

Praktické lékárenství

2017

4^E

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

MEDICAMENTA NOVA

Migalastat v terapii Fabryho choroby

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Statinová myopatie

Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky

Podvýživa u obézních dětí

FYTOTERAPIE

Účinnost nechtíka lékařského (*Calendula officinalis*, L.) v dermatologii

INFORMACE

Lékárnické dny dospěly do Kristových let

Z HISTORIE

Analýza látek v historických pozůstatcích léčiv z muzejních sbírek



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...

MEDICAMENTA NOVA

- 3** Lubor Goláš
Migalastat v terapii Fabryho choroby

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 8** Josef Bednařík, Eva Vlčková, Tomáš Horák
Statinová myopatie
- 18** Blanka Kořístková, Milan Grundmann
Lékové interakce antiepileptik.
Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky
- 28** Zlatko Marinov, Hana Střítecká
Podvýživa u obézních dětí

FYTOTERAPIE

- 36** Michaela Tuschlová, Jana Rudá-Kučerová
**Účinnost nechtíka lékařského (*Calendula officinalis*, L.)
v dermatologii**

INFORMACE

- 42** Pavel Grodza
Lékárnické dny dospěly do Kristových let

Z HISTORIE

- 46** Karel Nesměrák
**Analýza látek v historických pozůstatcích léčiv
z muzejních sbírek**



Migalastat v terapii Fabryho choroby

Lubor Golář

II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Fabryho choroba je dědičné onemocnění s multiorgánovým postižením. Specifická léčba doposud spočívala pouze v intravenózní náhradě chybějícího enzymu alfa-galaktosidázy A. V brzké době se na našem trhu objeví perorální léčba migalastatem. Lék je určen jen pro některé mutace s reziduální aktivitou enzymu, na který se lék naváže, enzym stabilizuje a usnadní jeho transport do lyzosomů. Výsledky klinických studií jsou příznivé a naznačují, že by lék mohl výrazně zvýšit kvalitu léčby vybraných pacientů s Fabryho chorobou.

Klíčová slova: Fabryho choroba, specifická terapie, enzym-substituční léčba, migalastat.

Migalastat in the treatment of Fabry disease

Fabry disease is an inherited disease with multiorgan involvement. Until now the only specific therapy was intravenous enzyme replacement. In a short time a new oral therapy with migalastat is expected on our market. The medication is indicated only for treatment of certain mutations with residual enzyme activity. It binds to the enzyme, stabilizes it and enhances its transportation to lysosomes. Results of clinical studies are favourable and indicate that the new medication migalastat could significantly increase the quality of care of selected patients.

Key words: Fabry disease, specific therapy, enzyme-replacement therapy, migalastat.

Fabryho choroba (FD) je dědičné lyzosomální onemocnění ze strádání. Jedná se o vzácnou chorobu, která může vést k vážnému postižení více orgánů, především ledvin a srdce (1). Prevalence FD se odhaduje na

1 případ na 40 tisíc nově narozených chlapců a 20 tisíc nově narozených dívek. S vyšším výskytem se setkáváme u určitých rizikových populací, např. pacientů s hypertrofií levé komory srdeční, u kterých byla v České

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lubor Golář, lubor.golan@vfn.cz
II. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

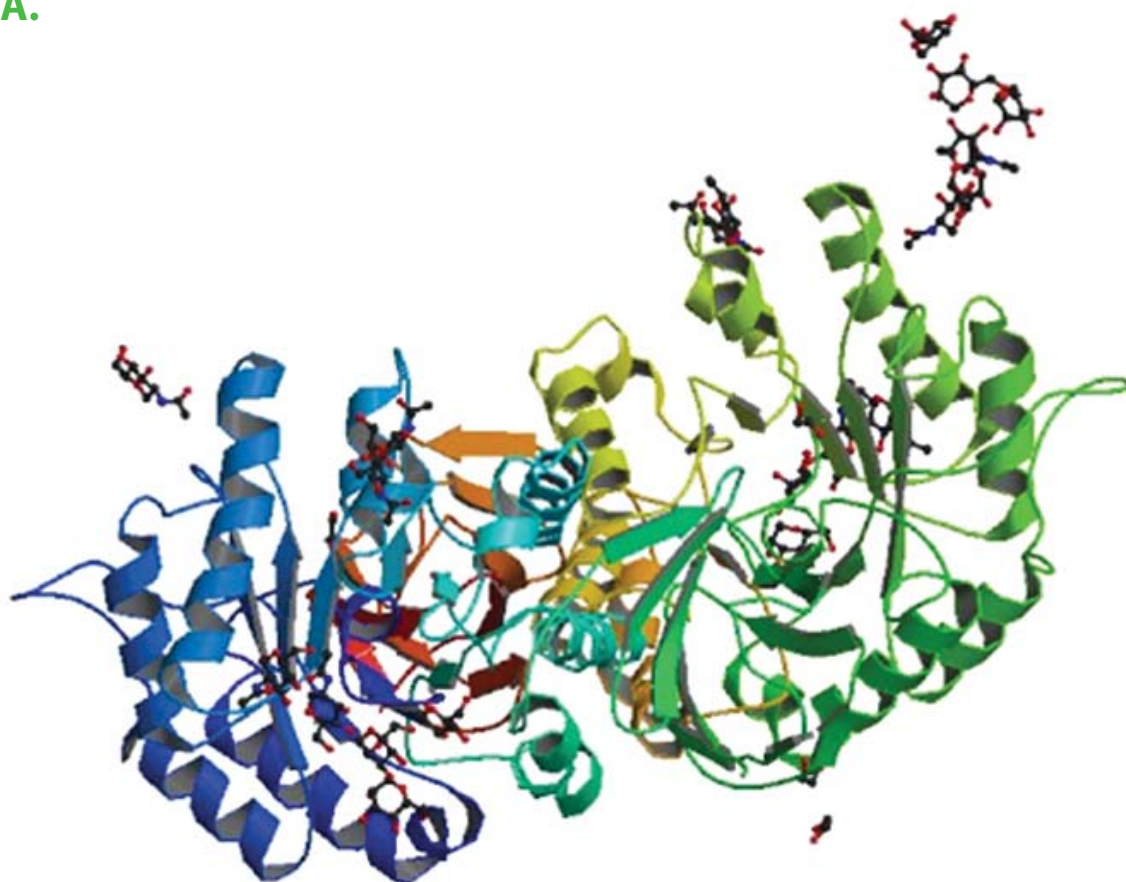
Převzato z: Interní Med. 2017; 19(3): 167–170
Článek přijat redakcí: 22. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2017

republice nalezena prevalence 4 % (2). Příčinou onemocnění je mutace pro enzym alfa-galaktosidázu A (α -GAL A) (Obr. 1). Deficit enzymu vede k hromadění globotriaosylceramidu (Gb-3) v lyzosomech různých orgánů s následným poškozením. Klasická forma choroby s postižením mnoha orgánů je progresivním onemocněním, které vede k selhání ledvin a k předčasnému úmrtí. Existují formy s pozdním začátkem („late onset“),

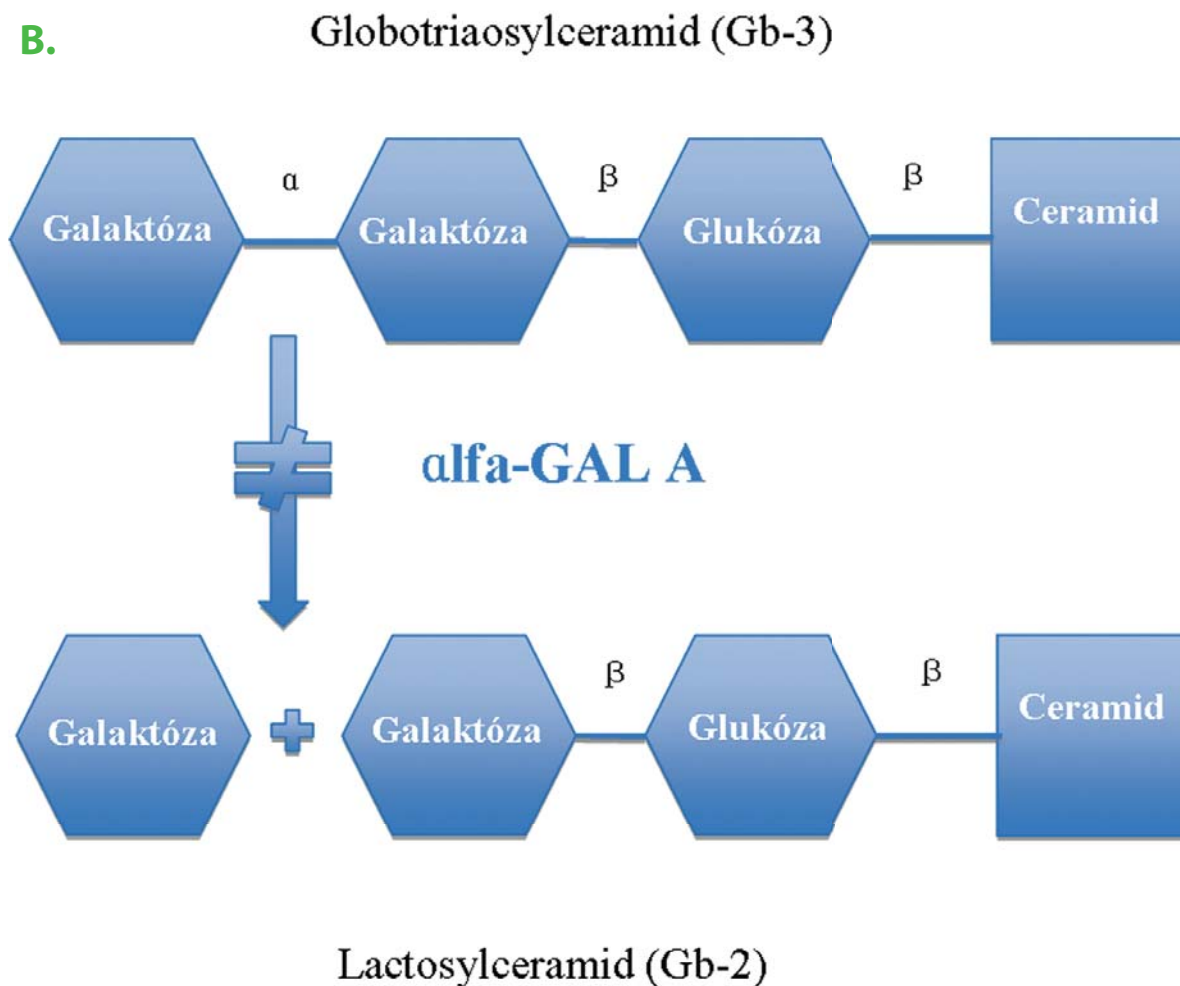
u kterých je postižení mírnější. Variabilita klinického obrazu je poměrně velká a závisí na typu mutace, která určuje případnou reziduální aktivitu enzymu. Gen je lokalizován na chromozomu X, přesto onemocněním trpí také ženy. To se vysvětluje X inaktivací, která ponechává v buňce aktivní jen jeden X chromozom. Podezření na FD na základě anamnézy a fyzikálního vyšetření potvrdíme stanovením aktivity enzymu α -GAL

Obr. 1a. Alfa-galaktosidáza A je hydroláza, která štěpí terminální alfa-galaktosyl glykolipidů a glykoproteinů. A. prostorová dimerická struktura enzymu B. Účinek enzymu na Gb-3. Se svolením autora (www.pdb.org)

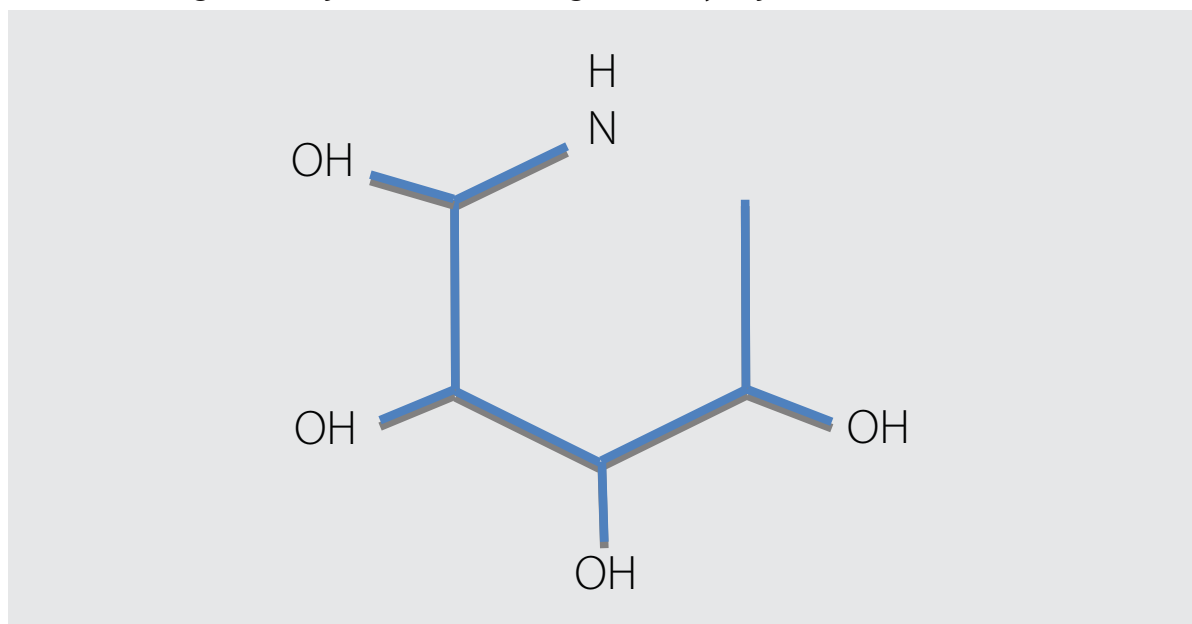
A.



Obr. 1b. Alfa-galaktosidáza A je hydroláza, která štěpí terminální alfa-galaktosyl glykolipidů a glykoproteinů. B. Účinek enzymu na Gb-3. Se svolením autora (www.pdb.org)



Obr. 2. Migalastat je derivátem D-galaktózy a jedná se o aminosacharid



A v plazmě a leukocytech. Toto vyšetření je spolehlivé u mužů, avšak u žen existuje široká oblast překryvu se zdravou populací a k potvrzení diagnózy je nutné doplnit molekulárně genetické vyšetření. Můžeme použít také metodu spočívající v analýze suché krevní kapky.

Existuje specifická léčba substitucí chybějícího enzymu (3). K dispozici jsou v současné době 2 preparáty, agalsidáza alfa a agalsidáza beta. Lék je vyráběn na tkáňových kulturách a podává se intravenózně ve 2týdenních intervalech. Léčba je účinná, pokud se zahájí před rozvinutím ireverzibilních změn v orgánech.

V posledních letech se zkoušejí šaperony. Jedná se o malé molekuly, které se navážou na endogenní, popř. exogenně podaný enzym, dokáží ho stabilizovat a zvýšit jeho účinnost (5). Tuto léčbu lze použít ale jen u forem onemocnění, u kterých je přítomna reziduální aktivita enzymu. Jedná se v současné době o 269 tzv. předmětných mutací.

K ověření, zdali je mutace k léčbě vhodná, můžeme použít webové stránky s adresou www.galafoldamenabilitytable.com (6). Tyto informace jsou také k dispozici v SPC a na stránkách www.sukl.cz pod názvem léku Galafold.

Složení šaperonů

Migalastat byl poprvé izolován v r. 1988 jako produkt fermentace bakterie *Streptomyces lydicus*. Chemicky se jedná o malou molekulu, která je derivátem D-galaktózy (7). V benzenovém jádře je jeden uhlík nahrazen dusíkem (obr. 2). Tento aminosacharid, který byl nazván 1-deoxygalactonojirimycinem, se reverzibilně váže na aktivní místo enzymu α -GAL A, který inhibuje, stabilizuje a usnadňuje jeho transport do lyzozomů. V lyzosomech vlivem nižšího pH disociuje a enzym α -GAL A může být zase aktivní (8).

Migalastat má větší distribuční objem (76,5–133 litrů) než rekombinantní vyrobený enzym, čímž by mohl lépe pronikat do tkání a mít potenciálně větší účinnost. Jeho biologická dostupnost je 75 %, pokud se užívá před jídlem. Vazba na proteiny v plazmě je zanedbatelná. Jen malá část je metabolizována (4 %). Většina léku (77 %) se vylučuje močí, menší část stolicí (20 %). Poločas vylučování je 3–5 hodin po jednotlivé dávce. Podává se perorálně v dávce 123 mg ob den vždy ve stejnou denní dobu. Nepodává se u nemocných s významně sníženou glomerulární filtrací (pod 0,5 ml/s). Je prvním z léků této skupiny, který byl v roce 2016 v Evropě schválen k monoterapii Fabryho choroby pro pacienty starší než 16 let. Pro mladší pacienty nebyl lék testován. K současnému podání s ERT není lék zatím schválen, nicméně probíhá preklinické stadium výzkumu užití kombinace migalastatu a ERT.



Klinické studie

Studie FACET 011 a studie ATRACT 012 se zabývaly účinkem a bezpečností léčby migalastatem u dospělých nemocných s vhodnými mutacemi. U první studie bylo srovnání s placebem a u druhé studie s enzym-substituční terapií (ERT). Dávka migalastatu byla u obou studií 150 mg ob den.

Studie 011 trvala 24 měsíců a jednalo se o naivní pacienty, tedy takové, kteří nebyli léčeni ERT (9, 10). Prvních 6 měsíců bylo zaslepeno a pacienti byli léčeni migalastatem nebo placebem. Poté následovala otevřená fáze, kdy byli všichni pacienti léčeni migalastatem 6 měsíců s prodloužením o dalších 12 měsíců. Primárním cílem byla více než 50% redukce inkluzí Gb-3 v intersticiálních kapilárách ledvin. Jako sekundární cíle se hodnotily renální funkce, hmotnost levé komory srdeční, gastrointestinální symptomy a klinické příhody. Zařazeno bylo celkem 67 pacientů. Novou metodikou molekulárně genetického vyšetření, která byla k dispozici až po začátku studie, bylo zjištěno, že pouze 50 pacientů mělo vhodnou mutaci k léčbě migalastatem.

Primárního cíle bylo po 6 měsících dosaženo u 13 ze 32 pacientů (41 %) na migalastatu a u 9 ze 32 pacientů (28 %) na placebu. Statisticky nebyl rozdíl mezi migalastatem a placebem signifikantní. Nicméně post-hoc analýza jen u pacientů s vhodnými mutacemi prokázala významnou redukci Gb-3 inkluzí v ledvinách po 6 měsících i v další fázi studie (po 12 měsících). Současně došlo k poklesu plazmatické hladiny lyso-Gb-3, který se považuje za nejvhodnější biomarker. Renální funkce se mezi skupinami po 6 měsících nelišily, ale tato doba k posouzení rozdílu mezi léčbou a placebem byla pravděpodobně příliš krátká. Následně během dalších 18 měsíců byl zaznamenán jen mírný pokles GFR ($-0,3 \pm 0,66$, resp. $1,5 \pm$

$1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). V této fázi studie sice nebyla k dispozici kontrolní skupina, ale pokles byl menší než u neléčených kohort v literatuře. Index hmotnosti levé komory se významně snížil ($0,77 \pm 3,7 \text{ g/m}^2$). Pokud se hodnotili pacienti s hypertrofií levé komory, byl tento rozdíl ještě významnější ($-18,6 \pm 8,3 \text{ g/m}^2$). Snížila se závažnost průjmů, gastroezofageálního refluxu i zažívacích obtíží. Léčba migalastatem byla dobře tolerována, vyskytlo se několik nezávažných i závažných příhod. Během prvních 6 měsíců se vyskytlo celkem 7 nežádoucích příhod u pacientů na migalastatu a 16 příhod během následujících 18 měsíců. Z toho 2 příhody byly v možné souvislosti s užíváním migalastatu. 2 pacienti léčbu pro nežádoucí příhodu nesouvisející s léčbou migalastatem přerušili. Nejčastější nežádoucí příhodou byla bolest hlavy (asi 10 % pacientů), méně často se jednalo o nespecifické symptomy, jako jsou závratě, nevolnost nebo také deprese (od 1 % do 10 % pacientů).

Studie 012 se zabývala účinkem a bezpečností migalastatu ve srovnání s pacienty léčenými ERT (agalsidasou alfa nebo agalsidasou beta) (10). Pacienti na stabilní dávce ERT byli randomizováni k terapii migalastatem nebo pokračování ERT během 18 měsíců, po které následovala fáze, kdy byli všichni pacienti léčeni migalastatem. Primárním cílem bylo srovnání účinku migalastatu s ERT na renální funkce. Do studie bylo zařazeno 57 pacientů. Dodatečným molekulárně genetickým vyšetřením dle nové metodiky bylo zjištěno, že 4 pacienti neměli vhodnou mutaci. 56 % pacientů tvořily ženy a 88 % pacientů mělo multiorgánové postižení. Migalastat a ERT měly podobný účinek na renální funkce, ať byla glomerulární filtrace odhadována podle CKD-EPI, MDRD nebo stanovena měřením. Index hmotnosti levé komory klesl signifikantně oproti výchozí hodnotě u pacientů na migalastatu ($-6,6 \text{ g/m}^2$) a nezměnil se ve skupině pacientů na



ERT. Klinické příhody (kombinovaný cíl předem definovaných renálních, kardio nebo cerebrovaskulárních příhod) se vyskytly ve 29 % u pacientů na migalastatu a 44 % pacientů na ERT. Plazmatická hladina Gb-3 i lyso-Gb-3 zůstala nízká a stabilní i po přechodu z ERT na migalastat. Výjimku tvořili 2 pacienti s nevhodnými mutacemi, u kterých došlo k nárůstu plazmatické hladiny lyso-Gb-3 po přechodu z ERT na migalastat. Zdravotní stav pacientů hodnocený pomocí dotazníků (SF-36 a „Health Survey by QualityMetric“ a „Brief Pain Inventory“) se mezi skupinami pacientů na migalastatu a ERT nelišil.

Léčba byla dobře snášena a výskyt nežádoucích příhod se mezi skupinami nelišil. Závažné nežádoucí příhody byly méně časté u pacientů na migalastatu (19 % vs. 33 %). Žádné závažné nežádoucí příhody nebyly v souvislosti se studovaným lékem. Během studie se nevyskytlo žádné úmrtí.

LITERATURA

1. MacDermot KLD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease on a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: p. 750–760.
2. Paleček T, Honzíková J, Poupětová H, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 455–460.
3. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
4. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
5. Warnock DG, Bichet DG, Holida M, Goker-Alpan O, et al. Oral Migalastat HCl Leads to Greater Systemic Exposure and Tissue Levels of Active α -Galactosidase a in Fabry Patients when Co-Administered with Infused Agalsidase. *PLoS ONE*. 10(8): e0134341. Bibcode:2015P-LoSO.1034341W.
6. Galafold Amenability Table". Amicus Therapeutics. www.galafoldamenabilitytable.com.

Závěr

Migalastat je indikován k dlouhodobé léčbě dospělých a dospívajících od 16 věku s prokázanou Fabryho chorobou a potvrzenou předmětnou mutací.

Migalastat patří mezi první specifickou perorální formu léčby Fabryho choroby. Oproti současně dostupné enzymatické substituční léčbě má několik teoretických výhod. Jeho biologická dostupnost by mohla být díky většímu distribučnímu objemu lepší a podává se perorálně. Nevýhodou je, že funguje jen u předmětných mutací a oproti klasické enzymatické léčbě jsou zkušenosti s lékem omezené. Nicméně výsledky klinických studií fáze 3 prokazují, že by si lék mohl získat významné místo v léčbě Fabryho choroby.

Preparát byl v České republice registrován a v současné době se čeká na stanovení úhrady. Předpokládá se, že předpis léku bude vázán na specializované centrum zabývající se léčbou Fabryho choroby.

7. Asano N. Naturally occurring iminosugars and related alkaloids: structure, activity and applications. In Compain P, Martin OR. Iminosugars: from synthesis to therapeutic applications. Wiley and Sons. p. 17. ISBN 0-470-03391-6.
8. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, et al. (2009). The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 32(3): 424–440. doi:10.1007/s10545-009-1077-0. PMID 19387866.
9. Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, et al. (2012). Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 7: 91. doi:10.1186/1750-1172-7-91. PMC 3527132. PMID 23176611.
10. Germain DP, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat *N Engl J Med* 2016; 375: 545–555.
11. Hughes DA, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2016; 0: 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0134341. PMC 4529213. PMID 26252393.



Statinová myopatie

Josef Bednařík, Eva Vlčková, Tomáš Horák

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Statiny jsou kompetitivními inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázy (HMGCR) snižujícími hladinu cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty. Vzhledem k vysoké účinnosti jsou nejčastěji užívanou skupinou léků, kterou užívá celosvětově přes 100 milionů pacientů. Nejčastějším a nejzávažnějším nežádoucím účinkem je statinová myopatie. Její klinické spektrum je široké, od asymptomatické hyper-CK-émie přes myalgie, krampy, svalovou slabost až po závažné rabdomyolýzy s 10% mortalitou. Randomizované kontrolované a kohortové studie udávají 1–5% incidenci myopatie a incidenci rabdomyolýzy 1,6–4,4 případů/100 tisíc/rok. Skutečná incidence v klinické praxi je i na základě výsledků observačních studií odhadována na 10–15%. Statinová myopatie se vyskytne obvykle do jednoho roku od nasazení léčby a je částečně či plně reverzibilní po vysazení statinů. Výjimkou je nově popsána statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie asociovaná s autoprotiilátkami proti HMGCR, objevující se obvykle roky po zavedení léčby statiny a vyžadující imunomodulační léčbu. Je uveden přehled současných znalostí o patofyziologii statinové myopatie a současných názorech na jejich praktický management.

Klíčová slova: statiny, myopatie, rabdomyolýza, 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktáza.

Statin myopathy

Statins are competitive inhibitors of enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR) lowering cholesterol and low-density lipoprotein levels. Due to their effectiveness they became the most frequently used group of drugs worldwide taken by more than 100 millions of patients. Statin myopathy is the most frequent and serious adverse event of statin use. Its clinical spectrum is very broad fluctuating from asymptomatic hyper-CK-aemia, myalgia, crampi, muscle weakness to most serious rhabdomyolysis with 10% mortality. Randomized controlled and cohort studies report statin myopathy incidence of 1–5% and the incidence of rhabdomyolysis of 1.6–4.4 cases/per 100 thousands of cases/per year. The real incidence in the clinical



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., bednarik.josef@fnbrno.cz

Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Neurol. praxi 2017; 18(1): 15–19

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2016



setting with respect to the results of observational studies is estimated to be 10–15 %. Statin myopathy usually manifests within 6 months of statin use and myopathic symptoms are completely or partially reversible. Newly described statin induced necrotizing autoimmune myopathy associated with autoantibodies against HMGCR displayed different course and clinical pattern, manifesting usually after years of statin use and requiring immunomodulatory treatment. The review offers overview of current knowledge upon pathophysiology of statin myopathy and recommendations concerning its practical management.

Key words: statins, myopathy, rhabdomyolysis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase.

Úvod

Statiny jsou kompetitivní inhibitory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A reduktázy (HMGCR), která katalyzuje přeměnu 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A (HMG-CoA) na kyselinu mevalonovou, prekursor cholesterolu. Vzhledem k vysoké účinnosti (snížení hladiny cholesterolu a lipoproteinů nízké hustoty – LDL) a dobré toleranci jsou v současnosti nejčastěji užívanou skupinou léků na světě. Mytoxická statinů je jejich nejčastějším a nejvýznamnějším nežádoucím účinkem, avšak v této oblasti existuje řada nevyřešených otázek.

Definice, klasifikace a klinické spektrum svalového postižení

Spektrum klinických symptomů provázejících postižení kosterních svalů v důsledku medikace statiny je široké a zahrnuje myalgie, krampy, svalovou slabost a rhabdomyolýzu. Symptomy se objevují několik týdnů po nasazení léčby nebo titrace na vyšší dávku (v průměru za 1–3 měsíce, obvykle do 6 měsíců) (Bruckert et al., 2005; Cham et al., 2010), zatímco po několika letech je rozvoj myopatie v důsledku myotoxicity statinů nepravděpodobný (s výjimkou nově popsané imunitně podmíněné nekrotizující myopatie asociované s protilátkami proti HMGCR – „statin induced necro-

tizing autoimmune myopathy“ – SINAM (Needham et al., 2007; Babu et al., 2015), nebo spuštění dosud asymptomatické autoimunitní polymyozitidy či dermatomyozitidy). Svalové symptomy s výjimkou imunologicky podmíněných myopatií jsou obvykle reverzibilní a ustupují po vysazení medikace statiny (do 2–3 měsíců) (Hansen et al., 2005). Nejzávažnější komplikací je rhabdomyolýza vedoucí kromě myalgií a svalové slabosti k myoglobinurii, alteraci funkce ledvin až jejich selhání, výraznému zvýšení sérových hladin kreatinkinázy (CK) a myoglobinu a dalším systémovým příznakům s možným letálním vyústěním až v 10 % případů.

Myalgie jsou nečastějším symptomem statinové myopatie, mohou být přítomny i bez vzestupu CK a ve více než polovině případů jsou lehké až střední intenzity a neinterferují s běžnými denními aktivitami. Přesto jsou pro pacienty nepříjemné a jsou častým důvodem k ukončení léčby statiny. V PRIMO studii (Prediction of Muscular Risk In Observational conditions) vedly nežádoucí svalové účinky k vysazení statinů ve 20 % a ke snížení dávky v 17 % (Bruckert et al., 2005).

Existující klasifikace nežádoucích svalových účinků statinů je nejednotná a používá k definici jednotlivých typů kombinaci klinických příznaků a zvýšení hladiny CK.



Food and Drug Administration (FDA) rozlišuje myopatie s elevací CK >10násobek normy a rabdomyolýzu se vzestupem >50násobek normy provázené známkami orgánového postižení, jako je renální selhání (Thompson et al., 2006). The American College of Cardiology, the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI) (Pasternak et al., 2002) klasifikuje myopatie po statinech jako myalgie (svalové bolesti či svalová slabost bez vzestupu CK), myozitidy (svalové symptomy se vzestupem hladiny CK) a rabdomyolýzu – svalové symptomy se vzestupem CK (obvykle >10násobek normy), myoglobinurií a vzestupem kreatininu. Podobnou definici uvádí panel expertů National Lipid Associations (McKenney et al., 2006), definující rabdomyolýzu vzestupem CK >10násobek normy (nebo nad 10 000 UI/l) a současně vzestupem kreatininu nebo nutností lékařské intervence se suplementací tekutin. Stejnou definici zvýšení CK u rabdomyolýzy uvádí i kanadský expertní panel (Mancini et al., 2011).

Zvýšení CK se obvykle klasifikuje na mírné (<10násobek normy), střední (10–50násobek normy) a výrazné (>50násobek normy) a v rámci mírného zvýšení se ještě rozlišují tři stupně: (1) <2násobek, (2) >2násobek až <5násobek a (3) >5násobek normy (Thompson et al., 2006).

Normální hodnota CK však nevylučuje strukturální postižení charakteru statinové myopatie: Mohaupt a spol. (2009) našli u 57 % nemocných s klinicky stanovenou diagnózou statinové myopatie strukturální svalové postižení ve svalové biopsii. Část nemocných i s pozitivními histopatologickými nálezy měla normální hladinu CK a obecně byla ve sledovaném souboru zachycena většinou pouze mírná elevace hladiny kreatinkinázy v séru (pouze 9 % z nich mělo CK >5násobek normy), což zpochybňuje použití hladiny CK jako validního parametru přítomnosti

statinové myopatie. Spektrum histopatologických změn u statinové myopatie způsobené myotoxickým působením statinů je zřejmě široké a zejména v případě myalgií nemusí jít o nekrózu svalových vláken provázenou vzestupem CK.

Jako logické a pragmatické se jeví označení všech nežádoucích svalových účinků jako myopatie a jejich rozdělení na symptomatické (myalgie, krampy a svalová slabost, bez ohledu na elevaci CK) a asymptomatické s elevací CK bez klinických symptomů. Samostatně je vhodné vydělit nejzávažnější komplikaci – rabdomyolýzu se známkami svalové destrukce, myoglobinurií, potenciálním renálním postižením a možným letálním vyústěním. Vzhledem k nově rozpoznané a velmi vzácné možnosti indukce imunitně podmíněné myopatie dlouhodobou medikací statiny není označení potenciálně reverzibilního myotoxického postižení jako myozitida vhodné, termín myopatie je vhodnější (tabulka 1). Nově byla rozpoznána možnost nekrotizující autoimunitní myopatie provázené přítomností autoprotilátek proti HMGCR – SINAM, vyvolané obvykle déleodobou medikací statiny, která má oproti myopatii vyvolané toxickým efektem statinů chronický průběh. Podobná jednotka se však vyskytuje i bez souvislosti s medikací statiny – „immune mediated necrotizing myopathy“ – (IMNM), a podle posledních údajů je pravděpodobně nejčastější formou zánětlivé myopatie (Watanabe et al., 2016). Medikace statiny byla přítomna u 18% podskupiny IMNM s přítomností anti-HMGCR v největším dosud publikovaném souboru pacientů (Watanabe et al., 2016). Tato asociace byla statisticky významná, ale současně se objevují názory zpochybňující vzhledem k velmi častému užívání statinů jejich kauzální souvislost a otevírají možnost náhodné koincidence statinů a INMN (Dalakas, 2016).

**Tab. 1.** Klasifikace statinové myopatie

A. Myotoxické myopatie se vznikem do tří měsíců po nasazení statinů a reverzibilní po jejich vysazení	
1. Asymptomatické myopatie: hyper-CK-émie bez svalových symptomů, vzniklá v návaznosti na medikaci statiny*&	
2. Symptomatické myopatie: objevení svalových symptomů (myalgie, krampy, svalová slabost) v návaznosti na medikaci statiny#&, bez ohledu na zvýšení CK v séru*	
3. Rabdomyolýzy – akutní epizody generalizovaných myálií a svalové slabosti s myoglobinurií, vzestupem CK v séru na >10násobek normy a obvykle s poruchou či selháním renálních funkcí	
B. Imunitně podmíněné myopatie (obvykle po déledobém podávání statinů >1 rok, neustupující částečně či kompletně po jejich vysazení a vyžadující imunosupresivní léčbu)	
4. SINAM	
5. Polymyozitida/dermatomyozitida indukovaná medikací statiny	
<i>SINAM: statin-induced necrotizing autoimmune myopathy</i> * – zvýšení CK v séru vždy v porovnání s hodnotou před nasazením statinů; & – je nutné vyloučit jinou příčinu hyper-CK-émie či svalových symptomů než medikace statiny; # – objevení nových svalových symptomů nepřítomných před nasazením statinů	

Mechanismy myotoxicity statinů

Mechanismus myotoxicity statinů není dosud bezpečně znám. Předpokládá se, že existují mnohočetné, vzájemně se potencující mechanismy nežádoucích svalových účinků statinů (Taylor et Thompson, 2015). Cholesterol je jedním z metabolitů mevalonátu a v důsledku aktivity statinů dramaticky klesá jeho produkce. Dalším důsledkem je zvýšená aktivita LDL receptoru v játrech, snižující hladinu LDL v séru a vedoucí ke snížení biodostupnosti intracelulárního cholesterolu. Statiny fungují primárně v játrech, ale mohou pronikat přes sarkolemu (zejména pak lipofilní statiny) a ovlivnit tvorbu mevalonátu a jeho metabolitů i ve svalových vláknech. Metabolická cesta kyseliny mevalonové je důležitá nejen pro biosyntézu cholesterolu (a jeho metabolitu vitamínu D), ale i dalších metabolitů – izoprenoidů

ovlivňujících buněčnou apoptózu. Mezi izoprenoidy patří i dolicholy (zprostředkující N-glykosylaci proteinů) a ubiquinon (koenzym Q10) důležitý pro buněčný oxidativní metabolismus. Existují i údaje svědčící o možném podílu dysfunkce mitochondrií na rozvoji statinové myopatie (Paiva et al., 2005; Phillips et al., 2002). V bioptických nálezech pacientů se statinovou myopatií se nachází neobvyklá akumulace lipidů, která může odpovídat poklesu oxidativního metabolismu, který probíhá v mitochondriích. Mitochondrie rovněž řídí buněčnou apoptózu, která je u statinové myopatie zvýšena, což ale může být i efektem snížení izoprenoidů. Neexistuje však průkazný efekt suplementace Q10 u statinové myopatie a jeho snížená syntéza zřejmě nehraje významnou roli, avšak může být predisponujícím faktorem rozvoje myogenního postižení, zejména při preexistující deficienci Q10 (Marcoff



et Thompson, 2007). Snížená dostupnost metabolitů kyseliny mevalonové včetně cholesterolu v sarkolemě je pravděpodobnou příčinou myotoxicity statinů.

Svalová toxicita statinů je závislá na dávce, zatímco otázka významu typu preparátu není jednoznačná. Předpokládá se, že lipofilní statiny (simvastatin, lovastatin) mohou přestoupit buněčnou membránu difuzí, a proto snáze postihnou svaly než hydrofilní statiny (pravastatin). Kromě cerivastatinu, který byl pro vysoké riziko myotoxicity stažen v roce 2001 z trhu, ukázala metanalýza 18 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), že nejvyšší procento nežádoucích svalových účinků má atorvastatin a nejnižší fluvastatin, zatímco riziko ostatních statinů je přibližně stejné (Silva et al., 2006). Toxicita se zvyšuje biodostupností v důsledku alterace metabolismu statinů, která vzrůstá s věkem a dysfunkcí jater či ledvin (v závislosti na tom, kde je daný statin metabolizovaný). Velkou roli hrají lékové interakce: simvastatin, atorvastatin a lovastatin jsou metabolizované cytochromem P450 – isoenzymem 3A4 (Cyp3A4) a více než 60 % rhabdomyolýz, které se rozvinuly při medikaci těmito statiny, se vyskytly při koincidenci s léky inhibujícími nebo soutěžícími o systém Cyp3A4 (viz tabulka 2). Další statiny (fluvastatin, rosuvastatin a částečně pitavastatin) jsou biotransformovány cestou cytochromu Cyp2E9 a pravastatin vstupuje do renálního metabolismu, což rovněž ovlivňuje riziko jejich lékových interakcí.

Fibrát gemfibrozil inhibuje glukuronidaci a eliminaci statinů tím, že soutěží o stejný degradační enzym, což vede ke zvýšené hladině atorvastatinu, lovastatinu, pravastatinu a simvastatinu, a tím ke zvýšenému riziku statiny indukované myopatie, zatímco interakce s metabolismem fluvastatinu je minimální. Na rozdíl od gemfibrozilu využívají ostatní fibráty jako fenofibrát a bezafibrát jiné degradační systémy a nezvyšují riziko statinové myopatie.

Tab. 2. Léky zvyšující riziko svalové toxicity při současné medikaci statiny

CYP3A4 inhibitory/substráty (simvastatin, atorvastatin, lovastatin)
■ azolová antifungika (itrakonazol, ketokonazol) ■ makrolidy (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) ■ cyklosporin A ■ antagonisté kalcia (diltiazem, mibefradil, verapamil) ■ HIV inhibitory proteáz (indinavir, atd.) ■ tamoxifen, amiodaron, midazolam
CYP2C9 inhibitory/substráty (fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin)
■ ketokonazol ■ flukonazol ■ sulfafenazol ■ blokátory kalciových kanálů ■ diklofenak
Ostatní
■ gemfibrozil ■ kyselina nikotinová ■ warfarin ■ p-glykoproteiny ■ digoxin ■ niacin

Farmakogenetické poznatky ukazují na možnost genetického ovlivnění myotoxicity statinů. Přítomnost polymorfizmů v genech pro cytochromy (CYP3A4*22) nebo transportéry statinů (SLCO1B1*) (Link et al., 2008; Voora et al., 2009) vede k poruše farmakokinetiky statinů v játrech a jejich zvýšené hladině v séru. Přítomnost polymorfizmu genu pro glycinamidinotransferázu (rs9806699), enzymu podílejícího se na syntéze kreatinu ve svalu,



rovněž zvyšuje mytoxicitu statinů i v případě jejich normální hladiny v séru. Dá se předpokládat odhalení dalších polymorfizmů, které budou selektivně zvyšovat riziko myotoxicity jednotlivých statinů.

Epidemiologie statinové myopatie

V současnosti je na trhu v ČR šest statinů: lovastatin (od r. 1987), pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin a rosuvastatin (uvedený na trh r. 2004). Cerivastatin byl v r. 2001 stažen pro mnohonásobně vyšší incidenci fatálních komplikací charakteru rabdomyolýzy, což vedlo ke zvýšenému povědomí o těchto komplikacích a snížení preskripce statinů. Přesto statiny užívalo v roce 2007 na světě více než 100 milionů lidí (Sewright et al., 2007) a odhaduje se, že dle současných doporučení je kandidátem této léčby každý třetí dospělý a celkově více než miliarda lidí a v r. 2020 se prodají statiny za bilion (1 000 miliard) amerických dolarů ročně (Ioanidis, 2014).

Údaje o incidenci myopatií indukovaných statiny značně kolísají v závislosti na jejich použité definici a klasifikaci a dále v závislosti na způsobu získání dat.

Udávaná incidence rabdomyolýzy v literatuře kolísá mezi 1,6–4,4 případy na 100 tis. pacientů za rok (Graham et al., 2004; Law et Rudnicka, 2006; Jacobson, 2008; Davidson et al., 2006). Přibližně desetinásobná byla incidence u cerivastatinu (46/100 tisíc/rok) či kombinace jiných statinů s gemfibrozilem (35/100 tis./rok). Kombinace cerivastatinu a gemfibrozilu pak zvýšila incidenci rabdomyolýzy 2000krát. Mortalita u rabdomyolýz je přibližně 10 % (Law et Rudnicka, 2006).

Data z randomizovaných studií poskytují rozdílné údaje o incidenci statiny indukované myopatie, kolísající od 0 % až po 5 %. Přesvědčivé

je však zvýšení incidence při kombinované terapii oproti monoterapii (0,5–2 % versus 0,1–0,5 %) (Norata et al., 2014). Údaje o incidenci myopatií z kohortových a randomizovaných studií jsou však zřejmě podhodnocené (Rosenson et al., 2014; Rallidis et al., 2012). V observačních studiích, blížících se více reálné praxi, se incidence myopatií pohybuje mezi 5–10 % (Bruckert et al., 2005; Nichols et Koro, 2007) a předpokládá se, že v reálné klinické praxi dosahuje 10–15 % (Norata et al., 2014; Ganga et al., 2014). Existují odhady, že pouze 30–50 % případů myalgií asociovaných s medikací statiny s touto medikací kauzálně souvisí (Taylor et Thompson, 2015). Bohužel neexistuje validovaný nástroj, který by objektivně verifikoval známky intolerance statinů v oblasti kosterních svalů. Takovým nástrojem by mohl být statin myalgia index, navržený panelem pro intoleranci statinů (Guyton et al., 2014). Řada autorů nepovažuje údaje z observačních studií za průkazné a považuje za nutné nové studie s inovovaným designem, který by přesvědčivě prokázaly zvýšené riziko zejména lehčích forem myopatie charakteru myalgií (Desai et al., 2014).

Riziko myotoxicity statinů

Riziko postihuje celou skupinu statinů („class effect“), je závislé na dávce, zvyšuje se ve vyšším věku, u ženského pohlaví, u osob s nízkým BMI, při přítomnosti diabetes mellitus a dalších multiorgánových chorob, v případě dysfunkce jater nebo ledvin, polypragmazie či konkomitující medikace rizikovými léky (tabulka 2) a/nebo zvýšené fyzické aktivity (Sewright et al., 2007) (tabulka 3). Výskyt intolerance statinů v rodině zvyšuje riziko myopatie dvojnásobně (Bruckert et al., 2005). Mezi pacienty s hyperlipidémií a asymptomatickým zvýšením CK jsou 3 % s asymptomo-



Tab. 3 Faktory zvyšující riziko statinové myopatie (volně dle Talbert, 2006; Seawright et al., 2007)

Pacient
■ Věk >80 let ■ Ženy ■ Nefropatie či hepatopatie ■ Hypotyreóza ■ Nízký BMI ■ Diabetes či jiné multisystémové onemocnění ■ Excesivní konzumpce alkoholu ■ Polypragmazie ■ Současná medikace rizikovými léky ■ Nadměrná fyzická zátěž ■ Genetická predispozice (anamnéza intolerance statinů v rodině) ■ Preexistující metabolická či zánětlivá myopatie ■ Chirurgický zákrok s vysokými metabolickými nároky ■ Biliární obstrukce
Statiny
■ Vysoká dávka statinů ■ Vysoká biodostupnost statinů ■ Typ statinu (lipofilní statiny???)

matickou hypotyreózou (Glueck et al., 2009), která se může podílet na poruše funkce svalů. Prevalence řady těchto rizikových faktorů se bude do budoucna zvyšovat (věk, diabetes, vícenásobná medikace), což pravděpodobně povede k ještě vyšší incidenci myopatií.

Riziko u všech statinů se zvyšuje s dávkou a biodostupností (Rallidis et al., 2012). Riziko myotoxicity u šesti používaných statinů se jeví srovnatelné, avšak přesto při porovnání srovnatelných dávek se zdá nejvyšší

riziko u simvastatinu v dávce 80 mg a nejnižší u fluvastatinu XL 80 mg, zatímco riziko ostatních statinů (lovastatinu, pravastatinu, atorvastatinu, rosuvastatinu) je přibližně stejné. Zvýšené riziko u lipofilních statinů je hypotetické, ale nebylo potvrzeno.

Praktický management

A. Před nasazením statinů:

- je vhodné pátrat po preexistujícím svalovém onemocnění a myalgii, je vhodné pátrat po faktorech zvyšujících riziko myotoxicity statinů včetně konkomitující medikace,
- v případě přítomnosti více rizikových faktorů je vhodné zvážit nižší dávku statinů,
- volba statinu neovlivní přesvědčivě výskyt myopatie s výjimkou konkomitující medikace a její degradační metabolické cesty (vzhledem k rozdílné farmakokinetice statinů, metabolizovaných dominantně cestou CYP3A4 nebo CYP2C9, je vhodné se vyhnout současné medikaci léky sdílejícími stejnou degradační metabolickou cestu pro možné zvýšení rizika myotoxicity); vzhledem k tomu, že asi 40 % všech léků je metabolizováno cestou CYP3A4, je u pacientů s vícečetnou medikací vhodnější použít statiny degradované jinou cestou (pravastatin, fluvastatin a rosuvastatin),
- vyšetřit vstupní hodnotu CK před nasazením léčby (zvýšení CK na <5násobek normy nevylučuje nasazení statinů); současně je vhodné i vyšetření thyreoid stimulujícího hormonu (TSH) k vyloučení asymptomatické hypotyreózy,
- pacienti by měli být poučeni o možnosti myotoxicity statinů.



B. Během léčby statiny:

- neexistuje jednoznačný konsensus stran klinické a laboratorní (CK) monitorace pacientů po nasazení statinů – pravidelná monitorace se spíše nedoporučuje,
- pacienti by měli být na symptomy myogenního postižení včetně myalgií a krampů dotazováni při každé návštěvě; obezřetnost je vhodná zejména během prvního půl roku po nasazení a u přítomnosti faktorů zvyšujících myotoxicitu.

C. V případě asymptomatické elevace CK (volně podle Rallidis et al., 2012):

- je nutné vyloučit jinou příčinu než myotoxicitu statinů,
- při vzestupu CK >10násobek normy je vhodné léčbu statiny přerušit,
- při vzestupu CK >5násobek a <10násobek je možné pokračovat v medikaci, kontrolovat CK a monitorovat objevení svalových symptomů,
- při vzestupu <5násobek pokračovat v medikaci statiny, monitorovat výskyt svalových symptomů a fakultativně zkontrolovat CK za měsíc (pokud byl vzestup >2násobek normy).

D. Po objevení svalových symptomů je třeba:

- objektivizovat a klasifikovat symptomy: myalgie, krampy, svalová slabost (stupeň, distribuce) a vyloučit jiné příčiny než je myotoxicita statinů (zejména v případě myalgií),
- vyšetřit hladinu CK v séru; vyloučit hypotyreózu, hepatopatii, nefropatii, zrevidovat konkomitující medikaci,

- rozhodnout se o vysazení statinu (zejména v případě podezření na rabdomyolýzu), snížení dávky nebo ponechání (myalgie neovlivňující výrazněji kvalitu života a bez vzestupu CK nebo s mírným zvýšením),
- v případě kauzální souvislosti svalových symptomů s myotoxicitou statinů lze po jejich vysazení očekávat ústup svalových symptomů do 2–3 měsíců,
- v případě objevení svalových symptomů za >6 měsíců od zavedení léčby statiny a přetrvávání či progresi svalových symptomů i po vysazení statinů je třeba myslet na SINAM nebo autoimunitní myozitidy, vyšetřit anti-HMGCR protilátky a zvážit svalovou biopsii,
- v případě ústupu symptomů je vhodné zvážit buď (1) znovuzavedení medikace statiny (obvykle po vymizení symptomů a/nebo normalizaci CK), a to buďto (a) stejného statinu v nižší dávce nebo (b) přechod na jiný statin – obecně spíše fluvastatin, rosuvastatin (případně intermitentně obden až 1× týdně) (Mampuya et al., 2013) či pravastatin (Mastaglia et Needham, 2012; Joy et Hegele, 2009; Rallidis et al., 2012), nebo (2) použití nestatinových hypolipemik (ezetimib – samostatně nebo v kombinaci s nižší dávkou statinu).

V případě objevení mírných nežádoucích účinků charakteru myalgií nebo svalové ztuhlosti je potřeba vzít v úvahu toleranci obtíží ze strany pacienta a ovlivnění kvality jeho života. Hladina CK v séru může pomoci v rozhodování v případě výrazného zvýšení, resp. její dynamiky, zatímco mírné zvýšení nemá v těchto případech žádnou vypovídací hodnotu. Doporučení o pokračování medikace i v případě objevení svalových symptomů však je bezpečné, pokud je pacient adekvátně poučen a sledován.



Vysazení a znovunasazení statinů a korelace s nežádoucími účinky může pomoci v rozhodnutí o kauzální souvislosti obtíží s medikací statiny.

V současné době neexistují jednoznačná data o přínosu jak profylaktického, tak léčebného podání koenzymu Q (Norata et al., 2014; Young et al., 2007) ani jiného léčebného postupu u myopatií, indukovaných statiny.

Perspektivy

Je nezbytný další výzkum zaměřený na mechanismy myotoxických účinků statinů včetně možnosti indukce imunitně podmíněné nekrotizující myopatie, který by mohl přinést efektivní preventivní i léčebné strategie. Chybí studie porovnávající myotoxický potenciál jednotlivých hypolipemik. Zpřesnění údajů o incidenci zejména nejméně závažných nežádoucích účinků charakteru myalgií a rozhodování o vysazení statinů

v případě jejich objevení by usnadnila existence validovaného nástroje pro hodnocení nežádoucích účinků zejména charakteru myalgií a jejich vlivu na kvalitu života.

Dostupnost nových léků, které selektivně snižují LDL bez ovlivnění HMG-CoA reductázy (lomitapid nebo inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9)), umožní nejenom vyjasnit některé aspekty toxicity statinů, ale poskytnou i léčebnou alternativu u non-respondérů či pacientů netolerujících statiny (Norata et al., 2013).

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1072/2015 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

LITERATURA

1. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the primo study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
2. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015; 35: 13–17.
3. Dalakas MC. Necrotising autoimmune myopathy (NAM): antibodies seem to be specific markers in aiding diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 pii: jnnp-2016–313418.
4. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006; 97: 32C–43C.
5. Desai ChS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ* 2014; 349: g3743.
6. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168(1): 6–15.
7. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yeramane S, Goldenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58: 233–238.
8. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 2585–2590.
9. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA, The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8(Suppl. 3): S72–81.
10. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165(22): 2671–2676.
11. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 541–553.
12. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014; 311: 463–464.
13. Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687–700.
14. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 858–868.



15. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
16. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
17. Mampuya WM1, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597–603.
18. Mancini GB1, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011; 27(5): 635–662.
19. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(23): 2231–2237.
20. Mastaglia FL, Needham M. Update on Toxic Myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12(1): 54–61.
21. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR, National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the national lipid association statin safety assessment task force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89C–94C.
22. Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppele H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181(1–2): E11–8.
23. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromusc Disord* 2007; 17: 194–200.
24. Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther* 2007; 29: 1761–70.
25. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and LP(A) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013; 34: 1783–1789.
26. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Statins and skeletal muscles toxicity: from clinical trials to everyday practice. *Pharmacol Res* 2014; 88: 107–113.
27. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, Laakso J, Lehtimäki T, von Bergmann K, Lütjohann D, Laaksonen R. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 60–68.
28. Pasternak RC, Smith Jr SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, American College of Cardiology. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024–1028.
29. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, Vladutiu GD, England JD. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581–585.
30. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012; 159: 169–176.
31. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71.
32. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 389–96.
33. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28(1): 26–35.
34. Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc* 2006; 46: 479–488.
35. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: from mechanisms to evidence-based solutions. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 221–227.
36. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid Association Statin Safety, Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006; 97: 69C–76C.
37. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1609–1616.
38. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; pii: jnnp-2016–313166.
39. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, George PM, Scott RS. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1400–1403.



Lékové interakce antiepileptik.

Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky

Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann¹

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Farmakokinetické interakce antiepileptik jsou spojeny s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Významnými inhibitory jsou felbamát, klobazam, lamotrigin, stiripentol a sulthiam. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu, lamotriginu, mesuximidu, kyseliny valproové a aktivního S(+)-e-nantiomeru vigabatrinu. Klobazam zvyšuje hladinu stiripentolu, karbamazepinu a karbamazepin-10,11-epoxidu. Stiripentol zvyšuje hladinu etosuximidu, fenobarbitalu, karbamazepinu, klobazamu a N-desmethyloklobazamu, primidonu a valproátu. Acetazolamid, felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin, rufinamid, sulthiam zvyšují hladinu fenobarbitalu a fenytoinu. Hladinu fenytoinu dále zvyšují eslikarbazepin, klobazam, stiripentol a topiramát. Fenobarbital a lamotrigin zvyšují AUC retigabinu. Kyselina valproová zvyšuje hladinu fenobarbitalu, lamotriginu, rufinamidu, snižuje hladinu felbamátu, topiramátu. Snižuje, zvyšuje i neovlivňuje hladinu etosuximidu, fenytoinu a karbamazepinu.

Enzymatické induktory jsou eslikarbazepin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, mesuximid, oxcarbazepin, primidon a vigabatin. Pokles hladin vlivem indukce může nastat u eslikarbazepinu, etosuximidu, fenytoinu, felbamátu, fenobarbitalu, klobazamu, klonazepamu, lacosamidu, lamotriginu, levetiracetamu, oxcarbazepinu vč. metabolitu, perampanelu, pregabalinu, primidonu, retigabinu, rufinamidu, stiripentolu, sultiamu, tiagabinu, topiramátu valproátu, zonisamidu. Pregabalin zvyšuje clearance tiagabinu, topiramátu. Retigabin snižuje AUC fenobarbitalu. Interakce v oblasti absorpce, distribuce nebo exkrece jsou méně časté: acetazolamid snižuje absorpci primidonu. Fenobarbital zvyšuje volnou frakci valproátu, valproát fenytoinu a oxcarbazepinu. Gabapentin snižuje exkreci felbamátu.

Nežádoucí farmakodynamické interakce se týkají vedlejších účinků: současná terapie látkami účinkujícími přes sodíkový kanál zvyšuje riziko neurotoxicity. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout třes, stoupá riziko kožního rashe a Stevens-Johnsonova syndromu. Incidence

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., blanka.koristkova@fno.cz
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava,
tř. 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 19–23

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2016

Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2016



encefalopatie po valproátu stoupá při kombinaci s topiramátem, levetiracetamem a při trojkombinaci oxcarbazepin+lacosamid. Současné podávání inhibitorů karboanhydrázy zvyšuje riziko nefrolitiázy. Při kombinaci sulthiamu s primidonem se u dětí mohou vyskytnout závratě, nejistá chůze, ospalost. Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu.

Klíčová slova: lékové interakce, antiepileptika, koncentrace.

Antiepileptic drug interactions. Part 1: Mutual interactions between antiepileptic drugs

Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs are associated with enzymatic induction or inhibition. Felbamate, clobazam, lamotrigine, stiripentol, and sulthiame are significant inhibitors. Felbamate increases the levels of clonazepam, lamotrigine, mesuximide, valproic acid, and the active S(+)-enantiomer vigabatrin. Clobazam increases the levels of stiripentol, carbamazepine, and carbamazepine-10,11-epoxide. Stiripentol increases the levels of ethosuximide, phenobarbital, carbamazepine, clobazam and N-desmethyloclobazam, primidone, and valproate. Acetazolamide, felbamate, phenytoin, mesuximide, oxcarbazepine, rufinamide, and sulthiame increase the levels of phenobarbital and phenytoin. The level of phenytoin is also increased by eslicarbazepine, clobazam, stiripentol, and topiramate. Phenobarbital and lamotrigine increase the AUC of retigabine. Valproic acid increases the levels of phenobarbital, lamotrigine, and rufinamide, while reducing the levels of felbamate and topiramate. It may decrease, increase as well as not affect the levels of ethosuximide, phenytoin, and carbamazepine. Eslicarbazepine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, mesuximide, oxcarbazepine, primidone, and vigabatrin are enzymatic inductors. A reduction in levels due to induction may occur with eslicarbazepine, ethosuximide, phenytoin, felbamate, phenobarbital, clobazam, clonazepam, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine including its metabolite, perampanel, pregabalin, primidone, retigabine, rufinamide, stiripentol, sulthiame, tiagabine, topiramate, valproate, and zonisamide. Pregabalin increases the clearance of tiagabine and topiramate. Retigabine reduces the AUC of phenobarbital.

Interactions involving absorption, distribution, or excretion are less frequent: acetazolamide reduces the absorption of primidone. Phenobarbital increases the free fraction of valproate, while valproate increases that of phenytoin and oxcarbazepine. Gabapentin decreases the excretion of felbamate. Adverse pharmacodynamic interactions involve side effects: concomitant treatment with agents acting at the sodium channel increases the risk of neurotoxicity. During the administration of lamotrigine with valproate, tremor can occur and the risk of skin rash and Stevens-Johnson syndrome increases. The incidence of encephalopathy after valproate increases when it is combined with topiramate, levetiracetam, and in triple combination with oxcarbazepine and lacosamide. Concomitant administration of carbonic anhydrase inhibitors increases the risk of nephrolithiasis. When sulthiame and primidone are combined, children can develop dizziness, unsteady gait, and drowsiness. Phenobarbital delays the onset of action of vigabatrin.

Keywords: drug interactions, antiepileptic drugs, concentration.



Ve třetí části naší série věnované terapeutickému monitorování antiepileptik se zaměříme na lékové interakce mezi antiepileptiky, které mohou významným způsobem ovlivnit klinický efekt.

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny především s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo exkrece. Farmakodynamické interakce se týkají jak žádoucího synergismu v oblasti antikonvulzivní, tak incidence vedlejších účinků. Nová antiepileptika mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukcii pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, felbamátu, oxcarbazepinu a rufinamidu (1).

Mechanismy účinku a eliminace antiepileptik, na kterých může docházet jak k farmakodynamickým, tak k farmakokinetickým interakcím, byly předmětem našich předchozích review (2, 3). Zapojení jednotlivých eliminačních mechanismů je stručně shrnuto v tabulce 1, jejich ovlivnění ve smyslu indukce nebo inhibice jednotlivými antiepileptiky je uvedeno v tabulce 2.

Farmakodynamické interakce

Za farmakodynamické jsou pokládány lékové interakce, které se projevují bez změny farmakokinetických parametrů, čili dochází k nim při nezměněných hladinách antiepileptik.

Současná terapie látkami účinkujícími přes napěťově řízený sodíkový kanál (eslikarbazepin, karbamazepin, lacosamid, lamotrigin, fenytoin a oxcarbazepin) zvyšuje riziko neurotoxicity, která se projevuje jako ataxie, diplopie, závratě, ospalost. Levetiracetam zvyšuje toxicitu karbamazepinu

Tab 1. *Způsob eliminace antiepileptik (2, 3, 4, 12, 16, 17, 18)*

Eliminační cesta	Látka
CYP1A2	karbamazepin, stiripentol
CYP2A6	karbamazepin
CYP2B/C	etosuximid
CYP2B6	karbamazepin
CYP2C19	fenobarbital, fenytoin, klobazam, kys. valproová, lacosamid*, primidon, stiripentol
CYP2C8	karbamazepin
CYP2C9	fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, lacosamid*, primidon
CYP2E	etosuximid
CYP2E1	felbamát, fenobarbital, karbamazepin
CYP3A4	etosuximid, felbamát, karbamazepin, klonazepam, klobazam, lacosamid*, perampanel, stiripentol, tiagabin, zonisamid
UGT1A1	lamotrigin, retigabin
UGT1A3	kys. valproová, retigabin
UGT1A4	eslikarbazepin, lamotrigin, retigabin
UGT1A6	kys. valproová
UGT1A9	eslikarbazepin, retigabin
UGT2B4	eslikarbazepin
UGT2B7	eslikarbazepin, kys. valproová, lamotrigin
UGT2B17	eslikarbazepin



glukuronidace	kys. valproová – 20 % přímo
beta-oxidace	kys. valproová
hydrolýza	levetiracetam, rufinamid
močí v nezměněné formě	gabapentin, pregabalin, primidon (částečně), stiripentol (27 %), sulthiam (32 %), topiramát (20–50 %), vigabatrin, zonisamid (30 %)
CYP neidentifikován	sulthiam, topiramát (20 %)

*eliminační cesta lacosamidu prokázána pouze in vitro

Tab. 2. Vliv antiepileptik na jaterních enzymy (4)

eslikarbazepin	mírná až střední indukce: CYP 3A4, UGT1A1, střední inhibice: CYP2C9, CYP2C19
felbamát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β -oxidace
fenobarbital	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
fenytoin	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
lamotrigin	UGT – slabá indukce
karbamazepin	indukce: CYP 1A2, CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
kys. valproová	inhibice: CYP2C9, epoxid hydroláza, UGT
oxkarbazepin	slabá indukce CYP3A4, UGT
primidon	indukce: CYP2C, CYP3A, UGT, epoxid hydroláza
stiripentol	inhibice: CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sulthiam	inhibice: CYP2C9, CYP2C19
topiramát	indukce: CYP 3A4, inhibice: CYP2C19, β -oxidace
zonisamid	inhibice: CYP 2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2E1

a topiramátu. Symptomy (nechutenství, pokles hmotnosti, nervozita) odezní po snížení dávky topiramátu.

Při kombinaci fenytoinu s lamotriginem byla popsána vyšší incidence chorey. Při podávání lamotriginu s valproátem se může vyskytnout jemný třes, stoupá riziko kožního rashe a Steven-Johnsonova syndromu, zvl. pokud je lamotriginu přidán k zavedené terapii valproátem.

Topiramát zvyšuje incidenci encefalopatie po kyselině valproové (z 0,13 % na 0,57 %), s projevy jako hyperamonemie, amonemická encefalopatie, apatie, hypotermie a zvýšení transamináz při zachovalých jaterních funkcích. Na úrovni kazuistik byl popsán encefalopatický status u pacienta s valproátem a levetiracetamem, který odezněl po vysazení levetiracetamu, a hyperamonaemická encefalopatie a suprese kostní dřeně po přidání lacosamidu k dvojkombinaci oxkarbazepin + kys. valproová, která odezněla po vysazení lacosamidu a valproátu (1). Toxicitu valproátu dále zvyšuje etosuximid (4).

Kombinace sulthiamu s primidonem u dětí může způsobit závratě, neistou chuť, ospalost (1). Fenobarbital oddaluje nástup účinku vigabatrinu při léčbě infantilních spasmů zejména u pacientů s tuberózní sklerózou (4).

Při současném podávání inhibitorů karboanhydrázy (acetazolamid, sulthiam, topiramát zonisamid) stoupá riziko nefrolitiázy (1).

Farmakokinetické interakce

Eslikarbazepin – ESL

Karbamazepin snižuje hladiny eslikarbazepinu o 12 %. Fenytoin snižuje AUC (ESL) o 31–33 %, pravděpodobně indukci glukuronidace. U topiramátu bylo popsáno snížení hladiny ESL pouze v rámci klinické studie na zdravých dobrovolnících – $C_{\max}$ o 13 % a AUC o 7 % (4).



Etosuximid – ETS

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují vlivem indukce CYP3A4 AUC (ETS) o 49 %, primidon snižuje poměr hladiny k dávce (C/D ratio) o 33 %. U kyseliny valproové jsou informace rozporuplné – zvýšení, snížení a bez efektu na hladinu. Stiripentol hladinu ETS zvyšuje (4).

Felbamát – FLB

Indukcí CYP3A4 snižuje karbamazepin hladinu felbamátu o 17–28 %, fenytoin o 51 %, fenobarbital o 27 % (1, 4, 5).

Kys. valproová zvyšuje clearance FLB o 21 % a snižuje jeho hladinu o 53 % (4). Gabapentin snižuje clearance FLB na úrovni renální exkrece o 37 % (1).

Fenobarbital – PB

Vlivem inhibice CYP2C19 zvyšují hladinu fenobarbitalu: felbamát, fenytoin, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) a rufinamid (4). Retigabin snižuje AUC (PB) (1). Stiripentol snižuje clearance PB inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Obdobným mechanismem je zřejmě způsoben vzestup hladiny PB při kombinaci s kys. valproovou. Prudký nárůst hladiny při této kombinaci se může manifestovat až stuporem nebo kómatem (6, 7). Acetazolamid a sulthiam zvyšují hladinu PB v neuvedeném rozsahu (1).

Fenytoin – PHT

Vlivem inhibice CYP2C19 hladinu zvyšují eslikarbazepin, felbamát, klobazam, mesuximid, oxcarbazepin (v dávce > 1 200 mg/den) (1). Rozsah ovlivnění hladiny PHT viz tabulka 3. Stiripentol zvyšuje hladiny PHT patrně inhibicí CYP2C9 a CYP2C19. Topiramát inhibuje CYP2C19. Zvýšení hladiny se projeví při vyšších koncentracích PHT, kdy se CYP2C19 více zapojí do

metabolismu PHT. Hladinu fenytoinu dále zvyšují acetazolamid, rufinamid, sulthiam (4).

Karbamazepin může zvyšovat, snižovat i neovlivňovat hladiny PHT vlivem inhibice CYP2C19 a indukce CYP2C9 a CYP2C19. Rovněž klonazepam, fenobarbital neovlivňují, zvyšují i snižují hladinu PHT (4). Vliv kyseliny valproové je variabilní i u téhož pacienta – může se projevit jak vzestup, tak dočasný nebo trvalý pokles hladiny. Mechanismem je vytěsnění PHT z vazebných míst na albuminu a současná inhibice CYP2C9 (4, 6).

Tab. 3. Vliv antiepileptik na hladinu fenobarbitalu a fenytoinu (1, 4)

	fenobarbital	fenytoin
eslikarbazepin		↑ 30–35 %
felbamát	↑ 24 %	↑ 34–106 %
fenytoin	↑ 50–70 %	
klobazam		↑ 25–74 %
kyselina valproová	↑ u dospělých 30–50 %, u dětí až 112 %	
mesuximid	↑ 23–57 %	↑ 47–102 %
oxcarbazepin	↑ 15 %	↑ 40 %
retigabin	↓ AUC	
rufinamid	↑ 8–13 %	↑ 7–11 %
stiripentol	↓ clearance o 30–40 %	↑ 63–79 %
sulthiam		↑ 74 %
topiramát		↑ 25 %
vigabatrin		↓ 13–32 %



Vigabatrin hladinu PHT snižuje (1, 4, 5).

Gabapentin

Gabapentin je vylučován v nezměněné formě ledvinami, nemá vliv na CYP ani UGT izoenzymy (1) a jeho farmakokinetika je nezávislá na komedikaci (4).

Karbamazepin – CBZ

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu karbamazepinu a jeho aktivního metabolitu 10,11- karbamazepin-epoxidu (CBZ-E) je uveden v tabulce 4.

Felbamát, fenobarbital, primidon snižují hladinu CBZ a zvyšují hladinu CBZ-E. Oxcarbazepin snižuje AUC (CBZ) a zvyšuje AUC (CBZ-E). Mechanismem je indukce CYP3A4 a inhibice epoxid-hydrolázy. Kyselina valproová mírně snižuje nebo neovlivňuje hladinu CBZ a zvyšuje hladinu CBZ-E (8). Fenytoin, mesuximid, rufinamid a stiripentol snižují hladinu CBZ, ale neovlivňují hladinu CBZ-E (4, 8). Při kombinaci s fenytoinem dochází k vzestupu poměru CBZ-E: CBZ (8).

Klobazam zvyšuje hladinu CBZ i CBZ-E. Stiripentol snižuje clearance CBZ inhibicí CYP3A4 s menším podílem CYP2C8, k maximální inhibici dochází při koncentraci stiripentolu 7 mg/l. Hladinu CBZ-E stiripentol neovlivňuje (9). Zonisamid zvyšuje CBZ-E inhibicí renální exkrece. U vigabatrinu bylo popsáno jak snížení, tak zvýšení hladiny CBZ (1).

Klobazam – CLB

Enzymatické induktory zvyšují hladinu aktivního metabolitu – N-desmethyloklobazamu: karbamazepin zvyšuje podíl metabolit/CLB o 117 %, fenytoin o 294 % a fenobarbital o 90 %. Perampanel snižuje hladinu

Tab. 4. Vliv antiepileptik na hladinu karbamazepinu a 10,11-karbamazepin-epoxidu (1, 4)

	karbamazepin	karbamazepin-epoxid
eslikarbazepin	↓ 13 %	
felbamát	↓ 19–30 %	↑ 33–51 %
fenobarbital	↓ 33 %	↑ 24 %
fenytoin	↓ 44 %	
klobazam	↑ 15 %	↑ 85 %
kyselina valproová	↓ mírně nebo vůbec	↑ 25 %
mesuximid	↓ 23 %	
oxcarbazepin	↓ 9–13 %	↑ 33 %
perampanel	↓ < 10 %	
primidon	↓ 25 %	↑ 75 %
rufinamid	↓ 7–15 %	
stiripentol	↑ 55–80 %	↓ poměr CBZ-E/CBZ o 45–65 %
vigabatrin	↓ 18 % nebo ↑ 20–132 %	
zonisamid		↑ C _{max} o 38 %, AUC o 17 %

o < 10 %. Felbamát zvyšuje hladinu N-desmethyloklobazamu pětinašobně inhibicí CYP2C19, přičemž podíl CLB je snížen o 57 %.

Stiripentol zvyšuje hladinu CLB dvojnásobně a N-desmethyloklobazamu trojnásobně. Mechanismem je inhibice demetylace klobazamu na CYP3A4 a inhibice hydroxylace N-desmethyloklobazamu prostřednictvím CYP2C19 (1, 4).



Klonazepam – CLZ

Karbamazepin snižuje hladinu klonazepamu o 19–37 % (4), fenytoin o 28 %, fenobarbital o 11 % (10), lamotrigin o 20–38 %, primidon snižuje hladinu v ne-
uvedeném rozsahu. Felbamát zvyšuje hladinu klonazepamu o 17 % (4).

Kyselina valproová – VPA

Hladinu kys. valproové snižují etosuximid (4), fenytoin, fenobarbital (11), klobazam, mesuximid, perampanel (4), primidon (11) – rozsah viz tabulka 5. Lamotrigin snižuje hladinu VPA vlivem indukce β -oxidace a glukuronidace. Tiagabin snižuje $C_{\max}$ o 10 % a AUC o 12 %. Topiramát snižuje AUC (VPA) v dů-
sledku indukce β -oxidace (42 %), ω -oxidace (36 %) a glukuronidace (35 %). Vlivem zvýšené tvorby 2-propyl-4-pentenoové kyseliny (4-en metabolitu) tak stoupá riziko hepatotoxicity. Podíl hepatotoxických 4-en a 2–4-en metabolitů stoupá rovněž při podávání induktorů (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

Stiripentol naopak snižuje hladinu 4-en metabolitu o 17–32 % a zvyšuje hladinu VPA vlivem inhibice CYP2C9 a CYP2C19. β -oxidace není ovlivněna (4). Felbamát zvyšuje hladinu VPA inhibicí β -oxidace. Fenobarbital zvyšuje podíl volné frakce (12).

Lacosamid

Karbamazepin a fenytoin snižují AUC lacosamidu o 20 %, fenobarbital o 30 % (1).

Lamotrigin – LTG

Rozsah vlivu antiepileptik na hladinu lamotriginu je uveden v tabulce 5. Mesuximid, oxcarbazepin a rufinamid snižují hladinu LTG vlivem indukce UGT1A4. Eslikarbazepin rovněž snižuje hladinu LTG – obě látky jsou metabolizovány

Tab. 5. Vliv antiepileptik na hladiny kys. valproové a lamotriginu (1, 4)

	kys. valproová	lamotrigin
eslikarbazepin	↓ 12 %	↓ 12–25 %
etosuximid	↓ 28 %	
felbamát	↑ 28–99 %	↑ 13 %
fenobarbital	↓ 37 %	↑ clearance o 21 %
fenytoin	↓ 37 %	↑ clearance o 125–134 %
karbamazepin	↓ 39 %	↑ clearance o 30–50 %
kys. valproová		↑ o 50–66 %
lamotrigin	↓ 25 %	
mesuximid	↓ 7–60 %	↓ 30–72 %
oxcarbazepin		↓ 29–34 %
perampanel	↓ <10 %	↓ < 10 %
primidon	↓ 50 %	↑ clearance o 21 %
retigabin		↑ clearance o 22 %, ↓ AUC o 15 %
rufinamid		↓ 7–13 %
sulthiam		↑ hladinu
stiripentol	↑ 9–17 %	
tiagabin	↓ $C_{\max}$ o 10 % a AUC o 12 %	
topiramát	↓ AUC o 13 %	

UGT1A4 a UGT2B7 a vylučovány renálně (1). Karbamazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital a retigabin zvyšují clearance LTG indukcí UGT1A4 (1, 5).



Kyselina valproová zvyšuje hladinu inhibicí UGT1A4 (1, 5, 13), která je maximální již při hladinách VPA okolo 20 mg/l (13). (Terapeutické rozmezí VPA je 50–100 mg/l). Felbamát zvyšuje hladinu LTG vlivem inhibice, sulthiam rovněž zvyšuje, rozsah neuveden (1).

Levetiracetam

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital snižují AUC levetiracetamu o 21 %, lamotrigin snižuje C/D ratio o 14 %, mesuximid o 27 %, oxcarbazepin o 35 % (4).

Mesuximid – MSM

Felbamát inhibuje metabolismus mesuximidu. Hladina aktivního metabolitu – N-desmethylnesuximidu je zvýšena o 26–46 %. Fenobarbital a fenytoin zvyšují poměr metabolit/MSM (4).

Oxkarbazepin – OXC

Karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukují metabolismus oxkarbazepinu a snižují AUC aktivního metabolitu – 10-hydroxykarbazepinu o 25–35 %. Lacosamid v dávce 400 mg/den snížil hladinu OXC o 15 %, avšak v dávce 200 mg/den byl bez efektu. VPA vytěsňuje OXC z vazby na plazmatické bílkoviny, která klesá z 47 % při monoterapii na 36 % při dvojkombinaci s VPA. Perampanel snižuje hladinu OXC o 35 % (1).

Perampanel

Karbamazepin snižuje hladinu perampanelu o dvě třetiny. Fenytoin a oxcarbazepin snižují AUC (PRP) o 50 %, topiramát o 20 % (1).

Pregabalin

Karbamazepin snižuje hladinu pregabalinu o 30 %, fenytoin o 23 %, fenobarbital o 11 %, oxcarbazepin o 18 %. Gabapentin snižuje $C_{\max}$ pregabalinu o 18 % (1).

Primidon –PRM

Fenytoin snižuje hladiny primidonu a zvyšuje hladiny jeho primárních metabolitů fenobarbitalu a fenylethylmalonamidu (PEMA). Karbamazepin zvyšuje podíl PB o 59 % (4). Celková hladina PRM, PB a PEMA je při podávání s karbamazepinem, fenytoinem nebo trojkombinace vždy stejná, liší se pouze zastoupení metabolitů (14). Fenytoin snižuje hladinu PRM o 33 % a zvyšuje hladinu PB o 112 %.

Acetazolamid snižuje absorpci PRM a jeho hladiny až k hodnotám pod detekčním limitem (4). Karbamazepin snižuje poměr C/D o 17 %, etosuximid o 7 %. Klobazam zvyšuje clearance PRM. Mesuximid zvyšuje hladinu PB o 17 % inhibicí CYP2C9, ale poměr PB/PRM neovlivňuje.

Stiripentol inhibuje metabolismus PRM i PB – hladina PB je zvýšena o > 48 % vlivem inhibice CYP2C9 a CYP2C19. Sulthiam inhibuje metabolismus PB a zvyšuje jeho hladinu. VPA zvyšuje hladinu PB o 51 % pravděpodobně vlivem na CYP2C9 a CYP2C19.

Retigabin – RTG

Fenobarbital zvýšil AUC (RTG) o 27 %. Lamotrigin zvyšuje AUC (RTG) o 15 % zřejmě inhibicí UGT1A4, příp. kompeticí o eliminační mechanismy v ledvinách. Karbamazepin a fenytoin snižují hladiny RTG v neuvedeném rozsahu.



Rufinamid – RFM

Fenytoin, fenobarbital a primidon snižují hladiny rufinamidu o 25–46 %, karbamazepin o 19–26 % (interakce je významnější u dětí), mesuximid o 29 %, oxcarbazepin o 21 %, vigabatrin 14–30 %.

Lamotrigin snižuje clearance RFM o 9 % (1). VPA zvyšuje hladiny RFM o 45–87 % (15).

Stiripentol – STP

Fenytoin a fenobarbital snižují hladinu stiripentolu o 63 % (1). Karbamazepin a primidon zvyšují clearance STP o 300 % vlivem indukce CYP3A4 a CYP2C19 (4).

Klobazam zvyšuje hladinu STP o 25 % (1).

Sulthiam

Karbamazepin a primidon snižují hladinu sulthiamu v neuvedeném rozsahu (4).

Tiagabin – TGB

Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin snižují hladiny tiagabinu o 40–70 % vlivem indukce CYP3A4 (4). Pregabalin zvyšuje clearance TGB o 12 % (1).

Topiramát – TPR

Karbamazepin snižuje hladiny TPR o 40–46 % stimulací oxidativní cesty vedoucí k tvorbě 2,3-diol-topiramátu a 10-OH-topiramátu. Fenytoin snižuje hladinu TPR o 50–58 %, fenobarbital o 41–68 % (1), oxcarbazepin 0–32 %, pregabalin o 12 %, primidon o 68 % (4). Eslicarbazepin snižuje hladinu TPR o 8–18 % na úrovni absorpce. VPA snižuje AUC (TPR) o 0–14 % (1). Mesuximid může snižovat hladiny TPR, rozsah neuveden (4).

Vigabatrin

Felbamát zvyšuje renální exkreci vigabatrinu o 8 % přičemž stoupá plazmatická AUC farmakologicky aktivního S(+)-enantiomeru (1).

Zonisamid

Clearance zonisamidu zvyšuje karbamazepin, fenytoin a fenobarbital indukci CYP3A4. Rozsah neuveden.

LITERATURA

1. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 927–966.
2. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 9–15.
3. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.
4. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2nd ed. London, UK: Springer, 2013: 437.
5. Rambeck B, Specht U, Wolf P. Pharmacokinetic interactions of the new antiepileptic drugs. Clin Pharmacokinet 1996; 31: 309–324.
6. Bruni J, Wilder BJ, Perchalski RJ, Hammond EJ, Villarreal HJ. Valproic acid and plasma levels of phenobarbital. Neurology 1980; 30: 94–97.
7. Patel IH, Levy RH, Cutler RE. Phenobarbital-valporic acid interaction. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 515–521.
8. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, ox-



carbamazepine and felbamate. Clin Pharmacokinet 1995; 29: 341–369.

9. Radulovic LL, Wilder BJ, Leppik IE, et al. Lack of interaction of gabapentin with carbamazepine or valproate. Epilepsia 1994; 35: 155–61; Erratum Epilepsia 1994; 35: 707.

10. Khoo KC, Mendels J, Rothbart M, et al. Influence of phenytoin and phenobarbital on the disposition of a single oral dose of clonazepam. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 368–375.

11. Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. Epilepsia 1981; 22: 437–441.

12. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I. Phenobarbital, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. Clin Pharmacokinet. 1995; 29: 257–286.

13. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, Maloney K, Sale M. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. Epilepsy Res 2003; 57: 85–93.

14. Bobčíková P, Brozmanová H, Grundmann M. Vzájemné interakce antiepileptik a jejich

vliv na koncentraci účinných metabolitů epoxy – karbamazepinu a PEMY. Čs. fyziol. 1998; 47: 146.

15. May TW, Boor R, Rambeck B, Jürgens U, Korn-Merker E, Brandt C. Serum concentrations of rufinamide in children and adults with epilepsy: the influence of dose, age, and co-medication. Ther Drug Monit. 2011; 33: 214–121.

16. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, Zhang SN, Zhou JH, Hao HP. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 1395–1401.

17. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. Biochem Pharmacol 2003; 65: 1441–1449.

18. Jiang D, Bai X, Zhang Q, Lu W, Wang Y, Li L, Muller M. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 1187–1193.



Podvýživa u obézních dětí

Zlatko Marinov¹, Hana Strítecká²

¹Dětská obezitologická ambulance, FN Motol, Praha

²Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

V současné době jsme zasaženi pandemií obezity na podkladě nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Za poslední čtvrtstoletí došlo k překotnému nárůstu nadváhy a běžná obezita se stala závažným zdravotním problémem soudobého lidstva. Běžná dětská obezita tvoří v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost po alergických onemocněních druhou největší skupinu s chronickým onemocněním s dlouhodobými kardiometabolickými změnami. V České republice je do 16 let necelých 10 % s obezitou, z toho 2/3 dětí s komplexními metabolickými změnami a zhruba 1/4 s extrémní obezitou. Kardiometabolické následky se spouští a fixují pomocí maladaptivních procesů na podkladě malnutričního chování, které se rozvíjí na jedné straně v raném věku po fázi imprintingu v období neofobie a negace a na druhé straně na podkladě obecných výživových zvyklostí. Tlak obezitogenního prostředí vede k nutričně chudé a nevyvážené hyperalimentaci, která vede k rozvoji specifických nutričních deficitů diskutovaných v příspěvku.

Klíčová slova: dětská obezita, výživa, hyperalimentace, malnutrice, obezitogenní prostředí.

Malnutrition in obese children

Currently, there is a pandemic of common obesity. In the last 25 years, there has been a tremendous increase in overweight, and common obesity has become the most serious health problem of mankind today. In the surgeries of general paediatricians for children and adolescents, common paediatric obesity is the second largest group of chronic diseases with long-term metabolic changes, second only



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zlatko Marinov, zlatko.marinov@fnmotol.cz
Dětská obezitologická ambulance FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Převzato z: Pediatr. praxi. 2017; 18(2): 94–99
Článek přijat redakcí: 21. 7. 2016
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2016



to allergic conditions. In the Czech Republic, approximately 10 % of children aged up to 16 years old have obesity, including 2/3 children with complex metabolic changes and 1/4 with extreme obesity. Cardiometabolic sequelae are triggered and preserved by maladaptation processes based on malnutrition behaviour: on the one hand, developed at an early age following the stage of imprinting during the period of neophobia and negation and, on the other hand, based on national nutritional habits. The pressure of obesogenic environment affects the nature of hyperalimentation and results in the development of specific nutritional deficiencies that are discussed in the present article.

Key words: paediatric obesity, nutrition, hyperalimentation, malnutrition, obesogenic environment.

Úvod

V dětské populaci je rozšířena běžná obezita, která se rozvíjí u senzitivních jedinců na podkladě proobezitogenního genomu při zvýšeném příjmu potravy ve spojení se sníženým energetickým výdejem. Výskyt dětské obezity v České republice překonal pesimistické předpoklady z osmdesátých let minulého století. Za posledních 30 let došlo k dvojnásobnému nárůstu nadváhy v rámci celého populačního spektra, avšak v dětské populaci došlo k zvýšení čtyřnásobnému (tabulka 1). V současné době trpí nadváhou každé 4. dítě, obezitou každé 7. a monstrózní obezitou každé 4. ze sta dětí (tabulka 2). Obezita na podkladě zvýšeného příjmu potravy a nedostatečného fyzického výdeje je typické civilizační onemocnění, které je charakterizované rozvojem komplexních kardiometabolických změn. Vzhledem k prodlužování délky života a postupnému obecnému stárnutí populace i pouhá stagnace dosavadního stavu výskytu nadváhy a obezity za dvacet let významně zasáhne zdravotní stav stěžejní produktivní generace i jejich potomky a extrémně zatíží veřejný zdravotní systém. Bez účelné úpravy výživových zvyklostí a prevence není možné epidemii běžné obezity zvládnout a budoucnost příští generace nebude optimistická.

Tab. 1. Výskyt nadváhy a obezity v letech 1951–2011 u sedmiletých dívek a chlapců

		1951*	1981*	1991*	2001*	2011†
DÍVKY	nadváha	8,9 %	10,2 %	15,0 %	15,1 %	16,7 %
	obezita	1,6 %	3,5 %	3,0 %	5,2 %	9,6 %
	podíl obezity na nadváze	18,0 %	34,0 %	20,0 %	34,0 %	57,0 %
CHLAPCI	nadváha	12,1 %	13,6 %	17,0 %	18,3 %	19,8 %
	obezita	1,8 %	2,3 %	4,0 %	8,2 %	11,4 %
	podíl obezity na nadváze	15,0 %	17,0 %	24,0 %	45,0 %	57,0 %

*Celostátní antropologický výzkum; † Caterpillar Research 2013

Malnutrice na podkladě výživových doporučení

Na multifaktoriálním obezitogenním prostředí se podílí mimo jiné významnou měrou i výživová doporučení. Za jejich selhání v tomto století považujeme i nárůst dětské nadváhy. Teprve nedávno se postupně začalo se změnami ve výživových doporučeních pro děti a školní stravování, která

**Tab. 2.** Výskyt závažné hmotnosti dětí v ČR 2009–2013

Věkové období	Nadváha % nad 90 percentil BMI	Obezita % nad 97 percentil BMI	Podváha % pod 3 percentil BMI
kojenci	7,37	3,38	3,36
batolata	9,72	3,55	4,27
předškolní	13,91	7,86	4,05
mladší školní	20,86	10,75	2,83
starší školní	24,2	13,29	2,15
adolescence	22,07	12,4	1,52
ranná dospělost	18,95	11,92	5,02

na začátku osmdesátých let minulého století nastartovala epidemii dětské obezity. Úpravy stále nejsou zcela zaběhnuty, a tak i pediatři prosazují mnohdy překonaná doporučení. Původní doporučení až do nedávna byla integrální součástí školního stravování a stále zůstávají součástí průmyslové výroby potravin. K omezení obezitogenních nápojů a pokrmů ve školních bufetech a automatech došlo teprve loni v září. Nerespektování individuální korekce výživových doporučení se podílí na tom, že 80 % populace v postproduktivním věku trpí nadváhou.

Stanovení doporučené denní dávky (DDD) je zatíženo paradigmaty, která je významně omezuje. Při stanovení nutričních hodnot populačních doporučení se vychází z Gaussovy křivky četnosti, kdy absolutní hodnota doporučení pokrývá metabolické potřeby 95,4 % populace. Nežádoucím vedlejším efektem je, že až 80 % populace je paušálně doporučovaná v jednotlivých složkách výživy hyperalimentace, která poté až u 20 % po-

pulace může vést k rozvoji specifický patofyziologických změn. U českých dětí s nadváhou a obezitou se ve spojení s jejich výživovými zvyklostmi rozvíjí u 60 % specifické metabolické změny. Tyto komplexní změny vedou k rozvoji centrální dysregulace energetické homeostázy s rozvojem periferní inzulinorezistence a endoteliální dysfunkce, které podporují aterogenezu a steatohepatitidu. Rozvoj inzulinové rezistence může vést k časnému selhání β buněk pankreatu a rozvoji diabetu 2. typu. Vedle toho se metabolicky aktivovaná tuková tkáň podílí na rozvoji relativního hyperkortikalismu, hyperestrogenismu, hyperkoagulaci a na rozvoji chronického prozánětlivého a proimunosupresivního stavu. Obezita ve spojení s metabolickým syndromem se tak staly klíčovým intervenčním cílem preventivní diabetologie, kardiologie a onkologie.

V prvních letech života je v rámci makronutrientů významný nepoměr mezi fyziologickou potřebou a doporučením u bílkovin. Vysoký příjem bílkovin indukuje zvýšenou sekreci inzulinu a insulin like growth factoru 1, které vedou v prvním půl roce života jednak k buněčné hyperplazii včetně hyperplazie tukových buněk, zároveň vedou k poklesu lipolýzy a hypertrofii tukových buněk. V doporučené dávce 300 ml mléka je 10 g plnohodnotných bílkovin, což představuje 70 % doporučené denní dávky bílkovin batolete. Po započtení doporučovaného množství masa, vajec, sýrů a jogurtů mohou sníst následně denně 2,5 až 3× větší příjem bílkovin. Bílkoviny živočišného původu sehrávají roli v rozvoji pozdější nadváhy pro urychlení nástupu „adiposity rebound“ a pro rozvoj makrosomie. Hlavním úkolem výživových doporučení v minulém století bylo vyrovnat lidský fylogenetický vývoj s ontogenetickými předpoklady. Optimálního celopopulačního výživového stavu dosáhlo podle dat celostátního antropologického průzkumu v roce 1981. Od této doby přestala platit i zaži-



tá pediatriká poučka, že kojenci zdvojují svou porodní hmotnost v půl roce věku, ale dnes platí, že již ve čtvrtém měsíci. Od tohoto zlomového bodu lze uvažovat o ukončení sekulárního urychlení populace a rozvoji makrosomizace, kdy zvýšení tělesné výšky nad fyziologické rozmezí vede k nepřiměřenému zvýšení srdečního výdeje.

Malnutrice ve výživových zvyklotech předškolního věku

Deset procent dětí v tomto věkovém období má energetický příjem vyšší než 116 % DDD, kdy průměr je okolo 92 % DDD. Při hodnocení doporučených dávek základních živin k jejich podílu na denním příjmu energie je vyšší příjem bílkovin o 67 %. Podíl volných cukrů (mono a disacharidů bez laktózy) přijímají o 245 % více. Příjem nasycených mastných kyselin (SAFA) je vyšší o 83 % a naopak byl zjištěn nízký příjem polynasycených mastných kyselin (PUFA) o 33 %. Ve vztahu ke zvyšující se tendenci dětí k obezitě a pozdějším metabolickým změnám je nutné se věnovat problematice vysokého příjmu živočišných bílkovin ve spojení s vyšší konzumací SAFA a kuchyňské soli. Nadbytek soli je jedním ze zásadních faktorů pro vznik a rozvoj vysokého krevního tlaku a souvisejících zdravotních komplikací, jakými jsou osteoporóza, náhlé mozkové příhody a srdeční infarkt. Konzumace ovoce je podobná jak u kojenců, batolat, tak i v předškolním věku a činí 91–97 g. Oproti tomu ve skupině obilovin již dochází k diferenciaci. Kojenci průměrně konzumují 89 g potravin na dítě a den a v batolivém věku 118 g, z čehož tvoří 65 % sladké kaše a 16 % nevhodné sladké pečivo a sušenky.

Nadměrný příjem sodíku

Vysoký příjem sodíku se začíná objevovat u nekojených kojenců. Nadbytek soli ve stravě má ve věku 6–12 měsíců již 80 % dětí a ve věku

12–18 měsíců až u 95 %. Děti ve věku 18–36 měsíců u nás překračují doporučené množství soli více než čtyřikrát. Největší riziko nadměrného příjmu sodíku se v 75 % skrývá v běžných průmyslově zpracovaných potravinách, jako je pečivo, šunka, sýry nebo kečup. Proto lze zjistit nadbytky soli ve stravě i u dětí, které jsou dokrmovány domácí stravou. Se zvýšeným příjmem standardní české stravy se příjem sodíku zákonitě zvyšuje na úroveň populačního průměru 9–16,5 g na den.

Při přívodu soli nad 6 g je vzestup krevního tlaku závislý na přívodu soli. U pacientů s vysokým krevním tlakem vede snížení soli o 3 g denně ke snížení systolického tlaku o 5 až 7 torrů a mozkových příhod o 13 %. Doporučená spotřeba soli dle Světové zdravotnické organizace je u dospělých rizikových pacientů jen 3 gramy soli za den oproti 5 gramům u zdravé populace a snížení příjmu soli je tedy nutností nejen pro děti s nadváhou. I pro zcela zdravou dětskou populaci je doporučeno zcela nesolit, u malých dětí dodržovat spodní hranici pro dospělé 3 g a postupně navyšovat na 5 g na den.

Nedostatečný příjem železa

Přesto, že u dětí s nadváhou je zvýšený příjem bílkovin, jejich kvalita nezaručuje dostatečný příjem železa. U předškolních dětí polovinu příjmu masa tvoří kuřecí maso, které je třetinovým zdrojem železa oproti červenému. Jednu pětinu tvoří uzeniny, které mají zcela nedostatečný obsah železa. Dalším zdrojem je kravské mléko, které však má jeho obsah zanedbatelný. Dalšími možnými zdroji, ale již nehemového železa, jsou obiloviny. Přestože cereální produkty jsou v jídelníčku dětí běžné, nezvyšují reálný příjem železa. Úloha železa nesouvisí pouze s možným rozvojem anémie, ale je spojována i se snížením imunity a poruchou neurokog-



nitivních funkcí, která brání rozvoji pohybových dovedností. Vzhledem k depleci železa, která se zvyšuje při adjustaci k hmotnosti, je u dětí s nadváhou v růstových fázích vhodná jeho pravidelná suplementace.

Nedostatečný příjem vitaminu D

Nutriční návyky a stav výživy dětí časného věku vede v zimních měsících k nedostatečnému příjmu vitaminu D a 60 % dětí má nižší příjem než je jeho DDD. U dětí s nadváhou se jeho funkční deplece zvyšuje pro zvýšenou akumulaci v tukové tkáni. Nedostatek vitaminu D se spojuje se současným vzestupem civilizačních onemocnění, zvláště kardiovaskulárních a nemocí souvisejících s metabolickým syndromem. Vedle toho se v literatuře diskutuje pozitivní úloha vitaminu D při snížení rizika rozvoje nádorů trávicího traktu. U dětí s nadváhou je vhodné podávání vitaminu D minimálně v zimním období. Vedle příjmu vitaminu D souvisí prevence rozvoje osteoporózy i s příjmem vápníku, který díky hyperalimentaci u malých dětí obvykle dosahuje dostatečného příjmu. U vyšších věkových kategorií už ale vzhledem k omezování konzumace mléka a kvalitních mléčných výrobků bývá nedostačující.

Nedostatečný příjem kyseliny listové

V běžné populaci je více než 90 % předškolních dětí s nedostatečným příjmem kyseliny listové. Kyselinu listovou obsahují především potraviny, které děti odmítají: tmavě zelená zelenina, fazole, sója, celozrnný chléb, žloutek a játra. Konzumace zeleniny se s věkem zvyšuje jen málo z 35 g na den u kojenců na 43 g u batolat a při adjustaci na hmotnost se naopak významně snižuje. Podle očekávání jedí děti nejvíce mrkev, která má ale malý obsah kyseliny listové.

Suplementace kyseliny listové je vhodná u všech dětí a nejenom u těch s nadváhou. Lze předpokládat, že stravovací zvyklosti předškolních a školních dětí dále přetrvávají do dospívání. Nedostatečný příjem kyseliny listové se zvláště nepříznivě projevuje v těhotenství. Kouření, konzumace alkoholu, užívání drog, některých léků, ale i antikoncepce prohlubují deficit kyseliny listové. Kyselina listová se podílí na tvorbě červených krvinek těhotné ženy, na růstu placenty a plodu. Její nedostatek nepříznivě ovlivňuje dělení buněk a je spojován se vzestupem těhotenských problémů (spontánní potrat, předčasné porod) a vzniku vrozených vývojových vad.

Nedostačená konzumace ovoce a zeleniny

Zelenina a ovoce jsou velmi žádoucími potravinami, protože jsou zdrojem důležitých živin (draslík, vitamin C a K) i dalších biologicky aktivních látek nezařazených mezi živiny (vláknina, polyfenoly, fytoestrogeny, flavonoidy) důležitých pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění, cukrovky 2. typu a některých nádorů jak bezprostředně, tak v pozdějším věku. Oproti doporučení je ve stravě našich malých dětí dvakrát více ovoce než zeleniny (správně je opačný poměr) a věkem podíl zeleniny ještě klesá. S věkem sice taktéž klesá podíl ovocných přesnídávek a stoupá množství čerstvého, ale bohužel i kompotovaného ovoce. Pestrost druhů čerstvého ovoce je stejně jako u zeleniny poměrně omezena na několik málo druhů.

Malnutrice ve výživových zvyklostech u dětí mladšího a staršího školního věku

Základní změnou ve výživových zvyklostech školních dětí určuje vstup do systému veřejného stravování, který je na jedné straně zárukou pestré a vyvážené stravy, ale na druhé straně striktně vychází z DDD, se všemi



zmíněnými ne-žádoucími důsledky. Podávané pokrmy ve školních jídelnách musí splňovat tzv. spotřební koš, který určuje Vyhláška č. 107/2005 Sb. o školním stravování. Zdravý vývoj dětí tak legislativně zajišťují DDD z osmdesátých let minulého století. Školní stravování by mělo vést děti také v oblasti výchovy ke zdravému způsobu stravování, která se však standardně nevyužívá. Základní princip individualizace „zmenšení velikosti porce“ je na prvním stupni systematicky potíráno pedagogickými pracovníky a na vyšším stupni mařeno ze strany dětí selektivním vyřazováním žádoucích složek potravy pro fixované nevhodné stravovací zvyklosti, které významně modifikuje konzumní reklama. Výsledně pak může být pozitivní efekt veřejného stravování anulován. Následně se rozvíjí stejné malnutrice jako v raném dětství jak u běžné, tak u populace s nadváhou. Závažnost situace dokumentuje, že 40 % školních dětí nesnídá a 40 % adolescentů s nadváhou nechodí do školní jídelny, bohužel velmi často se „souhlasem“ rodiny.

Nedostatečný příjem vitamínu E

Příjem vitamínu E je nedostatečný u 10 % starších školních dětí. Vitamin E je obsažen především v odmítaných potravinách jako v zelenině, rostlinných olejích, rybách, ořechách, vejci a celozrnných obilovinách. Společně s vitamínem C jsou vitamín E a A významnými antioxidanty, jež chrání organismus před poškozením volnými radikály, které vznikají zvláště při záťažových reakcích. Výsledky preferencí chutí školních dětí potvrdily, že 80 % dětí konzumuje jen ojediněle nebo zcela odmítá rybí maso a luštěniny. Celozrnné pečivo rovněž nepatří k nejoblíbenějším potravinám. Z praktického hlediska se tak děti s nadváhou ve zvýšené míře ochuzují o příjem nenasycených mastných kyselin omega-3, vitamínů A a D a dal-

Tab. 3. Vhodná výživová opatření pro prevenci malnutrice u dětí s nadváhou podle věku

	kojenec	batole	předškolák	mladší školák	starší školák	adolescent
Fe (červené maso, játra)	u kojení nad 6. měsíc					
ks. listová (zelené, vnitřnosti)	u kojení					
vit. D (od do rovnodennosti)	celoročně	celoročně				
vit. E (ryby, vnitřnosti)						
Fluor (fluoridizovaná zubní pasta)						
PUFA (řepkový olej, mořské ryby)						
omezování jednoduchých cukrů					nápoje	nápoje
omezování bílkovin	tvoroh					
omezování NaCl	sýr	průmyslová strava				
probiotika (zakysané mléko, konzervace kvašením)						

Suplementace nebo omezení: bílá: není nutné, žlutá: zvažovat, oranžová: vhodné, červená: žádoucí

ších nutričních látek z rybího masa, zdroje rostlinných bílkovin, vitamínů skupiny B, minerálních látek a vlákniny z luštěnin a z celozrnného pečiva.



Nedostatečný příjem vlákniny a probiotik

Dostatečný příjem vlákniny je jednou ze základních podmínek prospěšné střevní mikroflóry, která má metabolickou výkonnost rovnocennou jáaternímu metabolismu. Podílí se na metabolismu živin, ovlivňuje inzulínovou rezistenci, glukozový a lipidový metabolismus, ukládání tuků a následně tělesnou hmotnost. Změnu střevní mikroflóry dokládá trávicí diskomfort ve skupině českých adolescentů s nadváhou, v které je 3x častější než u adolescentů s normální hmotností. Zařazení probiotických mléčných výrobků má vedle úpravy trávení potenciál ovlivnit komplexní metabolické změny, které civilizační nadváhu doprovázejí. Mléko a zakysané mléčné výrobky podporují růst prospěšné gramnegativní mikroflóry a potlačuje růst pro trávicí trakt nevhodné grampozitivní mikroflóry. Zařazení zeleniny spolu se zakysanými mléčnými výrobky do stravy obézních dětí má potenciál ovlivnit rozvoj kardiometabolických změn v následujících letech. Konzumace mléčných výrobků ani ve vyšším věku nevede ke zvyšování tukových zásob. Díky vysokému obsahu kalcia

v mléčných výrobcích se jejich energetická hodnota jednak přednostně uplatňuje v metabolických procesech a jednak snižuje absorpci tuku tvorbou nevstřebatelných solí kalcia.

Závěr

Nutriční zvyklosti dětí a zejména těch s nadváhou se promítají do metabolických procesů organismu zpracování, přeměny a ukládání živin a enzymatické a hormonální odpovědi. Menší obliba určitých potravin, není-li jinak kompenzována, může vést k nedostatečnému příjmu určitých složek živin. České děti obecně odmítají celou řadu zdravotně prospěšných potravin, které ve spojení s nadměrným příjmem nutričně nevyvážené i nutričně chudé stravy při nadváze mohou vést k rozvoji nutričně specifické malnutrice. Podle selektivní preference konkrétních potravin je vhodné u dětí s nadváhou zvážit potřeby substituce některých mikroživin (vitaminy, minerální látky) formou obohacených potravin nebo pomocí léčebných přípravků (tabulka 3).

LITERATURA

1. DACH. Referenční hodnoty pro příjem živin. Praha. Výživa-servis s. r. o., 2011.
2. Frühauf P, Szitányi P. Výživa v pediatrii Praha: IPVZ 2013.
3. Nevorál J. Praktická pediatrická gastroenterologie, hepatologie a výživa. Praha: Medical Service 2013.
4. Marinov Z, Pastucha D. Praktická dětská obezitologie. Praha: Grada Publishing 2012.
5. Marinov Z. Nadváha a běžná obezita v dětském věku – zdravotní výzva 21. století. Lékařské listy 2014; 9: 21–24.
6. Marinov Z, Pastucha D. Komplexní metabolické změny u obézních dětí. Pediatr. praxi 2012; 13(1): 12–15.
7. Marinov Z, Čepová J. Metabolické parametry pacientů dětské obezitologické ambulance. ČS. Pediatrie. 2010; 2: 72–78.
8. Strítecká H. Kde jsou největší rozdíly ve stravovacích návycích u dětí s normální a pro-

blémovou hmotností. Zborník vedeckých prací – Výživa v prevencii ochorení, Bratislava: Slovenská zdravotnícka univerzita. 2012; 1: 55–61.

9. Strítecká H, Hlúbik P. Stravovací návyky žáků základních škol – porovnání dětí s normální hmotností a nadváhou/obezitou, Hygiena, 2012; 57(4): 128–134.

10. Tláskal P, Hrstková H, Schwartz J, at al. Výživové zvyklosti českých školních dětí, 1. část: Výběr potravin a vitaminy. Výživa a potraviny 3, 2012.

11. Tláskal P, Kudlová E, Szitányi N, at al. Výsledky multicentrické observační studie, 2013–2014: Nutriční návyky a stav výživy dětí časněho věku v České republice. Kojení, příkrmy a nejčastější potraviny. [online] Praha: Nutricia a.s., 2015 [cit. 2016–25–7]. Dostupné z <http://www.1000dni.cz>.

12. Vignerová J, Riedlová J, Bláha P, at al. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Česká republika. Souhrnné výsledky. 6. PřF UK, SZÚ. Praha 2006: 238.



13. Caterpillar Research [online]. Praha: Medical Access Solutions s.r.o., 2013 [cit. 2016–25–7]. Dostupné z caterpillar.sdet-miprotiobezite.cz/?page_id=639.
14. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents. [online]. WHO, 2014 [cit. 2016–25–7]. Dostupné z www.euro.who.int/ENHIS
15. Vyhláška o požadavcích na potraviny, pro které je přípustná reklama a které lze nabízet k prodeji a prodávat ve školách a školských zařízeních. Sb. 282/2016: 4354–4358.
16. Reports of the Scientific Committee for Food 31 European Food Safety Authority (EFSA), Brussels 1993.
17. Scientific Opinion on establishing Food-Based Dietary Guidelines Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy 2010.
18. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(6): 662–669.
19. Agostoni C, Scaglioni S, Ghisleni D, et al. How much protein is safe? *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(Suppl 2): S8–13.
20. Agostoni C, Turck D. Is Cow's Milk Harmful to a Child's Health? *JPGN* 2011; 53: 594–600.
21. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev.* 2010; 11(5): 389–398.
22. Dennison BA, Edmunds LS, Stratton HH, Pruzek RM. Rapid infant weight gain predicts childhood overweight. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(3): 491–499.
23. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(4): 460–469.
24. Frya CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Children and Adolescents: United States, Trends 1963–1965 Through 2009–2010. CDC, NCHS September 2012.
25. Gillman MW, Ludwig DS. How early should obesity prevention start? *N Engl J Med.* 2013; 369(23): 2173–2175.
26. Huneault L, Mathieu MÈ, Tremblay A. Globalization and modernization: an obesogenic combination. *Obes Rev.* 2011; 12(5): e64–72.
27. Lhotská L, Bláha P, Vignerová J, et al. Vth nation-wide anthropological survey 1991 in the Czech Republic comparison with 1981 data. *Cent Eur J Public Health.* 1994; 2(2): 95–99.
28. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 May 28. pii: S0140–6736(14)60460–8.
29. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000; 320(7240): 967–971.
30. Skinner JD, Carruth BR, Wendy B, Ziegler PJ. Children's food preferences: a longitudinal analysis. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102(11): 1638–1647.
31. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(2 Suppl): 626S–642S.
32. Vickers MH. Developmental programming of the metabolic syndrome – critical windows for intervention. *World J Diabetes.* 2011; 2(9): 137–148.
33. Wang YC, Ludwig DS, Sonnevile K, Gortmaker SL. Impact of change in sweetened caloric beverage consumption on energy intake among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(4): 336–343.
34. Welberg JW, Monkelbaan JF, de Vries EG, et al. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. *Ann Nutr Metab.* 1994; 38(4): 185–191.
35. Wen X, Kleinman K, Gillman MW, et al. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12: 38.
36. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5): 907S–912S.



Účinnost nechtíka lékařského (*Calendula officinalis*, L.) v dermatologii

Michaela Tuschlová, Jana Rudá-Kučerová

Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno, Česká republika

Nechtík lékařský (měsíček lékařský, *Calendula officinalis*) patří mezi léčivé rostliny so širokým využitím v medicíně. Hlavné indikácie použitia prípravkov s obsahom nechtíka sú popáleniny, modriny a zápalové ochorenia rôzneho pôvodu. Významná je jeho antiflogistická vlastnosť, ktorá má mimo iné aj ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy. Nemenej dôležitá je aj epitelizačná vlastnosť, ktorá sa využíva pri hojení rán a vredov. Prospešnou sa zdá byť najmä v hojení kožných rán. Hydroglykolový extrakt nechtíka je úspešne využívaný pri liečbe diabetických, venózných a tlakových vredov. Krém obsahujúci nechtík prináša cenné účinky aj na pokožku. Zvyšuje hydratáciu pokožky a oneskoruje proces starnutia.

Kľúčové slová: fytotherapia, *Calendula officinalis*, nechtík lékařský, antiflogistikum, hojení rán, vrede

Effectiveness of marigold (*Calendula officinalis*, L.) in dermatology

Marigold (*Calendula officinalis*) is a medical plant with wide use in medicine. The main indications of preparations containing marigold are burns, bruises and inflammatory skin diseases of various origin. The main attribute of marigold's efficacy is an anti-inflammatory action that possesses among others also a protective effect against development of contact dermatitis. Equally important is its epithelizing feature used for support of wounds and ulcers healing. It seems to be beneficial especially in the healing of skin wounds. Furthermore, a hydroglycol extract of marigold is successfully used in the treatment of diabetic, venous ulcerations and decubiti. Cream containing marigold extract increases skin hydration and retards the aging process due to UV protection.

Key words: phytotherapy, *Calendula officinalis*, marigold, anti-inflammatory, wound healing, ulcers

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Jana Kučerová, PhD., jkucer@med.muni.cz
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita
Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4e): e36–e41
Článek přijat redakcí: 1. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2017



Úvod

Nechtík lekársky (měsíček lékařský, *Calendula officinalis* L., *Asteraceae*) sa pestuje prevažne ako liečivá rastlina na získavanie kvetných úborov so zákrovom (kalichom) – *Calendulae flos cum calyce* alebo na získavanie syto oranžových korunných lupienkov vytrhávaných z kvetných úborov (bez zeleného zákrovu) – *Calendulae flos sine calyce*. Na oficiálne využitie sa nechtík získava pestovaním najmä v Egypte, Sýrii, Nemecku, Českej republike, Poľsku, Rusku a na Balkáne. V Českej republike a na Slovensku patrí k tradične pestovaným druhom liečivých rastlín. Nechtík je jednoročná aromatická rastlina, pokrytá jemnými, žľaznatými chlpkami. Koreň je vretenovitý. Stonka je vzpriamená, rozkonárená, vysoká 0,3–0,5 m. Listy sú striedavé, jednoduché. Kvety sú oranžové alebo oranžovo-červené, usporiadané v jednotlivých stopkatých úboroch na konci stoniek a pri pestovaných druhoch zmnožené, tvoriace tzv. plnokveté formy (1).

Kvety nechtíka sa zberajú od júna do septembra v pravidelných intervaloch. Zberajú sa iba čerstvo rozkvitnuté úbory zvyčajne aj so zelenými zákrovmi. To isté platí v prípade, že je požiadavka na nechtíkový kvet bez zákrovu s tým rozdielom, že po čiastočnom uvädnutí sa odtrhávajú z kvetov jazykovité oranžové lupienky. V Českom liekopise 2009 je uvedená droga *Calendulae flos*. Sú to usušené rozkvitnuté kvety plnokvetných odrôd druhu *Calendulae officinalis* L. a kvety sú oddelené od lôžka (2).

Obsahové látky kvetu nechtíka lekárskeho

Po chemickej stránke kvet nechtíka lekárskeho obsahuje triterpénové saponíny s podielom 2 až 10% derivátov kyseliny oleanovej s kyselinou glukuronovou na C3, tzv. kalendulozidy (3). Pentacyklické mono-, di- a trihydroxytriterpenoidy, ktoré boli izolované vo voľnej a esterovej forme vykazujú predovšetkým protizápalové účinky. Bola preukázaná prítomnosť ôsmich

bioaktívnych monoesterov: faradiol-3-O-palmitát, faradiol-3-O-myristát, faradiol-3-O-laurát, arnidiol-3-O-palmitát, arnidiol-3-O-myristát, arnidiol-3-O-laurát, calenduladiol-3-O-palmitát, calenduladiol-3-O-myristát, calenduladiol-3-O-laurát (4). Najvyšší protizápalový účinok vykazuje faradiolmonoester, ktorý je v droge obsiahnutý v najväčšom množstve. Protizápalová aktivita rôznych extraktov je úmerná obsahu faradiolmonoesteru, ktorý môže slúžiť ako vhodný parameter pre hodnotenie kvality prípravkov s obsahom nechtíka lekárskeho (5). Ďalšími látkami sú karotenoidy (prevažne luteín a zeaxantín), flavonoidy (3-O-glykozidy izoramnetínu a kvercetínu), kumaríny, silice (väčšinou seskviterpény) a polysacharidy rozpustné vo vode (3).

Využitie nechtíka lekárskeho v dermatológii

Indikácie nechtíka lekárskeho v dermatológii sú široké vzhľadom k jeho silným protizápalovým a epitelizačným účinkom (5). Najčastejším indikáciám nechtíka v dermatológii sa podrobnejšie venuje nasledujúci text a uvádza výsledky preklinických a klinických štúdií. Nasledujú aj informácie o nežiadúcich účinkoch a interakciách prípravkov z nechtíka.

Kontaktné dermatitídy

Topické prípravky obsahujúce výťažok z nechtíka majú ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy spôsobenej sodiumlaurylsulfátom. Tento efekt bol posúdený vizuálne a biofyzikálnymi metódami, bola meraná intenzita odozvy na zmiernenie erytému. Krémové prípravky boli testované v 4-dňovom iritačnom teste spolu s negatívnou a pozitívnou kontrolou (hydrokortizon). Protektívny efekt bol pozorovaný pri paralelnom použití prípravkov vo fáze podráždenia/iritácie, ale postiritačná liečba pri aplikovaní po dobu 5 dní jedenkrát denne bola neefektívna (6).



Protizápalové účinky

Protizápalové účinky boli pozorované u faradiol-3-myristátu, faradiol-3-palmitátu a ψ -taraxasterolu. Protizápalová aktivita týchto troch zlúčenín bola testovaná pomocou inhibície edému myšieho ucha spôsobeného krotonovým olejom. Oba estery faradiolu vykazovali takmer rovnakú anti-dematóznú aktivitu a pri ich zmesi sa nevyskytla žiadna významná synergia. Voľný monol, ψ -taraxasterol mal mierne nižší účinok. Faradiol bol aktívnejší ako jeho estery a ako ψ -taraxasterol a vykazoval rovnaký účinok ako ekvivalentná dávka indometacínu, ktorý bol použitý ako referenčná látka (7).

Prevenca a liečba kožných reakcií vyvolaných rádioterapiou

Silný efekt nechtíka na prevenciu kožnej toxicity vyvolanej rádioterapiou v laboratórnych štúdiách sa doposiaľ klinicky nepodarilo preukázať. Síce sa zdá byť bezpečnou lokálnou terapiou pri liečbe a prevencii ožarováním indukovanej kožnej toxicity, ale dôkazy sú slabé. Účinnosť v porovnaní s inými liekmi je stále otázkou vzhľadom na konfliktné dáta v predchádzajúcich štúdiách. Avšak v klinickej štúdii bolo zaznamenané zníženie výskytu akútnej dermatitídy druhého a vyššieho stupňa, ktoré bolo významnejšie pri použití nechtíka v porovnaní s trolamínom. Navyše sa znížila aj bolesť vyvolaná ožiarením. Za istú nevýhodu možno považovať obťažnejšiu aplikáciu masti s nechtíkom v porovnaní s krémom obsahujúcim trolamín (8, 9).

Plienková dermatitída u detí

Plienková dermatitída je bežné zápalové ochorenie u detí spôsobené priamym účinkom nosenia plienok alebo v dôsledku zvýšeného pH pokožky, nedostatku zinku, predĺženého vystavenia vlhkosti a dráždivým látkam, ako je moč a výkaly. Klinická štúdia na 66 deťoch trpiacich plienkovou derma-

titídou hodnotila účinnosť topickej aplikácie aloe vera a nechtíku lekárského. Užívanie prípravkov s výťažkami z týchto rastlín zlepšilo závažnosť plienkovej dermatitídy. Masť s nechtíkom navyše redukovala počet vyrážok a prejavila sa tak ako účinnejšia alternatíva. V priebehu terapie neboli preukázané žiadne nežiadúce účinky (10).

Exfoliatívna cheilitída

Exfoliatívna cheilitída je reaktívny proces, pri ktorom sú horné, dolné alebo obe pery chronicky zapálené, popraskané a suché. Prípadová štúdia pacienta s rekurentnou formou exfoliatívnej cheilitídy uvádza, že nechtíková masť v porovnaní s lokálnymi kortikosteroidmi, ktoré neboli dostatočne efektívne, vykazovala lepšiu účinnosť a docielila úplné zahojenie, bez nežiadúcich účinkov hroziacich pri dlhodobom používaní lokálnych kortikosteroidov (11). Pacientom s diagnózou exfoliatívnej cheilitídy by teda mohla byť nechtíková masť odporúčaná.

Akné

Najdôležitejšou zložkou zodpovednou za protizápalovú aktivitu pri liečbe akné sú flavonoidy. Z literatúry vyplýva, že 0,04 % flavonoidov poskytuje dostatočnú dávku na liečbu akné. Hydrogél pripravený s metylcelulózou, gélotvorným činidlom, môžeme označiť za najvhodnejší kozmetický prípravok pri akné, pretože nie je mastný, naopak má vysušujúci a čistiaci efekt. Obsah etanolu v kvapalnom extrakte nechtíka zvyšuje pozitívny účinok pri aplikácii na zapálenú pokožku. Transparentný gél má svetložltú farbu a špecifickú arómu nechtíka. Percento flavonoidov, ktoré sa nachádzalo v pripravenom extrakte, zistené metódou chromatografie, bolo 1,26 %. Testovaných bolo 24 pacientov so 79% úspešnosťou. Zdá sa,



že používaním tohto gélu je možné dosiahnuť veľmi dobrých výsledkov pri liečbe akné (12, 13).

Hojenie rán

Oneskorené hojenie rán a chronické rany sú dnes vážnymi problémami v medicíne, sú náročnou úlohou pre lekárov a spôsobujú obrovské socioekonomické problémy. Lipofilné a vodné alkoholové prípravky z kvetov nechtíka majú pozitívny vplyv na liečbu menších zápalov kože a malých, zle sa hojajúcich rán. Hoci použitie prípravkov z kvetov nechtíka má dlhotrvajúcu tradíciu, najmä pri vonkajšej liečbe zápalov a zranení, údaje o účinnosti a účinných zlúčeninách sú heterogénne a sú stále predmetom diskusie. Lipofilné (n-hexánové) a hydrofilné (alkoholové) extrakty pripravené z kvetov nechtíka môžu mať vplyv na zápalovú fázu a fázu novotvorby tkaniva a na vznik granulačného tkaniva. *In vitro* bolo preukázané, že lipofilné a hydrofilné extrakty z kvetov nechtíka ovplyvňujú zápalovú fázu aktiváciou transkripčného faktora NF- κ B a zvýšením množstva chemokínu IL-8, ako na úrovni transkripcie, tak aj na úrovni proteínov v ľudských imortalizovaných keratinocytoch. Triterpény v lipofilnom extrakte pravdepodobne zohrávajú malú úlohu, ale karotenoidy alebo ich produkty degradácie môžu byť relevantnejšie, čo je potrebné preukázať v budúcich klinických štúdiách (14).

Syndróm diabetickej nohy

Diabetická noha je bežnou a závažnou komplikáciou diabetu na celom svete s incidenciou až do 25 %. Chronické rany znižujú kvalitu života pacienta a môžu viesť k silnej bolesti, predĺženej hospitalizácii a/alebo amputácii dolných končatín. Klinické štúdie používajúce hydro-

glykolový extrakt nechtíka sú zárukou potvrdenia jeho bezpečnosti a stanovenia jeho klinickej účinnosti a účinnosti pri lokálnej liečbe. Jeho užívanie zlepšuje uzatváranie rán, znižuje ich kolonizáciu, a taktiež sa preukázalo aj významné zníženie množstva exsudátu, fibrínu a nekrotického tkaniva. U 78 % pacientov došlo k úplnému uzatvoreniu rany po 30 týždňoch liečby (15). Extrakt z nechtíka má teda priaznivý účinok na liečbu diabetických bérkových vredov. Pri liečbe neboli preukázané žiadne nežiadúce účinky.

Žilné bérkové vredy

Výťažok z nechtíka je účinný aj v liečbe venózných vredov. Hydroglykolový extrakt z nechtíka obsahuje významné množstvo bioaktívnych zlúčenín vrátane terpenových alkoholov, triterpenoidných monoesterov (napr. faradiol, arnidiol a calenduladiol) a antioxidačné flavonoidy. Užívaním extraktu z nechtíka sa výrazne zvyšuje úspešnosť kompletnej epitelizácie rany a skracuje sa doba hojenia. Zmenšenie veľkosti rany za týždeň je takmer 4-násobne vyššie v porovnaní s vredmi, u ktorých extrakt z nechtíka nebol použitý. Po 30 týždňoch liečby došlo k úplnému uzatvoreniu (epitelizácii) rany u 72 % pacientov užívajúcich extrakt z nechtíka a u 32 % pacientov, bez nechtíka v terapii (16).

Dekubity

Dekubity sa vyskytujú v dôsledku kontinuálneho tlaku na pokožku, mäkké tkanivo, svalstvo a kosť, čo vedie k lokálnej ischemii, po ktorej nasleduje kaskáda procesov, ktoré vedú k nekróze. Lokálna liečba tlakových vredov je založená na použití obväzov, ktoré chránia ranu a poskytujú priaznivé prostredie na liečenie. Bioaktívny hydroglykolový extrakt vy-



kazuje okrem už spomínaného priaznivého efektu pri liečbe venózných bercových vredov a syndrómu diabetickej nohy, taktiež pozitívny účinok na hojenie dekubitov. Bol zaznamenaný lineárny nárast podielu pacientov, ktorí dosiahli úplné zahojenie rany po dvoch až 30 týždňoch liečby. Po 15 týždňoch liečby bolo 63 % vredov úplne vyliečených a s výrazným zlepšením vzhľadu v porovnaní so základnou líniou. Po 30 týždňoch predstavoval podiel úplne vyliečených rán 88 % (17).

Ochrana pred ultrafialovým žiarením

Expozícia ultrafialovému žiareniu vedie okrem spálenia pokožky k produkcii škodlivých chemických entít a reaktívnych foriem kyslíka, čo prispieva aj k starnutiu pokožky. Koža môže byť chránená pred škodlivými účinkami reaktívnych foriem kyslíka použitím krémov s antioxidantmi (18). Takto pôsobiace látkou obsiahnutou v nechtíku je flavonoid apigenín, ktorý je účinný pri prevencii UVA/UVB-indukovanej karcinogenézy kože u SKH-1 kmeňa myši bez srsti (19).

Kontraindikácie a nežiadúce účinky prípravkov s obsahom nechtíka

Kontraindikáciu pre užívanie prípravkov z nechtíka predstavujú citliví jedinci, najmä tí, u ktorých existuje precitlivenosť na iné rastliny z čeľade Asteraceae. Ich použitie môže u takto predisponovaných jedincov vyvolať alergickú až anafylaktickú reakciu. V klinickej štúdii bolo testovaných 443 pacientov s podozrením na reakciu z precitlivenosti oneskoreného typu, ale iba 9 z nich vykazovali senzibilizáciu na nechtík, vyvinula sa dermatitída na rukách, nohách, tvári alebo ramenách, u 2 pacientov sa vyvinula kontaktná dermatitída (20).

Doposiaľ neboli dokumentované žiadne liekové interakcie, avšak je potrebné zvážiť každú súčasnú aplikáciu s inými prípravkami. Vzhľadom na to, že bezpečnosť počas tehotenstva a laktácie nebola stanovená, používanie počas gravidity a laktácie sa neodporúča (3, 21).

Záver

Nechtík lekársky je všestranná liečivá rastlina, ktorá nachádza uplatnenie nielen v ľudovej, ale aj v modernej medicíne. Prípravky s nechtíkom vykazujú priaznivý účinok pri liečbe viacerých ochorení kože, kde sa využíva hlavne jeho epitelizačných a protizápalových vlastností. Medzi jeho hlavné indikácie patria dermatitídy a hojenie rán rôzneho pôvodu. Využívaný je napríklad jeho ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy a na zmiernenie plienkovej dermatitídy u detí. Užívanie prípravkov s extraktom z nechtíka vykazuje veľmi dobré výsledky pri liečbe diabetických, či venózných vredov a dekubitov. Tieto prípravky výrazne skracujú dobu ich hojenia a zvyšujú úspešnosť kompletnej epitelizácie rán. Pozorované boli aj pozitívne účinky na pokožku, zahrňujúce ochranu pred UV žiarením a potenciálne i rádioterapiou. Veľmi dobrých výsledkov sa dosahuje aj pri použití hydrogélu pri liečbe akné. Vzhľadom na minimum nežiadúcich účinkov a interakcií považujeme jeho aplikáciu za bezpečnú s minimálnym rizikom alergickej reakcie.

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální a translační farmakologický výzkum a vývoj“ číslo MUNI/A/1063/2016 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2017.



LITERATÚRA

1. Nechtík lekársky – Měsíček lékařský – pestovanie [WWW Document]. URL <http://www.liecive.herba.sk/index.php/archiv/vsetky-cisla/50-2005/1-2005/261-nechtik-lekarsky-me-sicek-lekarsky-pestovanie> (accessed 10.31.17).
2. Český lékopis 2009: doplněk 2015 (ČL 2009 – Dopln. 2015) = Pharmacopoea Bohemica MMIX – Addendum MMXV (Ph. B. MMIX – Add. MMXV). Praha: Grada Publishing, 2015: 959 s.
3. Pittner H, Länger R. Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s) or combinations thereof in the community list [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018122.pdf (accessed 10.31.17).
4. Neukirch H, D'Ambrosio M, Via JD, et al. Simultaneous quantitative determination of eight triterpenoid monoesters from flowers of 10 varieties of *Calendula officinalis* L. and characterisation of a new triterpenoid monoester. *Phytochem Anal.* 2004; 15: 30–35.
5. Kašparová M. Měsíček lékařský – významné lokální antiflogistikum. *Praktické lékárenství.* 2008; 4: 191–192.
6. Fuchs SM, Schliemann-Willers S, Fischer TW, et al. Protective Effects of Different Marigold (*Calendula officinalis* L.) and Rosemary Cream Preparations against Sodium-Lauryl-Sulfate-Induced Irritant Contact Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005; 18: 195–200.
7. Zitterl-Eglseer K, Sosa S, Jurenitsch J, et al. Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). *J Ethnopharmacol.* 1997; 57: 139–144.
8. Kodiyan J, Amber KT. A Review of the Use of Topical *Calendula* in the Prevention and Treatment of Radiotherapy-Induced Skin Reactions. *Antioxidants* 2015; 4: 293.
9. Pommier P, Gomez F, Sunyach M, et al. Phase III Randomized Trial of *Calendula Officinalis* Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1447–1453.
10. Panahi Y, Sharif MR, Sharif A, et al. A Randomized Comparative Trial on the Therapeutic Efficacy of Topical Aloe vera and *Calendula officinalis* on Diaper Dermatitis in Children. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 810234.
11. Roveroni-Favaretto LHD, Lodi KB, Almeida JD. Topical *Calendula officinalis* L. successfully treated exfoliative cheilitis: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 9077.
12. Mishra P. Treatment of Acne with Herbal Remedies – *Calendula officinalis*: An Overview. *IJPBA.* 2011; 2.
13. Ibrahim Z, Dimitrova Z, Georgiev S, et al. Use of cosmetic products containing extract of marigold (*Calendula officinalis*) in case of acne problem at the educational and beauty center “Top Beauty” - Sofia. *Trakia J Sci.* 2010; 8: 353–357.
14. Nicolaus C, Junghanns S, Hartmann A, et al. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. *J Ethnopharmacol.* 2017; 196: 94–103.
15. Buzzi M, de Freitas F, Winter M. A Prospective, Descriptive Study to Assess the Clinical Benefits of Using *Calendula officinalis* Hydroglycolic Extract for the Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2016; 62: 8–24.
16. Buzzi M, de Freitas F, de Barros Winter M. Therapeutic effectiveness of a *Calendula officinalis* extract in venous leg ulcer healing. *J Wound Care* 2016; 25: 732–739.
17. Buzzi M, Freitas F, Winter M. Pressure ulcer healing with Plenusdermax® *Calendula officinalis* L. extract. *Rev Bras Enferm.* 2016; 69: 250–257.
18. Jadoon S, Karim S, Bin Asad MH, et al. Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 709628.
19. Korać RR, Khambholja KM. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacogn Rev.* 2011; 5: 164–173.
20. Reider N, Komericki P, Hausen BM, et al. The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis.* 2001; 45: 269–272.
21. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines* Third edition. Pharmaceutical Press 2007: 121–124.



Lékárnické dny dospěly do Kristových let

Královské město Znojmo se stalo první víkend října hostitelem 33. Lékárnických dnů. Osobně se o to zasloužil hlavně místní patriot a rodák PharmDr. Antonín Svoboda, člen výboru Sekce lékařství ČFS. Vše bylo vzorně připraveno a lékárníci se mohli začít sjíždět z celé naší země. Nakonec jich bylo 170, množství v posledních letech obvyklé. Krásné městské divadlo vídeňského architekta Alexandra Grafa z roku 1900 bylo opravdu důstojným a krásným prostředím s velmi příjemným personálem. První večer nám povznesl ducha ochotnický soubor Rotunda s vtipnou hrou Opalu má každý rád. V televizním provedení je hra známá s J. Bohdalovou, P. Nárožným a K. Heřmánkem v hlavních rolích. Znojemští se rolí zhostili neméně úspěšně. Po skončení účastníci ochutnali číši vína z místní produkce a uvědomili si, že jsme v kraji tohoto zázračného moku.

Programem soboty a neděle se vinul duch léčení nemocí seniorů a péče o ně. Tradiční součástí byl i blok příprava léčiv v lékárnách a naši milí hosté, významní představitelé české farmacie, si na neděli připravili krátká sdělení. První přednášku jsme tentokrát svěřili nejmladšímu přednášejícímu kolegovi Marku Lapkovi, který se zhostil tématu polyfarmakoterapie u seniorů opravdu se ctí. Slavnostní přehledovou přednášku farmakoterapie vnitřních nemocí pronesla prof. MUDr. Hana Matějovská

Kubešová z Brna. Léčba hypertenze, ICHS, arytmií, osteoporózy a dalších nemocí má ve stáří svá specifika. Problematiku křehkého seniora měl krásně zpracovanou Jakub Seget z opavské nemocnice. Zkušenosti s péčí o seniory s demencí popsal ve své přednášce znojemský praktický lékař Daniel Hudeček a plynule na něj navázal olomoucký psychiatr Radim Kubínek, který probral další psychiatrické nemoci časté u seniorů. Krásně do bloku zapadla i přednáška Josefa Malého z hradecké farmaceutické fakulty, který přiblížil několik kazuistik pacientů v seniorském věku s podrobným rozбором jejich medikace a poznámkami k možným pochybením a jejich odstranění. Po polední přestávce zazněla přednáška brněnského chirurga Luboše Kubíčka o léčbě chronických ran u seniorů s možným využitím enzymoterapie. Kolega Standa Havlíček pak přitažlivě popsal svou letošní misi do Jižního Súdánu s Lékaři bez hranic. Kolegyně Sylva Klovřzová, Eva Procházková a Markéta Petrželová připravily v minisympoziu Fagron tři přednášky s tematikou přípravy léčiv. Úkolu se zhostily tradičně s grácií a umem.

Sobotní podvečer jsme strávili netradičně procházkou městem. Stála za to. Sečtělý a vtipný průvodce nás zaujal natolik, že se nám nechtělo končit. Krásných památek je ve Znojmě opravdu mnoho. Ani nás nezaskočila padající tma, na poslední zastávce v mikulášském kos-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Pavel Grodza, panacea@iol.cz

Lékárna Panacea

Jičínská 54, 742 58 Příbor

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4e): e42–e45

tele jsme si na interiér museli posvítit mobilními telefony. Za pár minut nás pak již čekal společenský večer v Louckém klášteře. Jeho součástí byl košt dobrého vína firmy Znovín se someliérskou přednáškou za doprovodu cimbálové muziky. Taxíky do hotelů odvážely spokojené lékárníky, někteří by možná poseděli déle, ale v neděli nás čekaly další zajímavé přednášky. Hned ráno jsme se vrátili k seniorské problematice. Ivana Plechatá, ředitelka Ústavu lékového průvodce, nás seznámila se zajímavým projektem kontroly farmakoterapie u obyvatelů domovů pro seniory. Naše přední odbornice na farmakoterapii ve stáří, kolegyně

Obr. 1. PharmDr. Ivana Sokolová, PharmDr. Pavel Grodza



Daniela Fialová, přednesla sdělení o některých nevhodných léčivech podávaných geriatrickým pacientům i o mezinárodních i národních projektech, kterých se sama účastní a chtěla by do nich zapojit i další farmaceuty, hlavně ty, kteří pečují o ambulantní pacienty. Úskalí, význam a každodenní práci domácího hospice přiblížila Hana Miličková, anestezioložka ze Znojma.

Po přestávce přišel závěrečný blok přednášek Lékárenství ve světle dnešní doby. Děkan hradecké fakulty Tomáš Šimůnek seznámil účastníky s dostavbou univerzitního kampusu i s mnoha vědeckými úspěchy mladých

Obr. 2. PharmDr. Pavel Grodza





Obr. 3. Prof. MUDr. Hana Matějovská-Kubešová, Ph.D.



Obr. 4. Paní profesorka diskutuje s posluchači



Obr. 5. Krásný interiér Městského divadla ve Znojmě od architekta Alexandra Grafa



Obr. 6. PharmDr. Alena Tomášková, vedoucí odboru farmacie MZd ČR





pracovníků fakulty. Brněnský děkan Tomáš Parák se s úspěchem pokusil o totéž. Kolegyně Alena Tomášková z Ministerstva zdravotnictví seznámila přítomné s aktivitami úřadu v oblasti farmacie a lékárenství. O aplikaci nové legislativy do popromočního vzdělávání hovořil kolega Pavel Škvor z IPVZ. Prezident ČLnK Lubomír Chudoba přednášel o aktivitách představenstva komory v kontextu se stále novými povinnostmi zatěžujícími praktikující lékárníky. Navázal na něj v poslední přednášce ředitel SÚKLu Zdeněk Blahuta, který aktualizoval stav příprav uvedení e-receptu do praxe od 1. ledna 2018.

Celkem na našem odborném fóru zaznělo dvacet přednášek. Pestrost témat a jejich kvalitní přednes a zpracování přinesl, myslím, kolegům spoustu nových informací a inspirací do další práce v nelehké době roz-

tříštěného českého lékárenství. Bohužel jednoduchý recept na léčbu současných problémů a nemocí českého lékárenství neexistuje. Hledání léčebných metod je však naším společným cílem.

Poděkování patří všem účastníkům za trpělivost a bezvadné chování po celou dobu konání lékárnických dnů. Naší snahou vždy bylo a je, aby atmosféra byla přátelská a kolegiální, snad se nám to opět podařilo. Díky za to patří mému dělnému týmu – Tondovi Svobodovi, Jirkovi a Janě Kotlářovým, Ivaně Sokolové a Radku Oswaldovi.

Za rok v Písku ve dnech 5.–7. října se budeme znovu těšit na setkání s vámi.

Za organizátory Pavel Grodza



Analýza látek v historických pozůstatcích léčiv z muzejních sbírek

Karel Nesměrák

Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova

Studium chemického složení předmětů zachovaných v muzejních sbírkách metodami analytické chemie může poskytnout zajímavé poznatky umožňující lepší pochopení účelu těchto artefaktů. Rozšiřují se tak informace o technickém umu a vědomostech našich předků. V příspěvku je podán výběr z prací věnujících se analýze historických pozůstatků léčiv, datovaných od nejstarších dob do 20. století. Jsou ukázány čtyři hlavní motivy vedoucí k takovým analýzám a jejich využití pro historii farmacie.

Klíčová slova: analytická chemie, degradace, farmaceutická historie, léčivé přípravky.

Analysis of substances in historical pharmaceutical relics from museum collections

Research on the chemical composition of objects preserved in museum collections using methods of analytical chemistry could provide an interesting picture to better understanding the purpose of those relics. Thus, information on the technical skills and knowledge of our ancestors is expanding. The paper presents a selection of works devoted to the analysis of historical pharmaceutical relics, dated from the earliest times to the 20th century. Four main themes leading to such analyses and their application in the history of pharmacy are shown.

Key words: analytical chemistry, degradation, history of pharmacy, medical formulations.

Historii farmacie lze poznávat nejen z dochovaných památek písemných (lékopisy, receptáře) či výrobních a uskladňovacích pomůcek (přístro-

je, stojatky, mobiliář lékáren), ale i z vlastního předmětu zájmu farmacie – zachovaných léčiv a léčivých přípravků. Analýza takových historických

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D., nesmerak@natur.cuni.cz
Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova
Hlavova 8, 128 43 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2017; 13(4e): e46–e52
Článek přijat redakcí: 18. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 18. 10. 2017



pozůstatků farmak je zajímavou aplikační oblastí analytické chemie, respektive její subdisciplíny archeologické chemie (1). V tomto sdělení bych rád seznámil s některými výsledky dosaženými na tomto poli jak v zahraničí, tak v naší laboratoři na Katedře analytické chemie Přírodovědecké fakulty (PřF) UK. Kompletní přehled dosud publikovaných výsledků nalezne čtenář v našem přehledovém článku (2).

Analýza motivovaná zvědavostí

Počátky chemické (a později instrumentální) analýzy historických objektů spadají už do konce 18. století, nicméně správných výsledků bylo možné dosáhnout až po dostatečném rozvoji analytické chemie během století následujícího. První analýzou historického pozůstatku léčiva je patrně analýza třiceti dvou vzorků staroegyptských kosmetických přípravků na oči, vedená dobovou fascinací starým Egyptem, kterou provedl Xaver Fischer roku 1892 (3). Pozdější navazující práce ukázaly, že tyto přípravky, používané už z dob protodynastického Egypta (asi 3 200 př. Kr.), mohly mít – bezděčně, protože o mechanismu jejich účinku neměli tehdejší lidé ani potuchy – léčivé účinky. Přípravky, označované arabským názvem *kohl* (كحل), připravované mísením práškových černých minerálů s tukem, byly nanášeny na obočí a řasy nebo jimi byla vytvářena silná linka kolem očí (tzv. Horovo oko). Analýzou bylo zjištěno, že jako minerály byly nejčastěji používány galenit (PbS), stibnit (Sb_2S_3), pyroluzit (MnO_2) a další. Stopová množství kovových iontů, obsažených v kohlu, mohla vést k ochraně před očními bakteriálními infekcemi, které jsou na Blízkém východě dodnes časté (4). Dalším příkladem náhodného odhalení farmaceutické praxe starých civilizací mohou být výsledky analýzy červeně zbarvených lidských kostí, objevených při archeologických vykopávkách v Kumránu (5). V ostatcích,

datovaných do 2. stol. př. Kr., byl nalezen alizarin, pocházející z častého požívání mořeny barvířské (*Rubia tinctorum*), jako léčiva proti úkladům ďábla (tento zvyk byl popsán v dotčené oblasti ještě ve 20. století). Je tedy patrné, že i „pouhé“ uspokojení zvědavosti o složení historického artefaktu může přinést nové informace k historii léčiv.

Podklady pro historiografii

Nejednoznačně použité názvosloví látek či nejasné vyjadřování mohou značně znesnadnit správné pochopení dobové farmaceutické literatury. Historicky správná interpretace těchto textů však může být podpořena analýzou zachovaných přípravků, případně i jejich rekonstrukcí na základě historického předpisu a následnou analýzou produktu (což je jeden z trendů v historii chemie (6, 7)). Proto Friedrich Dobler v 50. letech 20. století připravil a následně analyzoval řadu iatrochemických přípravků podle Paracelsových předpisů, a zjistil, že mnohé z nich jsou opravdu terapeuticky účinné (8). Dále prokázal, že vínan antimonylo-draselný (*Tartarus emeticus*) byl připraven již Paracelsem, a nikoliv jak se běžně uvádí, až ve druhé polovině 17. století (9). Iatrochemickými přípravky se zabývala i skupina německého historika farmacie Wolfganga Schneidera. Simultánní analýza historických pozůstatků léčiv a nově zhotovených přípravků podle původních receptur (při striktním zachování experimentálních podmínek, například používáním měděných kotlíků namísto skleněných baněk) poskytla řadu informací k lepšímu pochopení vývoje iatrochemie v dějinách. Schneider pak výsledky shrnul v monografii (10). Obdobný přístup zvolili Saliu a kol. (11), kteří pomocí kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí analyzovali zbytky polotuhých lékových forem (*Unguentum althaeae*, *Oxymel simplex*, *Ung. pro igne*, *Ung. colophoniae*, *Ung. populeon*, *Ung. rosa-*



tum) z 18. století, zachovaných v Aboca Museum (Itálie) a lékárně kláštera Real Cartuja de Valldemossa (Španělsko). Porovnáním s nově zhotovenými přípravky podle dobových receptur potvrdili složení vzorků a použití olivového oleje a vepřového sádla v masťových základech.

Motivem pro analýzu historických léčiv může být i hlubší a pravdivější vhled do dobové praxe. Na rozdíl od lékopisů a receptářů, které neměly v minulosti tak normativní charakter jako dnes, může analýza historického léčiva ukázat reálné složení přípravků, nebo odhalit možné omyly při jejich přípravě či přímo falšování v minulosti. Příkladem mohou být výsledky analýzy léčivých látek ze sbírky dobové *materia medica*, obsahující více než 570 substancí, shromážděné na počátku 18. století Giovannim Franciscem Viagnim, která se prakticky intaktní dochovala v Queens' College v Oxfordu. Pomocí plynové chromatografie ve spojení s hmotnostní detekcí (GC-MS) bylo možné v porovnání se současnými materiály určit správné zařazení vzorků pryskyřic a balzámů (12). Jedním z ceněných léčiv (nejen) barokní *materia medica*, které je dnes zcela obsoletní, byla egyptská mumie (*Mumia vera aegyptica*), považovaná za všemocnou panaceu. Lukrativní zboží bylo ale vzhledem k obtížnosti jeho získávání často předmětem falšování. Scholz-Böttcherová a kol. (13) pomocí GC-MS prokázali autentičnost zbytku mumie uchovávané v dřevěné stojatce z 18. století v Deutsches Apotheken Museum (Heidelberg). Podle nalezených organických látek (mastné kyseliny a jejich estery, terpeny, triterpenoidy, *n*-alkany, *n*-alkeny) je vzhledem k jejich výskytu v mumiích prozkoumaných v rámci archeologických vykopávek pravděpodobné, že analyzovaný materiál pochází skutečně z Egypta z doby ptolemaiovské (323–30 př. Kr.).

Dalším motivem ve zmíněném směru je zjištění složení léčivého přípravku, pokud není známa původní receptura. To se týká zejména

tzv. patentních léčiv, oblíbených na konci 19. století především v USA, jejichž složení bylo utajováno jako obchodní tajemství. Diefenbach a kol. (14) pomocí rentgenové fluorescenční spektroskopie stanovili prvkové složení 25 vzorků patentních léčiv (ve formě tablet) z konce 19. století. U některých zjistili množství kovů odpovídající dnes oblíbeným potravinovým doplňkům a odhadli, že by mohly být pro zdraví i příznivé. U sedmi vzorků naopak stanovili zdraví nebezpečné vyšší koncentrace arsenu a rtuti.

Podobně užitečnou je analýza objektů nalezených při archeologických vykopávkách. Příkladem může být analýza zbytků léčiv v jedinečně dochované bronzové nádobce, sestávající ze čtyř vzájemně spojených částí, datované do prvního století, provedená Staceyem (15). Pomocí multianalytického přístupu (GC-MS, rentgenová fluorescence, Ramanova spektroskopie) identifikoval jednotlivé ingredience mastí uchovávaných v nádobce, včetně tzv. punského vosku. Podobně se kombinací výsledků analýzy se znalostmi z mineralogie a farmakognosie, podařilo Giachi a kol. (16) identifikovat složky malých čočkovitých tablet zachovaných v cínové pyxidě objevené ve vraku lodi, která se potopila ve 2. století př. Kr. v zálivu Barrati (Itálie). Pomocí skenovací elektronové mikroskopie, infračervené spektrometrie, rentgenové difrakce a GC-MS identifikovali ve vzorku minerály hydrozincit ($\text{Zn}_5(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_6$) a smithsonit (ZnCO_3), dále škrob, živočišný a rostlinný tuk a borovicovou pryskyřici, podle nichž se jednalo o oftalmologický přípravek, určený k aplikaci pod oční víčko. Svoji interpretaci podporují autoři i filologickým postřehem: dodnes používané latinské pojmenování *collyrium* je odvozeno z řeckého slova κολλύρα, původně znamenajícího „malý okrouhlý bochníček“.

Bezpečnost muzejních sbírek

V souvislosti s uchováváním historických pozůstatků léčiv se rovněž ukázalo, že analýza jejich složení může napomoci jak bezpečnosti muzejních sbírek, tak přispět k lepšímu a delšímu uchování příslušného artefaktu. Řada historických vzorků léčiv patří mezi vysoce toxické, radioaktivní, výbušné, nebo i jinak nebezpečné látky. Problematice se detailně věnoval Kondratas (17), a navrhl postup pro identifikaci a následné rozhodnutí v kterých případech je třeba porušit zásadu historičnosti a příslušnou substanci raději předat k likvidaci a případně ji v nádobě nahradit vzhledově podobnou látkou.

Dlouhodobá stabilita chemických látek

Motivem pro analýzu historických pozůstatků léčiv je také možnost studia stability chemických látek v dlouhém časovém úseku a identifikace jejich případných degradačních produktů. Získané informace mohou být užitečné i pro fyzikální chemii nebo pro restaurátorské účely.

Tomuto směru jsme se dosud mimo jiné věnovali v naší laboratoři na Katedře analytické chemie PřF UK. Ve sbírkách naší katedry se totiž dochovaly některé léčivé přípravky shromážděné významným představitelem analytické chemie léčiv prof. Oldřichem Tomíčkem (1891–1953). Další historické pozůstatky léčiv jsme získali ve spolupráci s Českým farmaceutickým muzeem v Kuksu. Nejstarším námi analyzovaným vzorkem byla substance santoninu z roku 1918 (obr. 1), v níž nebyly metodou plynové chromatografie s tandemovou hmotností detekcí (GC-MS/MS) nalezeny žádné rozkladné produkty či nečistoty a byla potvrzena totožnost substance. Titrací bylo nalezeno $104 \pm 4\%$ santoninu, což obě vyhovuje ustanovení dobových lékopisů.

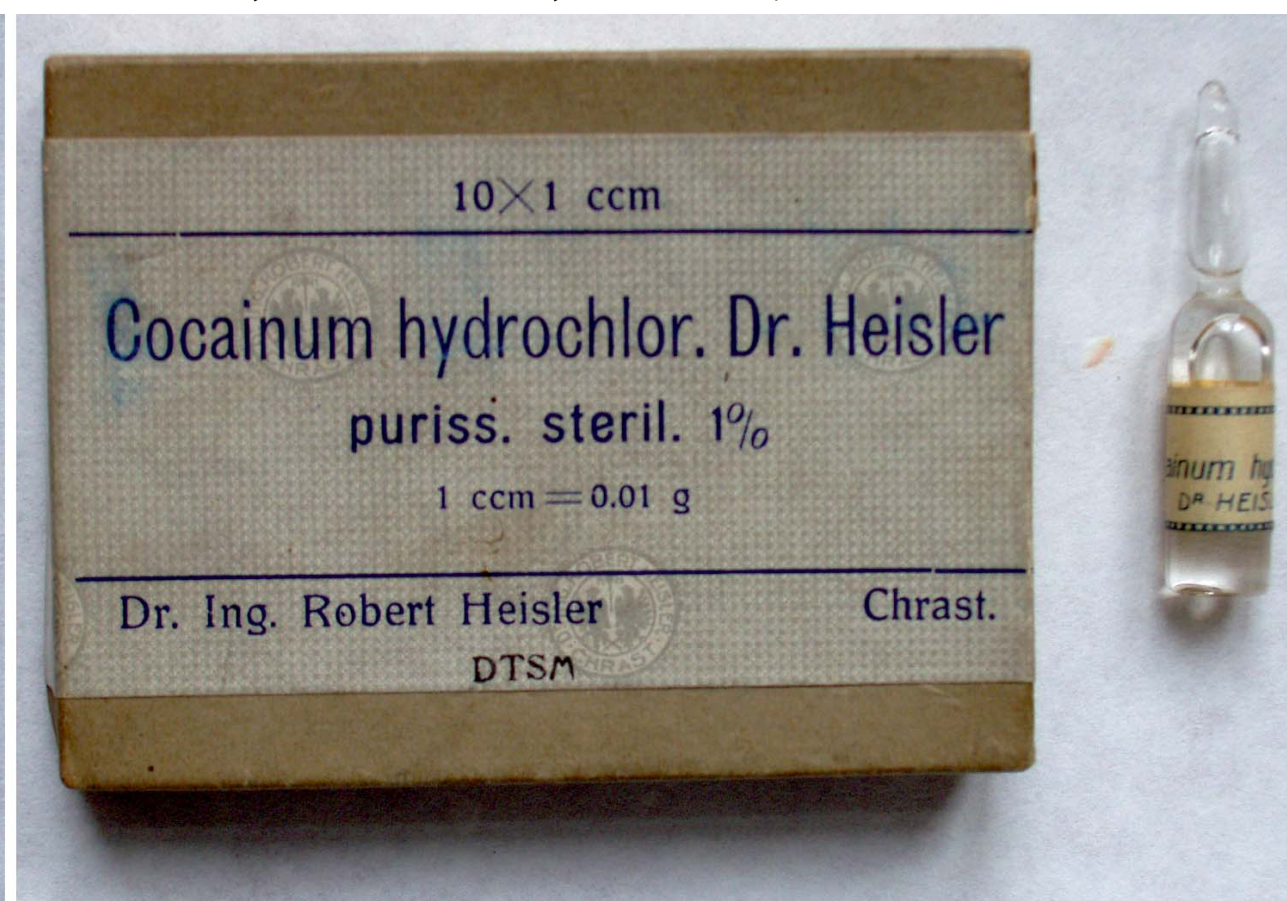
Obr. 1. Obal analyzované substance santoninu z roku 1918



Mnohem zajímavějšími vzorky v tomto směru se však ukázaly ampulky s injekčními roztoky, protože se dá předpokládat, že obsažený roztok byl svědomitě připraven (dodržení předpisu) a byl prakticky hermeticky oddělen od okolního prostoru na celá desetiletí. Tak při analýze injekčního roztoku heroinu z roku 1933 (5 mg/ml, vyroben Istituto Chimico Farmaceutico Militare, Itálie; obr. 2) bylo pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní detekcí (HPLC-MS/MS) po 75 letech od výroby nalezeno 96,1 % morfinu, který vznikl deacetylací heroinu, a 3,9 % kodeinu, pocházejícího pravděpodobně z nečistot přítomných v přípravku od

jeho výroby (18). Dlouhodobou stabilitu morfinu potvrdily i analýzy tablet Diolan (0,01, 0,015 a 0,08 g ethylmorfin hydrochloridu/tbl.) vyrobených mezi lety 1939–1945 Spolkem pro chemickou a hutní výrobu, v nichž nebyly pomocí GC-MS/MS nalezeny žádné rozkladné produkty či nečistoty a byla potvrzena totožnost i obsah substance. To potvrzuje skutečnosti popsané v literatuře, totiž že deacetylace heroinu na morfin probíhá v jeho roztocích velmi rychle s poločasem menším než 14 dní. Naopak u morfinu byla v literatuře prokázána jeho dlouhodobá stabilita, před naším měřením bylo stáří nejstarších studovaných vzorků 37 let.

Obr. 2. Obaly analyzovaných injekčních roztoků heroinu z roku 1933 (vlevo) a kokainu vyrobeného mezi lety 1932–1938 (vpravo)





Pro analýzu dvou injekčních roztoků chininu, starých 77 a 79 let, jsme využili HPLC-MS/MS (19). Deklarovaný obsah chininu se snížil o 8 % u vzorku starého 77 let a o 13 % u vzorku starého 79 let. V obou případech jsme jako degradační produkt identifikovali chinotoxin. Taková degradace dosud nebyla v literatuře popsána.

Dosud nejširší spektrum degradačních produktů jsme našli při analýze 1% injekčního roztoku kokainu vyrobeného mezi lety 1932–1938 firmou Robert Heisler (obr. 2). Pomocí HPLC-MS/MS bylo stanoveno 26,9 % původního kokainu a dále produkty jeho rozpadu: 31,5 % benzoylekgoninu, 17,4 % ekgoninu a 24,2 % methylester ekgoninu (18).

Z výsledků uvedených měření vyplývá, že stabilita relativně složitých organických molekul léčivých látek může být poměrně rozdílná. Závisí samozřejmě na reaktivitě dané molekuly, použité lékové formě, a v neposlední řadě i na podmínkách uložení daného přípravku. V této souvislosti je vhodné zmínit, že na základě studia stability devíti léčivých přípravků ve stáří 28 až 40 let navrhuji Cantrell a kol. (20) uvažovat o možném prodloužení expiračních dob těch léčivých přípravků, jejichž účinné látky

vykazují dlouhodobou stabilitu. To by sice mohlo vést k jistým ekonomickým úsporám, ale na druhé straně by takové dlouhodobé skladování vyžadovalo zajištění stabilních podmínek pro úschovu přípravků a nutnost jejich průběžné kontroly.

Závěr a výhled

Z uvedeného přehledu je patrný přínos analýzy historických pozůstatků léčiv jak pro historii farmacie, tak i pro jiné účely. Zároveň je patrné, že je třeba zachovávat nejen obaly léčiv, ale i jejich obsah (pokud je to z bezpečnostního hlediska možné), aby nedocházelo k ztrátám nenahraditelného materiálu. Naše laboratoř se nyní mimo jiné zaměřuje na analýzy substancí a léčivých přípravků z unikátně dochované barokní kapucínské lékárny z pražských Hradčan, které jsou díky jedinečnému osudu lékárny od roku 1820 nedotčeny lidskou rukou (21).

Na konci si dovoluji vyslovit prosbu k laskavému čtenáři: pokud vlastní zbytné historické pozůstatky léčiv, bude mu naše laboratoř vděčna za jejich darování.

LITERATURA

1. Price TD, Burton JH. An Introduction to Archaeological Chemistry. New York: Springer 2011: 311 p.
2. Nesměrák K, Kudláček K, Babica J. Analytical chemistry studying historical pharmaceuticals and health care formulations. Monatsh. Chem. 2017; 148: 1557–1568.
3. Fischer X. Die chemische Zusammensetzung altägyptischer Augenschminken. Arch. Pharm. 1892; 230: 9–38.
4. Mahmood ZA, Azhar I, Ahmed SW. Kohl use in antiquity, effects on the eye. In: Wexler P. (ed.) History of Toxicology and Environmental Health. Volume II, Toxicology in Antiquity. Amsterdam: Academic Press 2015: 68–78.
5. Steckoll SH, Goffer Z, Haas N, Nathan H. Red stained bones from Qumran. Nature 1971; 231: 469–470.
6. Fors H, Principe LM, Sibum HO. From the library to the laboratory and back again. Experiment as a tool for historians of science. Ambix 2016; 63: 85–97.
7. Chalupa R, Nesměrák K. Johann Wolfgang von Goethe a chemie. Chem. Listy 2017; 111: 673–680.
8. Dobler F. Die Tinctura in der Geschichte der Pharmazie. Pharm. Acta Helv. 1958; 33: 765–796.
9. Dobler F. Die chemische Arzneibereitung bei Theophrastus Paracelsus am Beispiel seiner Antimonpräparate. Pharm. Acta Helv. 1957; 32: 226–252.
10. Schneider W. Geschichte der pharmazeutischen Chemie. Weinheim: Chemie, 1972: 376 s.
11. Saliu F, Modugno F, Orlandi M, Colombini MP. HPLC-APCI-MS analysis of triacylglycerols (TAGs) in historical pharmaceutical ointments from the eighteenth century. Anal. Bioanal. Chem. 2011; 401: 1785–1800.



12. Steigenberger G, Herm C. Natural resins and balsams from an eighteenth-century pharmaceutical collection analysed by gas chromatography/mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011; 401: 1771–1784.
13. Scholz-Böttcher BM, Nissenbaum A, Rullkötter J. An 18th century medication “Mumia vera aegyptica” – Fake or authentic? *Org. Geochem.* 2013; 65: 1–18.
14. Diefenbach A, Garshott D, MacDonald E, Sanday T, Maurice S, Fahey M, Benvenuto MA. Examination of a selection of the patent medicines and nostrums at the Henry Ford Museum via energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry. *ACS Symp. Ser.* 2014; 1159: 87–97.
15. Stacey RJ. The composition of some Roman medicines: evidence for Pliny’s Punic wax? *Anal. Bioanal. Chem.* 2011; 401: 1749–1759.
16. Giachi G, Pallecchi P, Romualdi A, Ribechini E, Lucejko JJ, Colombini MP, Lippi MM. In-

gredients of a 2,000-y-old medicine revealed by chemical, mineralogical, and botanical investigations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 1193–1196.

17. Kondratas R. The preservation and disposition of hazardous substances and controlled drugs in museum collections. *Caduceus* 1991; 7: 55–62.

18. Nesměrák K, Štícha M, Čvančarová M. HPLC/MS analysis of historical pharmaceutical preparations of heroin and cocaine. *Anal. Lett.* 2010; 43: 2572–2581.

19. Kudláček K, Nesměrák K, Štícha M, Kozlík P, Babica J. Historical injection solutions of quinine analyzed by HPLC/MS. *Monatsh. Chem.* 2017; 148: 1613–1618.

20. Cantrell L, Suchard JR, Wu A, Gerona RR. Stability of active ingredients in long-expired prescription medications. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1685–1687.

21. Nesměrák K, Kunešová J. Farmaceutická historie kapucínského kláštera v Praze na Hradčanech. Část I. Klášterní lékárna. *Ces. Slov. Farm.* 2015; 64: 79–94.



Praktické lékárenství

Ročník 13, 2017, číslo 3e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

Poradní sbor:

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

Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



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

IČ: 25553933

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová,
dostalova@solen.cz, tel. 582 330 438

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

Obchodní oddělení: Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: 734 567 855

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2017 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

Bibliographia Medica Čechoslovaca
a v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných
periodik vydávaných v ČR.

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



The screenshot shows the digital interface of the 'Praktické lékárenství' journal. On the left, a 'Thumbnails' sidebar displays a list of document pages, numbered 1 through 4. The main area shows the first page of the journal, which includes a table of contents, a search bar, and various navigation icons at the bottom. Annotations with green lines point to specific features:

- Aktuální strana**: Points to the page number '1' in the top navigation bar.
- Místo pro zobrazení:**
 - obsahu
 - náhledů stránek
 - záložek
 - výsledků vyhledávání
- Vyhledávání v dokumentu**: Points to the search bar in the top right corner.
- Odkaz na časopis**: Points to the 'SOLEN' logo in the top right corner.
- Náhledy stránek**: Points to the thumbnail list in the sidebar.
- Záložky**: Points to the bookmark icon in the bottom toolbar.
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích**: Points to the share icon in the bottom toolbar.
- Nástroj k výběru textu**: Points to the text selection icon in the bottom toolbar.
- Tisk**: Points to the print icon in the bottom toolbar.
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače**: Points to the download icon in the bottom toolbar.
- Nástroj k ovládání zvuku**: Points to the volume icon in the bottom toolbar.
- Nástroje k zvětšení strany**: Points to the zoom in and zoom out icons in the bottom toolbar.
- Navigační prvky pro posun stránek**: Points to the first, previous, next, and last page navigation icons in the bottom toolbar.



www.praktickelekarenstvi.cz