárnické výstavy, Praha 1896.
7. Nedopilová L. II. mezinárodní farmaceutická výstava v Praze 1876, in: Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2004: 22–27.
8. Lékárnická učebnice, Praha 1899: 10–30.
9. Novák JS. Čas. čs. lékárnictva 1922; 3: 135–139 a 176–177.
10. Lékárnický věstník 1942; 1: 258–259 a Čs. farmacie 1977; 26: 369.
11. Vydala Česká lékárnická společnost, Praha 1095: 160 stran.
12. Lisá M. Historická učebnice o dějinách lékárnictví E. Šedivého in: Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2003: 15–16.
13. Internationale Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie vznikla v r. 1926 v tyrolském Hall.
14. Die Vorträge der Hauptversammlung in Basel, 17 bis 20 Mai 1934, Mittenwad (Bayern) 1935.
15. Zekert O. Eine altösterreichische Apothekerfamilie (Firbas), Wien 1931.
16. Jihočeský sborník příspěvků k dějinám farmacie, České Budějovice 1980: 11–16.
17. Hladík J. Farmaceutické museum, Lékárnické listy 1935; 28: 20–22.
18. Skarnitzl Ed. Uchovávání našich lékárnických památek, Lékárnický věstník, 1944; 3: 71 a 82.
19. Hanzlíček Z. Profesor Ed. Skarnitzl (1896–1970), Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2004: 7–9.
20. Lékárnický věstník, 1942; 1: 58.
21. Acta Fac. Pharm. Bohemoslov., Suppl. I. 1967: 147.
22. Žáček H, Rusek V. Jaroslav Hladík, český farmaceutický historik v jubilejním hodnocení, Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2002: 11–12.
23. Česká a Slovenská farmacie 1994; 43: 99–100.
24. Blažek Z. Lékárnické museum v Praze, Časopis českého lékárnictva 1947: 118.
25. Slodkowski E. Muzeum Aptekarstwa Czeskiego w Pradze, Farmacja Polska 1949; 5: 65–68.
26. Životopis doc. V. Ruska, in: Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2008: 42–44.
27. Rusek V. Ústav dějin lékárnictví farmaceutické fakulty v Brně, Zprávy Komise pro dějiny přírodních, lékařských a technických věd ČSAV 1961; 4: 43–44.
28. Bibliografie prací docenta V. Ruska, Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2007: 17 a 19, Praha 2008: 30–41.
29. Fundárek R, Rusek V. Prehľad dejín farmácie, Slovenské pedagogické nakladateľstvo, Bratislava 1960: 185 stran.
30. Rusek V, Drábek P, Kučerová M, Hanzlíček Z. Kapitoly z dějin československé farmacie, Slov. pedagogické nakladatelstvo Bratislava, 1970: 206 stran.
31. Hanzlíček Z. K jubileu Pražského farmaceutického muzea, Čas. českých lékárníků 2000; 4: 20–21.
32. Rusek V. Zdeněk Hanzlíček devesátiletý, Čas. česk. lékárnictva 2012; 2: 13.
33. Drábek P. Za RNDr. PhMr. Z. Hanzlíčkem, Česk. slov. Farm. 2013; 62: 56–57.
34. Bibliografie prací Dr. Hanzlíčka, Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2008: 7–22.
35. Drábek P, Hanzlíček Z. Historické lékárenské středisko, Čs. farmacie 1957; 6: 485–486.
36. Hanzlíček Z. K jubileu Pražského farmaceutického muzea, Čas. česk. lékárníků 2000; 4: 20–21.
37. Proń S. Muzeum Aptekarskie Ziemi Krakowskiej, Farmacja Polska 1949; 5: 1949.
38. Khel R. Le Musée de Pharmacie de Prague, Museum (Unesco) 1962; X., No 4.
39. Halmai J. A gyógyszerészi múzeumokról (Farmaceutická muzea), in: Gyógyszerészet 1963; 7: 218.
40. Fundárek R. Otvorenie farmaceutického muzea v Bratislave, Farmaceutický obzor 1961; 30: 43–48.
41. Jh : Končí Klub přátelského setkávání, Čas. čes. lékárníků 2015; 10: 24.
42. Hanzlíček Z, Rajtr Z, Rusek V. Barokní lékárna v Kuksu, nakladatelství Kruh, Hradec Králové 1971: 102 stran.
43. Valášková L. Z dějin budování Českého farmaceutického muzea, Čas. čes. lékárníků 2005; 1: 29–30.
44. <http://www.w.ceska-apatyka.cz>.
45. Rusek V, Valášková L, Drha J. Kouzlo barokní lékárny v Kuksu, Praha 2007: 62 stran.
46. Nedopil A, Nedopilová L. Muzeum je vizitkou naší stavovské cti, Čas. čes. lékárníků 2001; 8: s. 26.
47. Rusek V. Pohled do Českého farmaceutického muzea, Čas. čes. lékárníků 1996; 11: 26–29.
48. Mádl M. Expozice historických lékáren, Praha Národní muzeum 1999: 70 stran.
49. Lisá M. Farmaceutická expozice Národního muzea v Nerudově ulici, Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha 2004: s. 28–30.
50. Drábek P. Rozvoj průmyslu po roce 1945, in: Broncová D. (Ed.): Historie farmacie v Českých zemích, Praha, Milpo Media 2003: 76–89.



51. Niklíček L. Muzeum farmaceutického průmyslu, Dějiny věd a techniky 1992; 25: 60–61.
52. Drábek P, Hanzlíček Z. Farmacie ve dvacátém století, Praha, Národní technické muzeum 2005: s. 138.
53. Drábek P, Hanzlíček Z. Mezinárodní kongres o dějinách farmacie v Praze, Čs. farmacie 1972; 21: 81–87.
54. Středová E. 30. mezinárodní kongres pro dějiny farmacie, Dějiny věd a techniky 1992; 25: 58–59.
55. Rusek V, Kučerová M. Úvod do studia a dějiny farmacie, Praha, Avicenum 1983: 196 stran.
56. Rusek V, Smečka V. České lékárny, Praha, Nuga 2000: 166 s.
57. Hanzlíček Z. Nad dvaceti symposii z dějin farmacie, Čes. slov. Farm. 1982; 31: 139–142.
58. Lisá M. Činnost Sekce dějin farmacie České farmaceutické společnosti, Sborník přednášek z dějin farmacie, Praha, Sekce dějin farmacie, 2004: 47–48.
59. Drábek P, Rusek V. Padesát let seminářů a symposií z dějin farmacie, Čes. slov. Farm. 2013; 62: 293.
60. Drábek P, Hanzlíček Z. Sborníky prací z dějin farmacie v letech 1976–1980, Dějiny věd a techniky 1981; 14: 236.
61. Drábek P, Hanzlíček Z. Programový návrh činnosti sekcí dějin farmacie a lékárníků-historiografů, podaný na XII. sympoziu z dějin farmacie. Sborník příspěvků k dějinám farmacie II., Brno 1973: 103–116.
62. Valášková L, Svatoš L, Babica J. Muzejní vzpomínka na pana docenta, Čas. čes. lékárníků 2016; 2: s. 20.
63. Pozbyl K. Kapitoly z dějin vojenské farmacie, Hradec Králové, VLVDÚ JEP, 1972: 96 s.
64. Slabý Z. In memoriam Karla Pozbyla, Farm. obzor 1987; 56: 175–176.
65. Mášová H. 11. mezinárodní symposium k dějinám medicíny, farmacie a veterinární medicíny, Dějiny věd a techniky 2015; 48: 125–128.
66. Jindra J. Seminář veterinárních lékařů a farmaceutů a historiků vědy v Brně, Dějiny věd a techniky 2014; 47: 217–218.
67. Babica J. 39. mezinárodní kongres z dějin farmacie, Dějiny věd a techniky 2010; 43: 10.
68. Vranová V. 40. mezinárodní kongres pro dějiny farmacie, Dějiny věd a techniky 2011; 45: 284–285.
69. Lisá M. 41. mezinárodní kongres pro dějiny farmacie v Paříži, Dějiny věd a techniky 2014; 47: 136–137.
70. Babica J. Kongres v Istanbulu, Čas. čes. lékárníků 2015; 10: s. 24.



Praktické lékárenství

Ročník 12, 2016, číslo 4e, vychází 6x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

**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: předplatne@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.

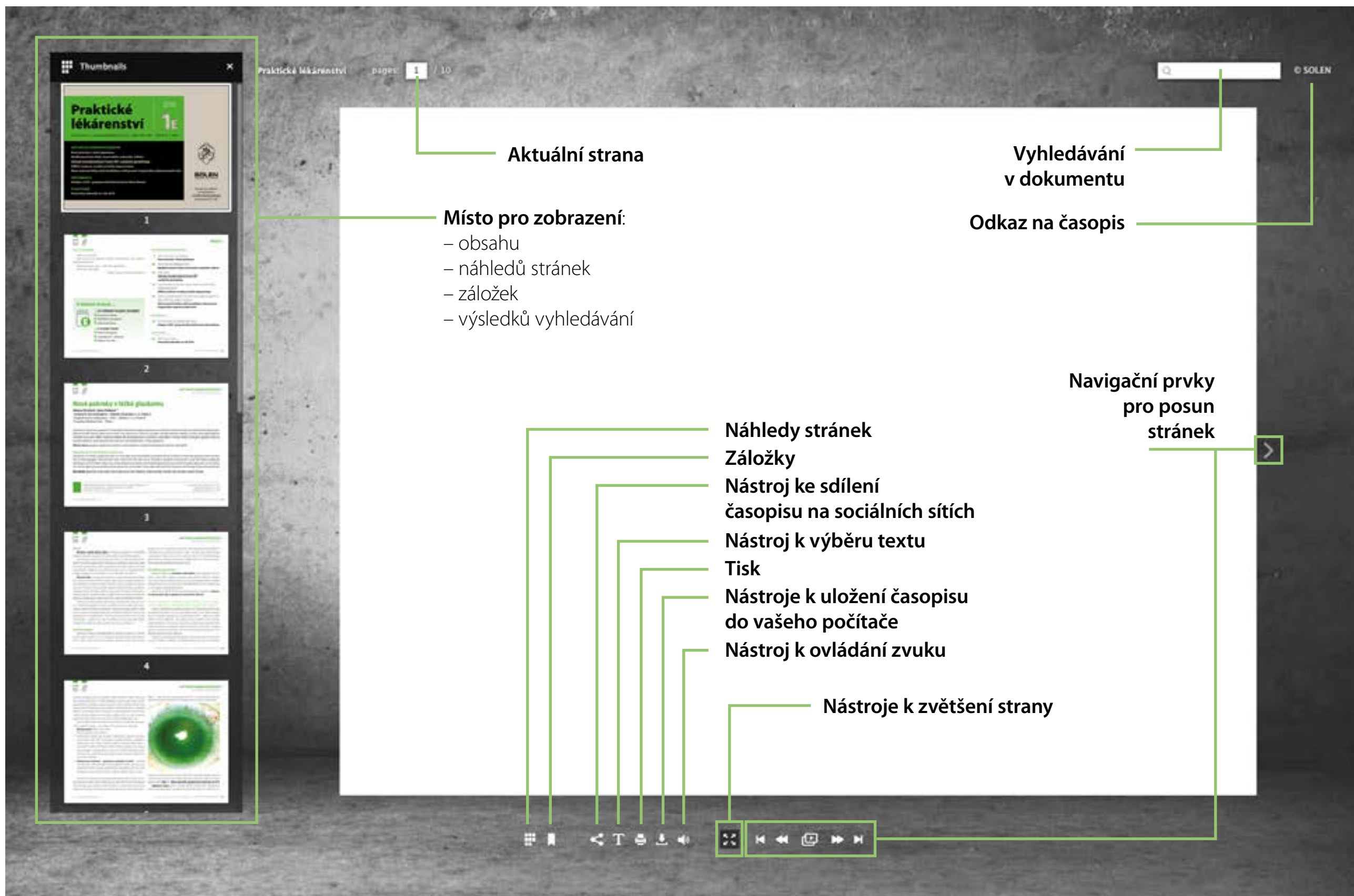
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

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.**





www.praktickelekarenstvi.cz