

Praktické lékárenství

2018

1E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 14 | 2018

MEDICAMENTA NOVA

Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Nové perspektivy léčby migrény

Nejčastější lékové alergie u dětí

Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes

INFORMACE

Střípky z XIX. sympozia klinické farmacie René Macha



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

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

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení 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** Vladimír Bláha
Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 16** Rudolf Kotas
Nové perspektivy léčby migrény
- 25** Martin Liška
Nejčastější lékové alergie u dětí
- 33** Lenka Sedláčková
Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes

INFORMACE

- 38** Julie Strážnická, Karel Hloch, Eva Zimčíková
Střípky z XIX. symposia klinické farmacie René Macha



Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie

Vladimír Bláha

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Familiární hypercholesterolémie (FH) je častým vrozeným monogenním metabolickým onemocněním. Onemocnění je spojeno s významnou elevací aterogenního low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) v plazmě. FH vede k předčasnému výskytu ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen. Navzdory dostupným, dobře definovaným diagnostickým kritériím (vysoký LDL-C, rodinná anamnéza výskytu hypercholesterolémie a předčasné ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen, event. přítomnosti šlachových xantomů nebo arcus lipoides corneae před 45. rokem věku) zůstává FH celosvětově pozdě nebo dokonce vůbec nedignostikovaná a neléčená. A i když při použití moderních hypolipidemik či jejich kombinací dokážeme u pacientů s FH v řadě případů snížit LDL-C a zabránit časně manifestaci kardiovaskulární příhody, zůstává dosažení cílových hodnot LDL-C v řadě případů obtížné či dokonce nemožné. Během posledních let bylo pro pacienty s FH vyvinuto několik nových hypolipidemik. Patří mezi ně i monoklonální protilátky proti serinovým proteázám pro proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9), alirokumab a evolokumab. Tyto molekuly v kombinaci s konvenčními hypolipidemiky mají potenciál snížit LDL-C o aditivních 50–60 %. Předkládaný přehled sumari-
zuje současné poznatky o evolokumabu, jeho klinické charakteristice a možnostech využití v léčbě hypercholesterolémie a aterogenního kardiovaskulárního rizika u pacientů s familiární hypercholesterolémií.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolémie, hypolipidemická terapie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, evolokumab.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., blaha@lfhk.cuni.cz
III. interní gerontometabolická klinika, LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 28–34
Článek přijat redakcí: 24. 7. 2017
Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2017



Evolocumab for the treatment of familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most common dominantly inherited monogenic disorder in human beings worldwide. Familial hypercholesterolaemia is caused by mutations in genes encoding key proteins involved in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) metabolism, which leads to reduced cellular uptake of LDL cholesterol, increased plasma LDL cholesterol concentrations, and premature development of cardiovascular disease. Despite the availability of reliable diagnostic criteria (high LDL-C levels, family history or premature CHD and hypercholesterolemia, cerebral/peripheral vascular disease, and the presence of tendon xanthomata or presence of arcus cornealis before age of 45), FH is underdiagnosed and undertreated worldwide. Moreover, while there are effective treatments available to decrease LDL-C and prevent early-onset heart disease in individuals with FH, because of the high baseline levels of LDL-C, the achievement of target LDL-C levels remains a challenge. In recent years, a number of novel therapies to lower LDL-C levels in FH have been developed, including the monoclonal antibodies against serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), alirocumab and evolocumab, which have the potential to reduce LDL-C by an additional 50–60 % when prescribed in combination with standard lipid-lowering drugs. This review summarizes the challenges in clinical management of subjects with FH, with a focus on treatment by evolocumab.

Key words: familial hypercholesterolemia, hypolipidemic treatment, cardiovascular risk, atherosclerosis, evolocumab.

Úvod

Familiární hypercholesterolémie (FH) patří mezi autozomálně kodominantní geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipidů, a je typická významně zvýšenou plazmatickou koncentrací low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) (1, 2). Nejčastěji vzniká v důsledku abnormality genů pro LDL receptor (LDLR) (60–90 %), apoprotein B (2–10 %) a PCSK9 (< 5 %) (1, 3). LDLR je glykoprotein. Je lokalizovaný na povrchu buněk a váže se na částice apolipoproteinu B (apoB) v molekule lipoproteinu LDL během receptorem zprostředkované endocytózy (1). Za běžných okolností jsou LDL částice z plazmy vychytávány buďto prostřednictvím LDLR, nebo nespecifickými mechanismy (4). Specifické vychytávání cestou LDLR je založeno na vazbě apoB na LDLR, následně dochází k internalizaci kom-

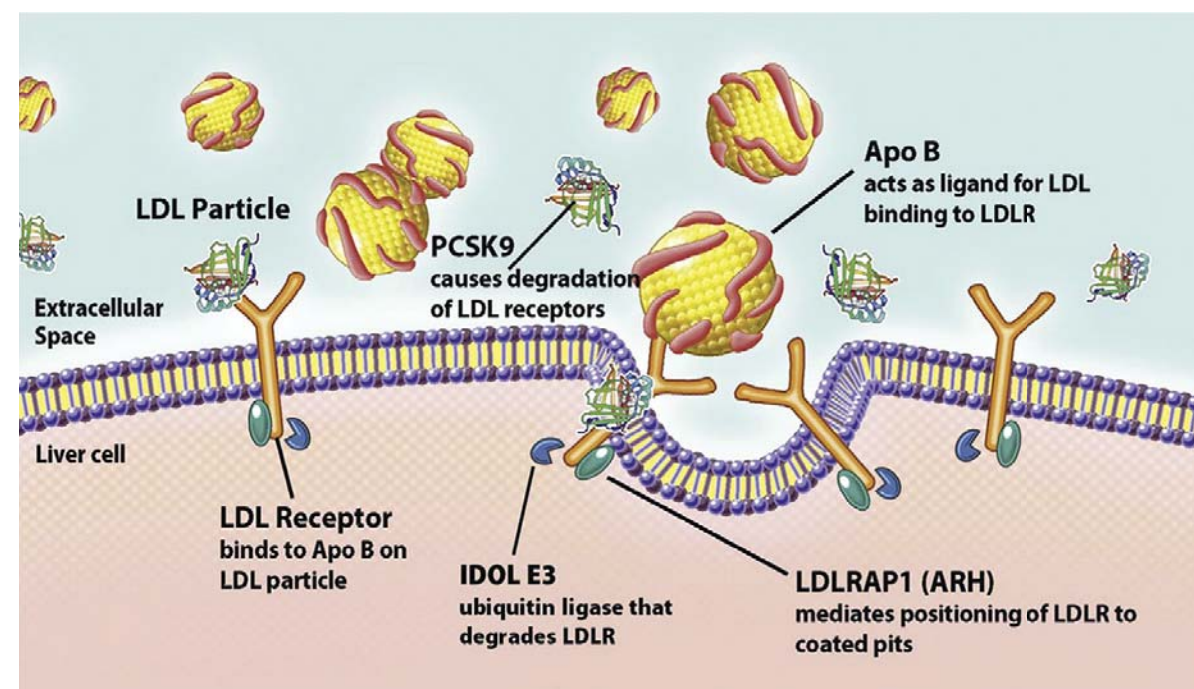
plexu receptor-ligand, transportu LDL ligandu do lysozomu, a následně k recyklaci LDLR na povrch buněk. Dostupnost LDLR modulují dva další proteiny – jednak proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) a E3 ubiquitin lipáza (5, 6). Efektivita endocytózy LDLR zcela závisí na přítomnosti specifického jaterního chaperonu – LDLR adaptor related protein 1 (LDLRAP1), který zodpovídá za internalizaci komplexu LDLR-LDL (obrázek 1) (7). Tvorba bílkovinné molekuly LDLR je kódována specifickým genem, který je umístěn na chromozomu 19p13 a obsahuje 18 exonů (4). Pacienti s FH mají nejčastěji vyjádřenou mutaci v alele pro LDLR, ale může jít také o mutace v dalších dvou genech – pro apoB a PCSK9, které také ovlivňují plazmatickou clearance LDL a vytvářejí stejný fenotyp (6, 8). Non-LDLR mutace jsou méně častou příčinou HeFH a tvoří < 10 %

případů HeFH (1, 9). Bez ohledu na konkrétní typ genetického postižení vede neadekvátní clearance LDL cholesterolu v důsledku zhoršení aktivity LDLR u HeFH (až o 50 %) k hodnotám LDL-C 2–3 vyšším než je průměr v populaci (1, 4) a typická koncentrace LDL-C u neléčených pacientů s HeFH činí 5,2–12,9 mmol/l. U homozygotů FH (HoFH), kteří jsou nositeli mutací na obou alelách, je metabolismus LDLR buď zcela nefunkční, nebo významně narušený (a tvoří 2–30 % reziduální aktivity). V důsledku toho mají HoFH koncentrace LDL-C v plazmě 4–8krát vyšší než je průměr (i více jak 12,9 mmol/l) (1, 4).

Prevalence FH v populaci je přibližně 1 : 250 (11, 12), ale podle údajů ze studie EUROASPIRE IV trpí FH až 8 % u pacientů s předčasným infarktem myokardu (13). Je třeba si uvědomit, že u FH je koncentrace LDL-C v důsledku snížené nebo narušené tvorby LDLR zvýšena trvale, již od narození a celoživotní expozice vysokým koncentracím cholesterolu vede k vysokému aterogennímu riziku, a akceleruje výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (14, 15), které se v případě HeFH projevuje typicky před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen. HoFH jsou postiženi KVO, aortální nebo supraaortální stenózou ve velmi mladém věku a bez terapie zmírají před 20.–30. rokem věku.

FH navíc zůstává často nediagnostikována a tudíž neléčena; odhaduje se, že diagnostikováno je dokonce méně jak 10 % postižených jedinců, a z těch, kteří diagnostikováni jsou, dosáhne cíle LDL-C méně jak 20 % (16). Mimo jiné proto mají pacienti s FH tak vysoké kardiovaskulární riziko. Podle recentních údajů z norského registru mají všichni zemřelí pacienti s FH aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (17). Další studie dokládají, že přes vysokou proléčenost statiny je prevalence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s FH 3–8krát vyšší, než u non-FH populace

Obr. 1. Metabolická dráha pro low density lipoprotein receptor (LDLR). Legenda: ApoB – apolipoprotein B; IDOL – inducible degrader of LDL receptor; LDL – low density lipoprotein; LDLRAP1 – LDL receptor adaptor related protein 1; PCSK9 – serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Upraveno podle (10)



(18, 19). Současná hypolipidemika, zejména statiny nebo jejich kombinace s ezetimibem, mohou snížit LDL-C o 50–60 % a tak významně vylepšit klinickou prognózu pacientů s FH. Je to však dostatečné? Doporučení odborných společností jsou ambiciózní – dosáhnout koncentrace LDL-C pod 2,6 mmol/l, nebo snížit LDL-C alespoň o 50 % (20, 21).

Existuje několik možných příčin, pro které pacienti s FH nedosahují cílových hodnot LDL-C (22, 23), a to neuspokojivá adherence k léčbě, intolerance statinů nebo poddávkování (24–26), avšak nemalou měrou se na tom podílí prostá skutečnost vysoké bazální koncentrace LDL-C, podmíněné genetickým defektem. Tato skupina pacientů s FH vyža-

Tab. 1. Hypolipidemika působící anti-PCSK9 mechanismy. Upraveno podle (37)

Mechanismus působení	Třída	Látka	Firma	Fáze
Vazba PCSK9	Humánní monoklonální protilátka Humánní monoklonální protilátka Humanizovaná monoklonální protilátka Humánní monoklonální protilátka Modifikovaný vazebný protein Inhibitor s malou molekulou	Alirokumab (REGN727/SAR236553) Evolokumab (AMG145) Bococizumab (PF-04950615) LY3015014 Adnectin (BMS962476) SX-PCK9	Regeneron/Sanofi Amgen Pfizer Eli Lilly BMS/Adnexus Serometrix	Povoleno v USA a EU Povoleno v USA a EU vývoj ukončen 2 1 Preklinická
Syntéza PCSK9	RNA interference	ALN-PCSsc.	Alnylam/The Medicines Company	1

duje proto efektivnější léčbu. PCSK9 inhibitory (iPCSK9) takovou volbu reprezentují – vedou ke snížení LDL cholesterolu o dalších přibližně 60 % (27).

PCSK9: patofyziologie a terapeutické využití

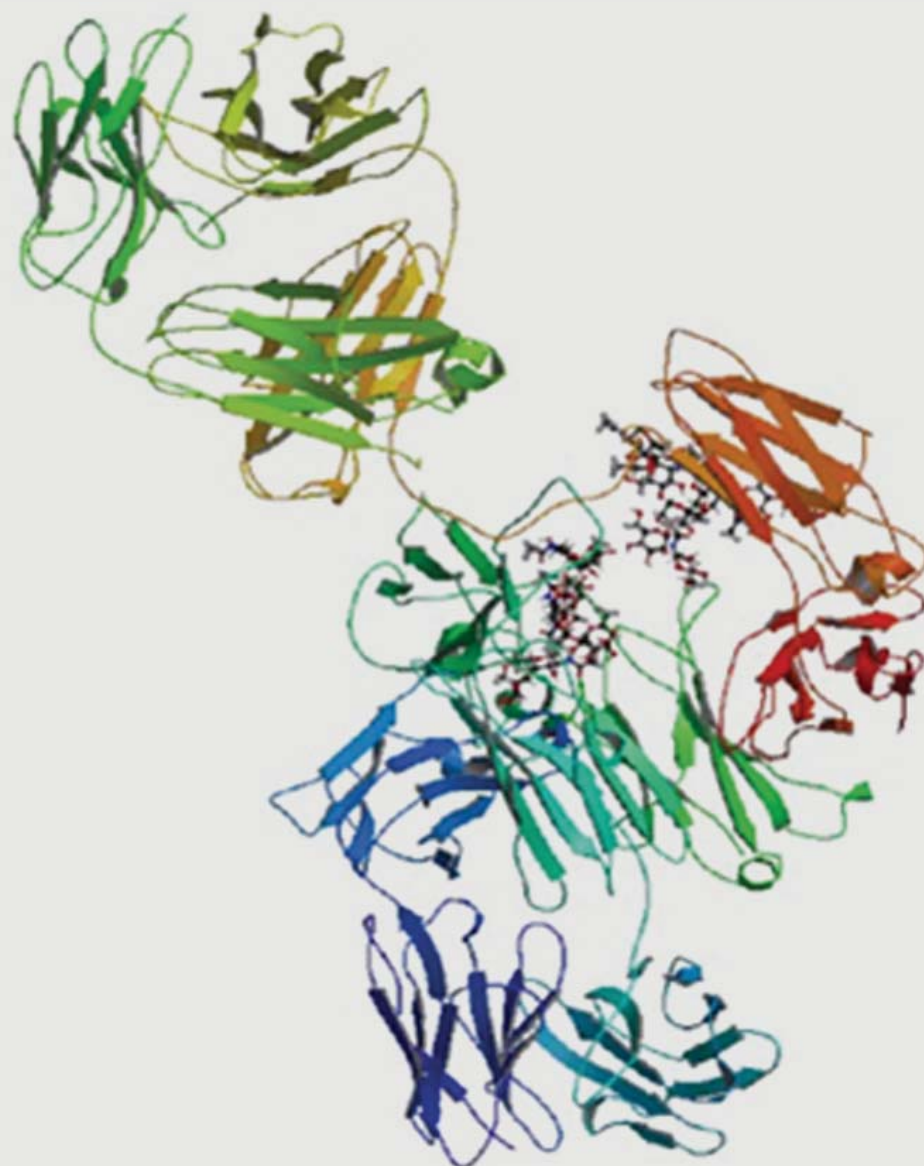
V roce 2003 byl ve dvou francouzských rodinách, u kterých byly hodnoty celkového cholesterolu nad 90. percentilem (28), ale přitom zde nebyl prokázán defekt v genech pro LDLR ani apoB, objeven vztah mezi autozomálně dominantní hypercholesterolémií (ADH) a PCSK9 (8, 29). Následně byly popsány dvě gain-of function mutace na lokusu pro PCSK9, které se vyskytovaly u 12,5 % rodin s ADH (8). Vedle genů kódujících LDL-R a apoB je gen pro PCSK9 třetím genem podmiňujícím vznik ADH (30, 31). Zvýšená tvorba PCSK9 vede ke snížení aktivity LDLR a tak ke zvýšení hladiny LDL-C. Snížená tvorba PCSK9 má opačný důsledek – loss-of function mutace vedou ke snížení koncentrace LDL-C a také ke snížení rizika KVO (30, 31, 32).

Evolokumab v léčbě dyslipidémie u familiární hypercholesterolémie

V posledních letech bylo vyvinuto několik nových hypolipidemických přípravků pro léčbu pacientů s FH, včetně apoB antisense oligonukleotidu – mipomersenu, a inhibitoru microsomal triglyceride transfer proteinu – lomitapide; byly také povoleny k použití regulačními autoritami v USA resp. Evropské unii (33, 34). Nicméně největšího rozmachu dosáhly postupy, založené na inhibici PCSK9 pomocí monoklonálních protilátek. Pro klinické využití jsou schváleny jak v USA, tak v Evropě dvě plně humánní monoklonální protilátky – alirokumab (původně REGN727/SAR236553) firmy Sanofi (Francie) a Regeneron (USA), a evolokumab (původně AMG145) firmy Amgen (USA). Mezi další humanizované monoklonální protilátky patří bococizumab (RN316/PF-04950615) firmy Pfizer – zde byl ovšem pro nedostatečnou účinnost vlivem tvorby protilátek vývoj zastaven, a LY3015014 firmy Eli Lilly (USA) (35, 36) (tabulka 1).

Obr. 2. Evolokumab. Upraveno podle (38)

Firemní název	Repatha
Typ	plně humánní IgG2 monoklonální protilátka
Firma	Amgen
Struktura proteinu	



Indikace	Terapie heterozygotní/homozygotní familiární hypercholesterolémie nebo aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u pacientů na maximálně tolerované léčbě statinem
Farmakologie	Evolokumab se váže na katalytická místa molekuly PCSK9 v blízkosti vazebného místa pro LDL receptor a výsledkem je inhibice vazby mezi PCSK9 a LDL receptorem
Způsob podání	Subkutánní injekce
Chemický vzorec proteinu	C6242H9648N1668O1996S56
Poločas	11–17 dní
Legenda: IgG2 – Immunoglobulin G2, PCSK9 – Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9, LDL – Low-density lipoprotein	

Evolokumab u FH

Evolokumab je plně humánní IgG2 monoklonální protilátka (obrázek 2).

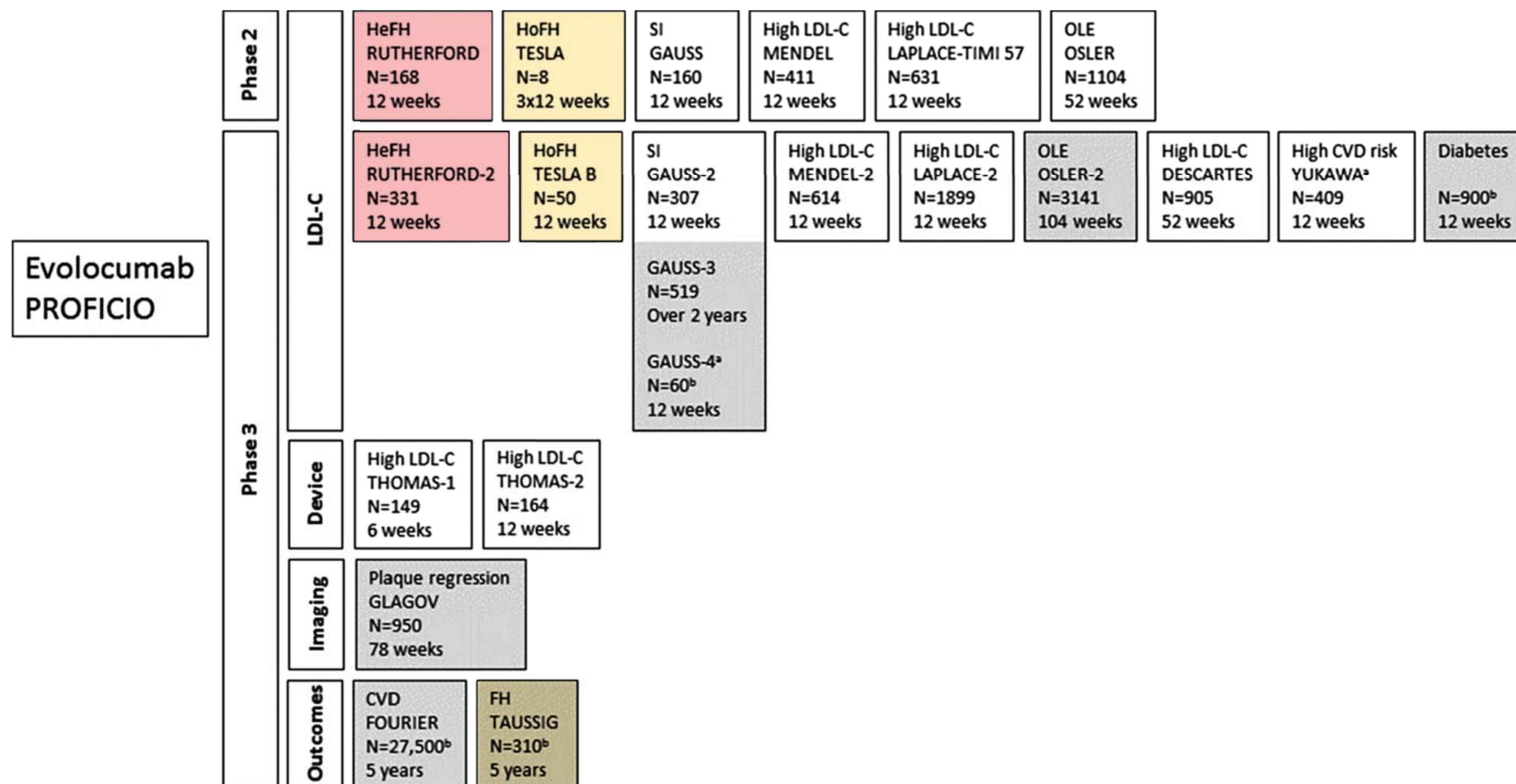
Bezpečnost a účinnost evolokumabu byla hodnocena v řadě studií v rámci programu PROFICIO (The Program to Reduce LDL-C and CV Outcomes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations) (obrázek 3). Program PROFICIO se skládá z celkem 22 studií, ze kterých je 16 ve fázi 3, celkově je zahrnuto přibližně 30 000 pacientů (39).

RUTHERFORD je multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 s různou dávkou evolokumabu u pacientů s HeFH (40). Diagnóza FH byla stanovena pomocí kritérií dle Simona a Brooma, zařazování byli pacienti s LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l, léčení statinem, a buď s ezetimibem, nebo bez něho (n = 168). Evolokumab byl randomizovaně podáván s. c. v dávce 350 mg nebo 420 mg oproti place-



Obr. 3. Evolokumab v rámci programu PROFICIO. Upraveno podle (37).

Červeně jsou označeny studie s HeFH, žlutě studie s HoFH, šedě probíhající nebo plánované studie. Legenda: CVD – cardiovascular disease; FH – familial hypercholesterolemia; HeFH – heterozygous FH; HoFH – homozygous FH; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; OLE – open-label extension; SI – statin intolerance. a – japonská populace, b – předpokládané zařazení. Pozn.: studie FOURIER již byla ukončena



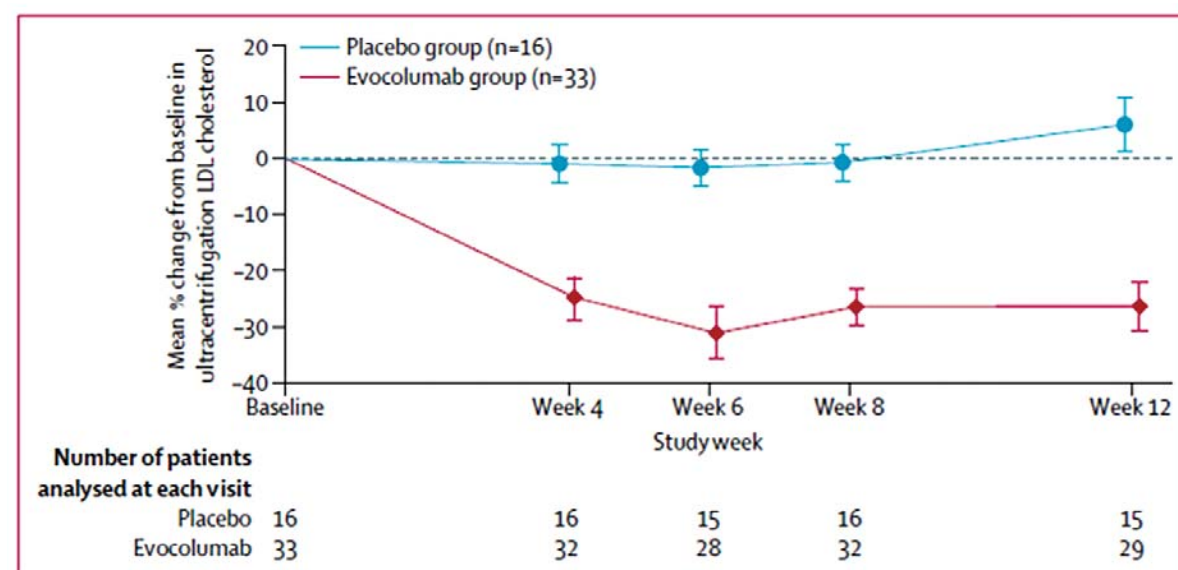
bu, každé 4 týdny. Po 12 týdnech léčby došlo při léčbě evolokumabem v dávkách 350 mg a 420 mg ke snížení LDL-C o 43 % resp. 55 %, ve skupině léčené placebem bylo zaznamenáno zvýšení o 1 % ($p < 0,001$ pro obě dávky evolokumabu). U více jak 95 % pacientů léčených evolokumabem se snížil LDL-C o alespoň 15 %, a u 52 % léčených bylo snížení o 50 % a více. Celkem 4 pacienti, kterým byl podáván evolokumab 350 mg, a 1 pacient s dávkou evolokumabu 420 mg, na léčbu málo reagovali a snížení LDL-C za 12 týdnů léčby bylo < 15 %. Mezi tři nejčastější nežádoucí účinky patří lokální bolest v místě vpichu injekcí (7,3 % resp. 3,6 % při léčbě evolokumabem 350 mg resp. 420 mg), bolest hlavy (5,5 % a 1,8 %) a pocity pálení kůže (1,8 % a 3,6 %). Tři pacienti (po jednom v každé skupině) měli takové nežádoucí účinky, které vedly k přerušení účasti ve studii. U třech pacientů došlo ke zvýšení CK (creatine phosphokinase) > 5 násobek horního limitu a u dvou pacientů se zvýšily transaminázy > 3 násobek horního limitu.

Evolokumab byl dále podáván ve studii fáze 3 RUTHERFORD-2. Bylo zde zařazeno 331 pacientů s HeFH, kteří byli randomizovaně léčeni evolokumabem 140 mg dvakrát měsíčně, 420 mg jedenkrát měsíčně, nebo placebem dvakrát měsíčně či jedenkrát měsíčně (41). Po 12 týdnech došlo při léčbě evolokumabem ke snížení LDL-C o přibližně 60 % ve srovnání s placebem a kontrolami. Evolokumab byl velmi dobře tolerován, výskyt nežádoucích účinků byl nízký a podobný při léčbě evolokumabem a placebem.

Ve studii TESLA, kde byl evolokumab podáván pacientům s HoFH, došlo ke snížení LDL-C proti placebo o 30,9 % ($p < 0,0001$), a nebyl zaznamenán žádný výskyt závažných nežádoucích účinků (42). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii fáze 3, která byla realizována v 17 zemích Severní Ameriky, Evropy, Středního Východu a jižní Afriky. Zařazeno bylo celkem 50 pacientů (star-

ších ≥ 12 let) s homozygotní familiární hypercholesterolémií, na stabilní léčbě hypolipidemiky alespoň 4 týdny. Podstatné je, že nebyli léčeni lipoproteinovou aferézou. Pacienti byli randomizovaně v poměru 2:1 léčeni subkutánními injekcemi evolokumabu v dávce 420 mg nebo placebem jednou za 4 týdny po dobu 12 týdnů. Randomizační stratifikace byla provedena podle hodnot LDL cholesterolu při zařazení (< 11 mmol/l nebo ≥ 11 mmol/l). Ani pacienti, ani lékaři neznali průběžné hodnoty lipidogramu během studie. Z celkem 50 vhodných adeptů do studie postoupilo a dokončilo ji celkem 49 pacientů (16 ve skupině s placebem a 33 ve skupině s evolokumabem). Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu o 30,9 % (95 % CI 43,9–18,0 %; $p < 0,001$) (obrázek 4). Nežádoucí účinky se projevíly u 10 (63 %) ze 16 pacientů ve

Obr. 4. Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem u HoFH signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu. Upraveno podle (42)

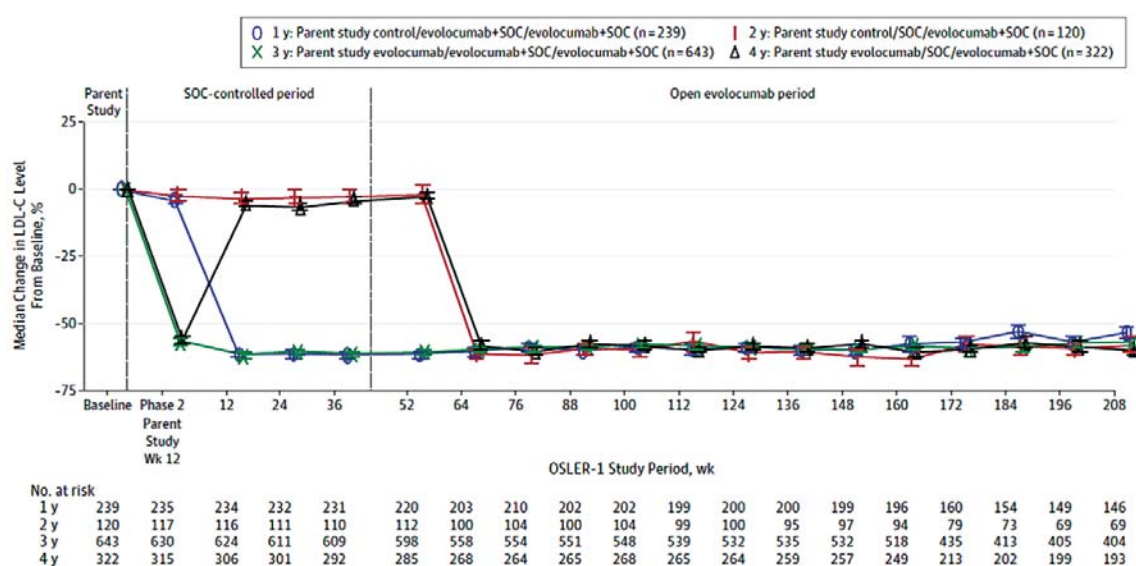


skupině s placebem a u 12 (36 %) ze 33 ve skupině s evolokumabem. Nebyly zaznamenány žádné závažné klinické ani laboratorní nežádoucí účinky, ani nebyly detekovány protilátky proti evolokumabu.

Další údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby evolokumabem u pacientů s familiární hypercholesterolémií byla hodnocena ve studiích OSLER, kam byli také zařazeni pacienti s FH – zejména ze studie RUTHERFORD. Letos byly publikovány také souhrnné výsledky po dalších čtyřech letech léčby evolokumabem v rámci open-label extenze této studie (43). Jedná se o dosud nejdelší hodnocené období při léčbě inhibitory PCSK9 (obrázek 5). Celkem 79 % pacientů nadále pokračovalo v léčbě evolokumabem i po průměrné době 44 měsíců. Věk pacientů byl průměrně 57,1 + 11,6 let, 52,9 % pacientů bylo ženského pohlaví, medián hodnoty LDL-C byl 3,44 mol/l. Po 52 týdnech léčby snížil evolokumab podávaný nad rámec standardní hypolipidemické

léčby LDL-C o 61 % (95 % CI -63 % až -60 %) vs. 2 % (95 % CI -5 % až -0,2 %) při standardní hypolipidemické léčbě ($P < 0,001$). Při hodnocení za 2, 3 a 4 roky follow-up se hodnoty LDL-C snížily v mediánu o 59 % (95 % CI, -60 % až -57 %), 59 % (95 % CI, -61 % až -58 %), a o 57 % (95 % CI, -59 % až -55 %) oproti výchozím hodnotám. U pacientů, kteří užívali po celé sledované období konstantní dávku statinu, činilo za 208 týdnů snížení LDL-C hodnotu 580 %. Nebyly detekovány žádné neutralizující protilátky proti evolokumabu. Roční incidence nových případů diabetu byla po adjustaci 4 % ve skupině léčené standardními hypolipidemiky, ale pouze 2,8 % při léčbě evolokumabem plus standardní hypolipidemická terapie. Výskyt neurokognitivních příhod činil 0 % (standardní hypolipidemická terapie) a 0,4 % (evolokumab plus standardní hypolipidemická terapie). K posouzení potenciálního nežádoucí vlivu evolokumabu na změny neurokognice probíhá nyní studie EBBINGHAUS (ClinicalTrials.gov number NCT02207634).

Obr. 5. Vliv evolokumabu na LDL-cholesterol po 4 letech léčby. Upraveno podle (42)



Evolokumab, familiární hypercholesterolémie a lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza (LA) představuje jeden z možných způsobů léčby pacientů se závažnou hypercholesterolémií – zejména homozygotů familiární hypercholesterolémie nebo těžkých případů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií. Patří mezi extrakorporální eliminační metodiky. Lipoproteinová aferéza v kombinaci s vyššími dávkami statinů a ezetimibem představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby homozygotů a statin-refrakterních heterozygotů familiární hypercholesterolémie. Kombinace LA s novými léčivy typu evolokumabu je slibná, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými aferézami.



Princip léčby pomocí lipoproteinové aferézy spočívá v selektivním odstranění lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B z plazmy, čímž dojde ke snížení LDL cholesterolu o 70 % až 80 %. Snížení je ovšem přechodné, je následováno rychlým procesem reboundu a koncentrace LDL cholesterolu se navrácí na původní hodnoty do dvou týdnů. Proto je pro tyto pacienty nesmírně důležité pokud možno co nejvíce zabránit reboundu LDL-cholesterolu mezi jednotlivými aferézami. Kombinace lipoproteinové aferézy s inhibitory PCSK9 může nejenom dále zlepšit kompenzaci hypercholesterolémie, ale také prodloužit interval mezi aferézami či dokonce odpojení od aferézy. Vliv inhibice PCSK9 je závislý na reziduální aktivitě LDLR, proto inhibitory PCSK9 nelze použít u HoFH pacientů se dvěma geny pro LDLR s nulovou aktivitou.

Stein a spol. (44) podával monoklonální protilátku evolokumab v otevřené multicentrické studii homozygotům FH. Osm pacientů bylo receptor-negativních nebo receptor-defektních, byli léčeni stabilní hypolipidemickou konvenční léčbou a aditivně také 420 mg evolokumabu subkutánně každé 4 týdny po ≥ 12 týdnů, a poté 420 mg každé 2 týdny následujících 12 týdnů. Ti pacienti, kteří byli léčeni LA, v léčbě pokračovali. Při výše uvedené léčbě došlo k poklesu LDL cholesterolu u šesti LDL receptor-defektních pacientů o 19,3 resp. 26,3 % při podávání injekcí evolokumabu po 4 resp. 2 týdnech. Evolokumab neměl žádný prokazatelný účinek u dvou receptor-negativních pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, chřipka, gastroenteritida a nasofaryngitida. U homozygotů FH 5 ze 34 pacientů (15 %) buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (2 pacienti, tj. 6 %, ukončili léčbu LA a 3 pacienti, tj. 9 %, snížili frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. U skupiny pacientů s těžkou FH 5 ze 16 pacientů (31 %)

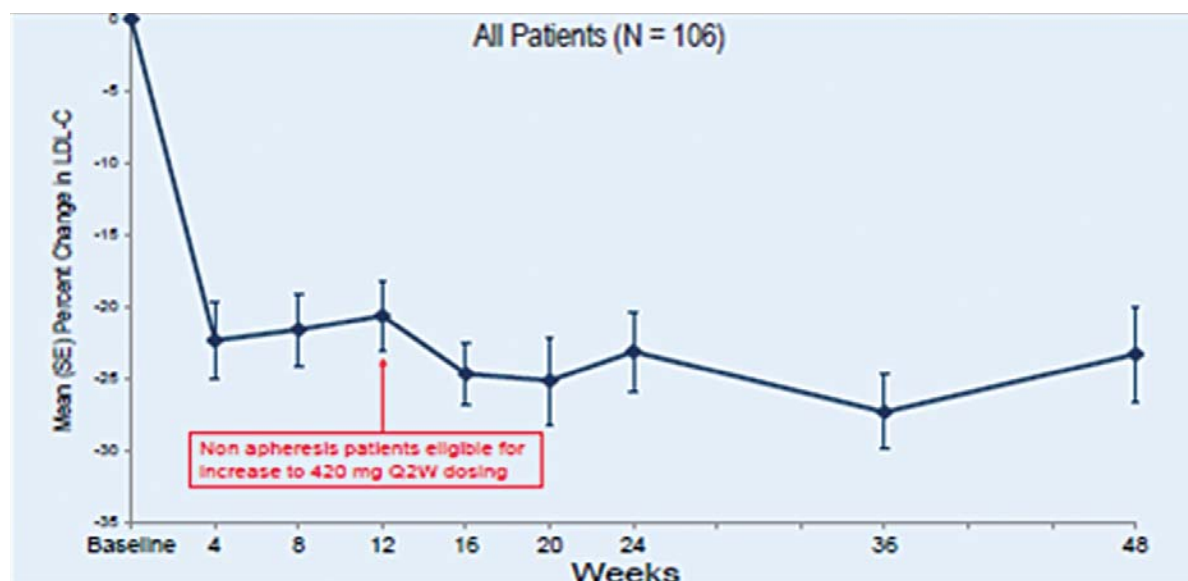
buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (4 pacienti, tj. 25 %, ukončili léčbu LA a 1 pacient tj. 6 % snížil frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. Je třeba v tomto kontextu také poznamenat, že léčba LA také sama o sobě vede ke snížení plazmatických koncentrací PCSK9, i bez léčby inhibitory PCSK9 (45), takže při souběžné léčbě LA a inhibitory PCSK9 dochází k sumaci účinků léčby.

Léčbu evolokumabem u pacientů s familiární (homozygoti i heterozygoti) FH při současné léčbě pomocí LA dále hodnotí probíhající otevřená multicentrická studie TAUSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders) (46–48). Studie se účastní i pacienti s HoFH z našeho pracoviště ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Léčba je podávána pacientům v dávce 420 mg evolokumabu každé dva týdny, injekce jsou aplikovány s.c. po každé aferéze. Výsledky studie budou známy cca roku 2020. Při léčbě evolokumabem bylo zaznamenáno snížení LDL cholesterolu o 23 % resp. o 1,8 mmol/l za 24 a 48 týdnů léčby (obrázky 6, 7).

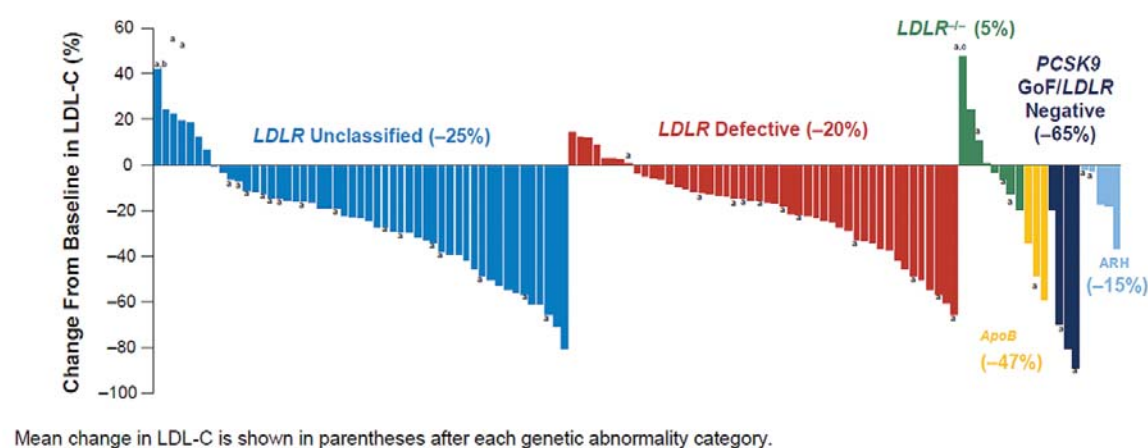
Snížení LDL-C bylo při léčbě evolokumabem variabilní a záviselo na genotypu: 6 % pacientů mělo mutace v genu pro ApoB nebo gain-off mutace v genu pro PCSK9, a došlo u nich ke snížení LDL-C o 53 % resp. 51 %. Celkem 7 % pacientů mělo 2 LDLR negativní mutace, u nich nedošlo k žádnému snížení LDL-C (obrázek 7).

Průběžná data studie TAUSIG byla nově publikována v letošním roce (48). Pacienti jsou nyní léčeni v 35 centrech v 17 zemích. Do průběžné letošní analýzy bylo zařazeno 106 pacientů, ze kterých je 34 léčeno aferézou od počátku studie, 14 pacientů je mladších 18 let. První pacient byl do souboru zařazen v červnu roku 2012, a analýza byla vypočítána k srpnu roku 2015; průměrná doba sledování činila 1,7 roku (SD 0,63).

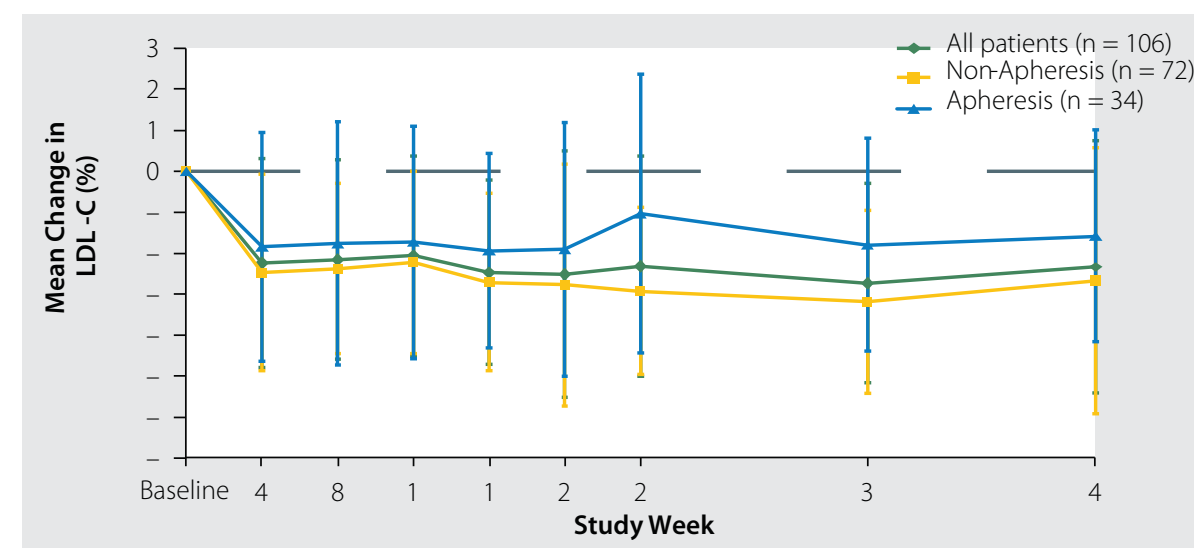
Obr. 6. Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA. Upraveno podle (46)



Obr. 7. Individuální změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA – v závislosti na genotypu. Upraveno podle (48). Legenda: a – Apheresis patient; b – Patient missed apheresis before week 12 blood draw due to snowstorm; c – Week 12 immediately after vacation; dietary indiscretion suspected. ApoB – apolipoprotein B; ARH – autosomal recessive hypercholesterolemia; GoF – gain-of-function; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SD – standard deviation



Obr. 8. Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA po 48 týdnech léčby. Upraveno podle (48)



LDL cholesterol se po 12 týdnech léčby snížil o 20,6 % (SD 24,4; průměrné absolutní snížení 1,50 mmol/l [SD 1,92]); snížení přetrvávalo bez změn i po 48 týdnech léčby (obrázek 8). Celkem u 47 ze 72 pacientů, kteří nejsou léčeni aferézou od počátku studie, bylo nutné zvýšit dávkování 420 mg evolokumabu na jednou za dva týdny. Změna vedla k dalšímu snížení LDL cholesterolu o 8,3 % (SD 13,0; průměrné absolutní snížení 0,77 mmol/l, $p = 0,0001$). V post-hoc analýze bylo průměrné snížení LDL cholesterolu u pacientů léčených aferézou signifikantně vyšší za 12 týdnů ($p = 0,0012$) i 48 týdnů ($p = 0,0032$). Navíc došlo ke snížení lipoproteinu (a) (medián -7,7 % [IQR -21,6 až 6,8]) za 12 týdnů ($p = 0,0015$), s dalším aditivním snížením za 48 týdnů (-11,9 % [-28,0 až 0,0]; $p < 0,0001$). HDL cholesterol se zvýšil v průměru o 7,6 % (SD 18,1) 12. týden ($p < 0,0001$) a o 7,6 % (SD 20,6) 48. týden ($p = 0,0007$). Léčbu evolokumabem pacienti snášeli dobře; 82 (77 %) pacientů mělo nějaké nežádoucí účinky, které ale byly nevýznamné. Nejčastěji šlo o nasopha-



ryngitidu (14 pacientů [13 %]), chřipku (13 [12 %]), bolest hlavy (11 [10 %]) a infekce horních dýchacích cest (11 [10 %]). Závažné nežádoucí účinky se projevily i u 18 (17 %) pacientů, jednalo se o kardiovaskulární příhody (4 pacienti [4 %]). Nedošlo k žádnému úmrtí, i přes to, že se jednalo o populaci s vysokým rizikem, vyskytly se pouze čtyři výše zmíněné kardiovaskulární příhody, jedna (3 %) u pacienta léčeného aferézou, a tři (4 %) u pacientů bez léčby aferézou.

Závěr

Reálná léčebná praxe hypercholesterolémie u pacientů s familiární hypercholesterolémií do nedávné doby významně zaostávala za recentními doporučeními pro léčbu a prevenci kardiovaskulárních aterosklerotických onemocnění. Má to mnoho příčin, mezi které patří zejména nedostatečná efektivita současných hypolipidemik, problematická tolerance či compliance léčených pacientů. Inhibice PCSK9

evolokumabem představuje důležitý pokrok v klinické léčbě hypercholesterolémie, zejména pro ty nejvíce rizikové pacienty – a těmi pacienti s familiární hypercholesterolémií zcela jistě jsou. Dává nové léčebné možnosti také pro ty pacienty, kteří vykazují subterapeutickou odpověď na maximálně tolerovanou dávku statinu, nebo kteří dostupnou hypolipidemickou léčbu netolerují. Rozsáhlé údaje z klinických studií a v posledním období z reálné klinické praxe prokázaly, že monoklonální protilátky proti PCSK9 nabízejí účinnou a bezpečnou variantu v léčbě těch pacientů, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-C a non-HDL-C tak, jak to často řešíme u pacientů s homozygotní nebo heterozygotní familiární hypercholesterolémií.

Poděkování

Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-28882A, 17-29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.

LITERATURA

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment, *J. Clin. Investig.* 2003; 111: 1795–1803.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia, in: C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, NY, 2001, pp. 2863–2913.
3. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 482.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science* 1986; 232: 34–47.
5. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver, *J Biol Chem* 2004; 279: 50630–50638.
6. Sorrentino V, Zelcer N. Post-transcriptional regulation of lipoprotein receptors by the

- E3-ubiquitin ligase inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor, *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 213–219.
7. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–1398.
8. Abifadel M, Variet M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156.
9. Soumar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225.
10. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
11. Wald DS, Bestwick JP, Morfia JK, et al. Childparent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016; 375: 1628–1637.



12. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation* 2016; 133: 1067–1072.
13. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Kardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241: 169–175.
14. Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2016; 38: 1696–1709.
15. Béliard S, Miller A, Carreau V, et al. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 734 French patients. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1129–1136.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490a.
17. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2015; 37: 1398–1405.
18. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation* 2016; 134: 9–19.
19. De Isla LP, Alfonso R, Mata N, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2016; 36: 2004–2010.
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–30581.
22. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–1379.
23. Perez De Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol* 2016; 67: 1278–1285.
24. Masana L, Lennep JRV. Dose wisely! How lipid-lowering undertreatment can lead to overtreatment. *Atherosclerosis* 2016; 255: 126–127.
25. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 200–209.
26. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004–2014. *Atherosclerosis* 2017; 257: 9–15.
27. Gouni-Berthold I, Descamps OS, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1412–1443.
28. Marais AD, Kim JB, Wasserman SM, Lambert G. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 58–66.
29. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 310.
30. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524.
31. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251–258.
32. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
33. Farnier M. Future lipid-altering therapeutic options targeting residual cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 65.
34. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 27–36.
35. Huynh K. Dyslipidaemia: evolocumab lowers LDL cholesterol. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 687.
36. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol* 2014; 10: 183–199.
37. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 7–32.
38. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09303>
39. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
40. Raal FJ, Scott R, Somaratne R, et al. Low density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–2417.



- 41.** Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
- 42.** Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
- 43.** Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumabin Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 598–607.
- 44.** Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–2120.
- 45.** Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113: 1290–1295.
- 46.** Bruckert E, Blaha V, Stein EA, et al. Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016.
- 47.** Stein EA, Sampietro T, Santos R, et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients: Results From the Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). *Atherosclerosis* 2016; (252): e232.
- 48.** Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 280–290.



Nové perspektivy léčby migrény

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Akutní léčba migrenózních atak je dosud omezena na užití jednoduchých analgetik, nesteroidních antiflogistik, ergotaminových preparátů a triptanů. Na základě našich znalostí o patofyziologii migrény, která je zmíněna v tomto článku, byly vyvinuty nové léky pro léčbu akutních záchvatů migrény, které jsou cílené zejména na calcitonin gene-related peptid (CGRP) a serotoninové 5-HT_{1F} receptory. Jsou zmíněny i další terapeutické cíle jako glutamát, kombinace 5-HT_{1B/1D} receptorů a syntázy neuronálního oxidu dusnatého a léky ovlivňující korovou šířící se depresi. V profylaxi migrény nejslibnějším přístupem jsou humanizované monoklonální protilátky proti CGRP nebo CGRP receptoru. V současnosti se vyvíjejí i neinvazivní a invazivní neuromodulační techniky v akutní i profylaktické léčbě.

Klíčová slova: calcitonin gene-related peptid (CGRP), serotoninové 5-HT_{1F} receptory, oxid dusnatý, glutamát, korová šířící se deprese, monoklonální protilátky proti CGRP nebo CGRP receptoru, antikonvulziva.

New perspectives of the treatment of migraine

The acute treatment of migraine attacks is so far limited to the use of simple analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergotamines and triptans. On the basis of our knowledge about pathophysiology of migraine, which is mentioned in this article, new medicaments for the treatment of acute migraine attacks have been developed targeted especially to calcitonin gene-related peptide (CGRP) and serotonin 5-HT_{1F} receptors. Other therapeutic targets are mentioned, such as glutamate, combination of 5-HT_{1B/1D} receptors and neuronal nitric oxide synthesis and medicament influencing cortical spreading depression. In the prophylaxis of migraine, the most promising new approach are humanized antibodies against CGRP or the CGRP receptor. Non – invasive and invasive neuromodulation techniques are being developed at present in the acute and prophylactic treatment.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., kotas@fnplzen.cz

Neurologická klinika, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Převzato z: Neurol. praxi 2017; 18(3): 179–185

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2016



Key words: calcitonin gene-related peptide (CGRP), serotonin 5-HT_{1F} receptors, nitric oxide, glutamate, cortical spreading depression, monoclonal antibodies against CGRP or CGRP receptors, anticonvulsant drugs.

Migréna je časté onemocnění, které představuje významný zdravotní a socioekonomický problém. Intenzivní výzkum v posledních 25 letech přinesl velký pokrok v poznání patofyziologie tohoto onemocnění. Na základě znalostí patofyziologických dějů dochází cíleně k vývoji nových léků, z nichž některé, jako jsou například triptany, jsou již řadu let používány v denní praxi. Další nové preparáty jsou v pokročilé fázi klinického výzkumu a otevírají tak nové perspektivy v léčbě migrény. Zajímavé pole představují i stimulační techniky, které rozšiřují naše možnosti v léčbě farmakorezistentních forem migrény. Abychom lépe pochopili podstatu vývoje nových léčiv, shrneme nejprve stručně patofyziologii migrény.

Patofyziologie migrény

Iniciálním dějem při záchvatu migrény je korová šířící se deprese (cortical spreading depression – CSD). CSD začíná v okcipitální kůře a vyznačuje se koncentrickou vlnou depolarizace neuronů, která pomalu postupuje po mozkové kůře z okcipitálního kortexu směrem dopředu. Je následována přechodným zastavením veškeré spontánní nebo evokované synaptické aktivity neuronů. Zahájení CSD vyžaduje aktivaci N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a v průběhu CSD se masivně uvolňuje glutamát a K⁺. Zvýšená náchylnost mozkové kůry u migreniků ke vzniku CSD se vysvětluje korovou hyperexcitabilitou, jak ukazuje snížená nebo chybějící habituace na opakované stimuly u různých evokovaných potenciálů. Podstatou korové hyperexcitability by mohlo být abnormální uvolňování excitačních neurotransmiterů na synapsích, jako je glutamát.

CSD šířící se po mozkové kůře je schopna depolarizovat (stimulovat) trigeminová nervová vlákna obklopující piální arterie a cestou axo-axonálních reflexů i nervová vlákna obklopující durální arterie, velké mozkové cévy, velké žilní splavy a duru mater patřící k tzv. trigeminovaskulárnímu systému. Nervová vlákna tvoří adventiciální pleteň ve stěně těchto cév a buněčná těla těchto neuronů jsou součástí oftalmické větve trigeminového nervu. Při depolarizaci trigeminovaskulárního systému se z perivaskulárních nervových zakončení uvolňují vazomotorní neurotransmitery, jako je calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P a neurokinin A, které vedou k vazodilataci meningeálních cév a ke sterilnímu perivaskulárnímu zánětu. Depolarizace trigeminovaskulárního systému, vazodilatace a rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu jsou odpovědné za bolest u migrény.

V patofyziologii migrény hrají důležitou roli serotoninové (5-HT) receptory. Důležitou úlohu v bolestivé fázi migrény hrají 5-HT_{2B} receptory. Jsou přítomny v endoteliálních buňkách kraniálních krevních cév. Při aktivaci trigeminovaskulárního systému se uvolňuje serotonin z degranulovaných mastocytů a trombocytů a reaguje s těmito endoteliálními receptory za vzniku oxidu dusnatého (NO), který vede k bolestivé vazodilataci, stimuluje zpětně nociceptivní nervová zakončení, vede k dalšímu uvolnění CGRP a má prozánětlivé působení, čímž vede k plně rozvinuté bolesti hlavy u migrény.

Druhou skupinou jsou 5-HT₁ receptory, které mají naopak rozhodující význam v léčbě akutních záchvatů migrény. 5-HT_{1B} receptory byly prokázány v lidských cerebrálních arteriích a bylo zjištěno, že jsou odpovědné



za vazokonstrikci. Subtyp $5HT_{1D}$ je lokalizován na trigeminových nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému a agonisté tohoto typu receptoru po vazbě na receptor dokáží zabránit uvolnění neuropeptidů CGRP, substance P a neurokininu A, a tak blokují rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu. Jak bude ještě uvedeno, triptany, dosud nejúčinnější léky při zvládnutí akutního záchvatu, jsou $5HT_{1B/1D}$ agonisté.

Bolestivé impulzy po aktivaci trigeminovaskulárního systému a rozvoji sterilního perivaskulárního zánětu pak běží po trigeminové dráze do mozku. Nociceptivní vlákna trigeminovaskulárního systému končí v tzv. trigeminocervikálním komplexu tvořeném trigeminovým nucleus caudalis a zadním rohem horních krčních míšních segmentů C1 a C2. Zde jsou nociceptivní impulzy přepojeny na druhý senzitivní neuron a vedeny přes talamus dále do kůry (Pietrobon et Striessnig, 2003; Kotas, 2011).

Studie s pozitronovou emisní tomografií ukázaly aktivaci určité oblasti v mozковém kmeni během ataky u migrény. Tato oblast není aktivní interiktálně. Odpovídá přibližně nc. raphe dorsalis a locus coeruleus. Bylo navrženo, že v této oblasti vzniká patologická aktivita, která by mohla spouštět bolest hlavy – tzv. kmenový generátor migrény. Není ovšem jasné, jakými anatomickými drahami by docházelo k antidromní aktivaci trigeminovaskulárního systému v důsledku kmenové dysfunkce. Není tedy zatím objasněna úloha této oblasti, zda se uplatňuje v iniciaci, udržování nebo ukončení ataky.

Současný stav farmakoterapie migrény

Léky užívané v současnosti při léčbě akutního záchvatu migrény lze rozdělit na nespecifické a specifické. Nespecifické léky zahrnují jednoduchá analgetika, jako je acetylsalicylová kyselina a paracetamol, a nesteroidní

protizánětlivé léky, např. ibuprofen, diklofenak, naproxen, ketoprofen, indometacin, kyselina tolfenamová (v ČR nedostupná) a nimesulid. Tyto léky jsou účinné většinou u záchvatů menší nebo střední intenzity.

Námelové alkaloidy reprezentované ergotaminem a dihydroergotaminem představují částečně specifická antimigrenika s vysokou afinitou k různým typům receptorů, kromě serotoninových také k dopaminergním a adrenergním. Jejich nevýhodou v našich podmínkách je jejich relativní nedostupnost. Lze se ještě setkat s ergotaminem v dávce 1 nebo 2 mg v kombinaci s diazepamem, fenobarbitalem a kofeinem ve formě magistraliter čípků nebo pilulek. Kromě rizika z jeho nadužívání ve smyslu bolesti hlavy z nadužívání ergotaminu se při chronickém nadužívání nebo po podání velké dávky mohou vyskytnout vážné poruchy cirkulace vyplývající z vazokonstrikce. Dihydroergotamin u nás v současnosti není dostupný.

Mezi specifická antimigrenika řadíme triptany, což jsou agonisté $5-HT_{1B/1D}$ receptorů. Triptany představují dosud nejúčinnější působící léky při potlačování akutního záchvatu migrény a užívají se s úspěchem i u těžkých záchvatů. Jejich základním představitelem je sumatriptan. Po sumatriptanu byly vyvinuty další triptany, jako je eletriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan a frovatriptan (almotriptan a frovatriptan nejsou v současnosti u nás dostupné). Mechanismus účinku triptanů je vícečetný. Vazbou na serotoninové $5-HT_{1B}$ receptory působí vazokonstrikci dilatovaných intrakraniálních arterií. Vazodilatace se považuje za jeden z faktorů vyvolávajících bolest hlavy. Vazbou na $5-HT_{1D}$ receptory blokují uvolňování vasoaktivních neuropeptidů z perivaskulárních nervových zakončení trigeminovaskulárního systému, jako je CGRP, substance P a neurokinin A, a tím zabraňují rozvoji sterilního perivaskulárního zánětu. Konečně působením



přes 5-HT_{1B/1D} receptory snižují aktivitu neuronů v trigeminovém nucleus caudalis.

Ačkoliv jsou triptany vysoce účinné u mnoha jedinců, mají také svá omezení. Jde o tzv. rekurenci neboli návrat příznaků migrény po počátečním dobrém účinku. Dále vzhledem ke svým vazokonstrikčním účinkům jsou triptany kontraindikovány u pacientů se závažnými cévními onemocněními, jako je infarkt myokardu, angina pectoris, tranzitorní ischemické ataky, ischemické ikty a periferní arteriální choroby. Dále jsou triptany kontraindikovány u významných srdečních arytmií, nekontrolované hypertenzi a u těžkého poškození jater. Triptany dále neužíváme k léčbě hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou (dříve bazilárního typu). Jsou rovněž kontraindikovány při současném podávání ergotaminu nebo derivátů ergotaminu včetně methysergidu, u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy (MAO) včetně období 14 dnů po ukončení léčby a při léčbě lithiem. Jako kontraindikace se uvádí rovněž i současná terapie blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) pro možný serotoninový syndrom, i když tato je diskutována. Proto jsou zapotřebí nové léky u pacientů, kterým triptany neúčinkují, dále u pacientů špatně tolerujících triptany nebo u kterých jsou triptany kontraindikovány. Kromě toho i u triptanů si musíme být vědomi rizika vzniku bolestí hlavy z jejich nadužívání (Kotas, 2015; Diener et al., 2015).

Pacienti s častými nebo dlouhotrvajícími atakami vyžadují léčbu profylaktickou. Mezi léky, které máme v současnosti k dispozici, patří beta-blokátory (zejména propranolol, který je u nás dostupný jen v magistraliter přípravcích, jinak v našich podmínkách užíváme spíše metoprolol), antiepileptika (topiramát a valproát nebo valproová kyselina), blokátory kalciových kanálů (v zahraničí flunarizin, u nás lze

užít cinarizin nebo verapamil), antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin) a antagonisté serotoninových receptorů (v zahraničí methysergid). Tyto léky v průměru snižují frekvenci záchvatů o 50 % asi u 40–50 % pacientů. Spolupráce pacientů při jejich užívání však není ideální vzhledem k jejich nežádoucím účinkům. Zvláště se upozorňuje u valproátu nebo valproové kyseliny na možnost vyvolání ovariaální dysfunkce v důsledku vývoje polycystických ovarii s nepravidelností menstruačního cyklu. Z tohoto důvodu se doporučuje vyhnout se valproátu u mladých žen. Je rovněž kontraindikován v těhotenství pro teratogenní účinky (Kotas, 2015; Diener et al., 2015).

V současnosti probíhá vývoj několika nových léků ke zvládnutí akutního záchvatu nebo k profylaxi záchvatů migrény, které budou nyní uvedeny.

Nové léky pro akutní léčbu

Antagonisté CGRP receptorů

Významnou pozornost farmaceutického průmyslu upoutává CGRP a jeho receptor. Jde o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilatuje cerebrální a durální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů, a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrální transmisi bolesti na neuronech druhého řádu v trigeminocervikálním komplexu, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening. CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Sumatriptan, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP. Intravenózní infuze CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy



u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti u migrény.

Zatím proběhl výzkum třech antagonistů CGRP receptorů. Jde olcegepant, telcagepant a rimegepant. Společnou velkou výhodou antagonistů CGRP receptorů je, že nezpůsobují vazokonstrikci intrakraniálních nebo koronárních krevních cév, takže by mohly být bezpečné u pacientů s kontraindikací triptanů.

Byla provedena placebem kontrolovaná dvojitě slepá, randomizovaná studie s olcegepantem u 126 pacientů. Ta prokázala jeho účinnost již po 30 minutách. Signifikantní snížení bolesti za 2 hodiny se vyskytlo u 66 % pacientů ve srovnání s 27 % u placeba. Protože však lék mohl být aplikován pouze intravenózně, byl jeho vývoj ukončen (Olesen et al., 2004).

Telcagepant prošel rozsáhlým vývojem. Studie ukázaly, že je stejně účinný při léčbě akutního záchvatu jako rizatriptan a zolmitriptan. Při podávání jednotlivých dávek byl dobře tolerován (Ho et al., 2008). Ve studii, kde byl podáván denně po dobu 3 měsíců pro prevenci migrény však u 13 pacientů došlo k tří a vícenásobnému vzestupu ALT nebo AST. Přestože studie ukázala signifikantní účinnost na migrénu, vzhledem k vzestupu jaterních testů byl jeho vývoj rovněž ukončen (Ho et al., 2014).

Rimegepant se ukázal být účinný v rozsáhlé randomizované dvojitě slepé, placebem kontrolované studii, kde byl srovnáván se sumatriptanem 100 mg a placebem. Zatím však farmaceutická společnost nezveřejnila další výzkumný záměr s tímto přípravkem (Diener et al., 2015).

Agonista serotoninového 5-HT_{1F} receptoru

Aktivace 5-HT_{1F} receptorů nejspíše inhibuje přenos bolestivých impulzů v trigeminovém nucleus caudalis. Ukázalo se, že aktivace 5-HT_{1F} receptorů

inhibuje expresi c-Fos v trigeminovém jádře (marker, který lze detekovat při působení škodlivé noxy) a neuronální pálení v odpovědi na durální stimulaci (Goadsby, 2009). 5-HT_{1F} receptory nejsou přítomny v cévách a aktivace tohoto subtypu receptorů nemá účinky na cévy.

Slibné jsou výsledky studií s lasmiditanem. Lasmiditan je netriptanový 5-HT_{1F} receptorový agonista, který na rozdíl od triptanů neaktivuje významněji 5-HT_{1B} nebo 5-HT_{1D} receptory. Lék byl studován při akutní léčbě migrenózních záchvatů ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných studiích. Byl signifikantně účinnější než placebo při nižších dávkách (10 mg, 20 mg, 30 mg a 45 mg) i vyšších dávkách (50 mg, 100 mg, 200 mg a 400 mg). Lasmiditan by mohl představovat vhodný lék pro pacienty, kteří mají kardiovaskulární kontraindikace užívání triptanů (Ferrari et al., 2010; Ferrari et al., 2012).

Inhibitor neuronální syntázy oxidu dusnatého

Kromě toho, že oxid dusnatý (NO) se uvolňuje působením CGRP v endotelu kraniálních cév, kde způsobuje vazodilataci a podílí se na sterilním zánětu, hraje rovněž důležitou úlohu při zpracování nociceptivních impulzů v CNS. Uplatňuje se při senzitivaci bolestivých drah a zdá se, že má modulační úlohu ve spinálním trigeminovém jádře při transmissi bolestivých impulzů. Je známým faktem, že donory NO, např. nitroglycerin, indukují migrénu u migreniků (Kotas, 2015). Inhibitory neuronální syntázy NO tak mohou být potenciálně účinné při léčbě migrenózních záchvatů.

Inhibitor neuronální syntázy NO a současně 5-HT_{1B/1D} agonista NXN-188 byl účinný 4–24 hodin po podání u akutních záchvatů migrény. Lék byl dobře tolerován a neměl vedlejší účinky popisované u triptanů (Medve



et Andrews, 2009). Byly zkoušeny i jiné inhibitory syntázy NO, ale pro neúčinnost nebo nepříznivý farmakokinetický profil byl jejich vývoj zastaven.

Léky ovlivňující glutamát

Glutamát má vícečetné působení v patofyziologii migrény. K uvolnění glutamátu s aktivací NMDA receptorů dochází při CSD. Jedním z antagonistů NMDA receptorů je ketamin, který u experimentálních zvířat blokuje CSD. Byl studován efekt intranazálního ketaminu 25 mg u pacientů s těžce probíhající auroou v rámci familiární hemiplegické migrény. U 7 z 13 pacientů ketamin reprodukovatelně snížil tíži a trvání neurologických deficitů. Počátek působení byl za 10–15 minut (Kaube et al., 2000).

Glutamát je dále důležitým excitačním mediátorem trigeminové nociceptivní dráhy. Různé typy glutamátových receptorů jsou široce zastoupeny v trigeminovém systému. Soudí se, že glutamát se uplatňuje při centrální senzitivizaci a může mít vztah k chronifikaci migrény.

Tezampanel je antagonist AMPA a kainátových subtypů ionotropních glutamátových receptorů. Byla zkoumána účinnost tezampanelu při akutní léčbě migrenózních záchvatů v trojitě slepé studii se 45 pacienty. Byla srovnávána účinnost intravenózního tezampanelu v dávce 1–2 mg/kg, 6 mg subkutánního sumatriptanu a placebo. Účinnost byla 69 % u tezampanelu ($p=0,017$), 86 % u sumatriptanu ($p<0,01$) a 25 % u placebo (Sang et al., 2004). Výsledky další klinické studie s tezampanelem nebyly dosud publikovány.

Tonabersat

Tonabersat je benzopyranový derivát, který je u zvířecích modelů schopen inhibovat CSD a cerebrovaskulární reakce na stimulaci trigeminového nervu. Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě slepé, placebem kont-

rolované studie s různým výsledkem při léčbě akutních záchvatů migrény. V jedné studii byl tonabersat v dávce 15 mg a 40 mg lepší než placebo při úlevě bolesti do 2 hodin, druhá studie však bohužel neprokázala rozdíl mezi tonabersatem a placebem (Silberstein et al., 2009).

Nové léky k profylaktické léčbě migrény

Monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP

Na základě znalostí o úloze CGRP v patogenezi migrény čtyři farmaceutické společnosti vyvinuly monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP. Jejich výhodou je vysoká specifita, nízká toxicita a dlouhý poločas působení. Nemetabolizují se v játrech ani neeliminují ledvinami. Nemají farmakologické interakce. Zatím byly ukončeny studie 2. fáze těchto čtyř látek, a protože výsledky těchto studií jsou slibné, jsou některé látky již ve 3. fázi testování.

LY2951742 je monoklonální protilátka proti CGRP, byla testována u epizodické migrény. Podávala se subkutánně jedenkrát za 14 dní 150 mg po dobu 3 měsíců. Porovnával se počet dní s migrenózní bolestí hlavy během měsíce před léčbou (baseline) a v týdnech 9.–12. Pokles dnů s migrenózní bolestí hlavy byl 4,2 dne u LY2951742 a 3 dny u placebo ($p=0,0030$). Nebyly zjištěny závažné vedlejší účinky (Dodick et al., 2014).

ALD403 je monoklonální protilátka proti CGRP. Byla testována v randomizované, dvojitě slepé placebem kontrolované studii u pacientů s frekventní epizodickou migrénou. Porovnávala se frekvence migrenózních dnů před léčbou (baseline) a při léčbě v týdnech 5–8. Byla podávána jednorázově intravenózně v dávce 1 g. Pokles dnů s migrenózní bolestí hlavy byl 5,6 dne u ALD403 a 4,6 dne u placebo ($p=0,0306$) (Dodick et al., 2014).



AMG334 je monoklonální protilátka proti CGRP receptoru. Byla testována u epizodické migrény. Podávala se jedenkrát měsíčně subkutánně v dávce 7 mg, 21 mg a 70 mg nebo placebo. Statisticky signifikantní snížení počtu dnů s migrénou bylo pozorováno u dávky 70 mg (-3,4 dne) oproti placebo (-2,28 dne) ($p=0,021$). Při této dávce bylo také pozorováno statisticky významné snížení ve spotřebě akutní medikace. Lék byl snášen podobně jako placebo (Lenz et al., 2015).

TEV 48125 je monoklonální protilátka proti CGRP. Byla testována u chronické migrény. Podávala se subkutánně. Efekt byl zaznamenán již v prvním týdnu a byl významný po prvním měsíci léčby. Po třech měsících léčby došlo k 70% redukci počtu hodin s bolestí hlavy, došlo i ke snížení akutní medikace. Vedlejší účinky byly jen mírné (Diener et al., 2015).

Jak bylo již uvedeno u jednotlivých látek, vedlejší účinky byly jen mírné. Nejčastěji se vyskytovaly infekce horních cest dýchacích, únava, bolesti v zádech a artralgie a lokální bolestivost v místě aplikace. Tyto příznaky se vyskytly v podobném zastoupení jak u zkoušených látek, tak u placebo (Dodick et al., 2014).

Zdá se tedy, že blokáda CGRP bude účinnou preventivní léčbou migrény. Zatím však žádná z monoklonálních protilátek nebyla testována dostatečně dlouho, abychom mohli vyloučit vedlejší účinky při dlouhodobém užívání. Rovněž dosud není znám důsledek případné tvorby protilátek proti těmto terapeutickým protilátkám. V současnosti čekáme na výsledky 3. fáze studií, které ještě probíhají.

Antikonvulziva

V současnosti pouze valproová kyselina (valproát) a topiramát mají oficiálně prokázanou účinnost v profylaxi migrény. Některé menší

studie poukazují na účinnost levetiracetamu v profylaxi migrény. V jedné nedávné prospektivní randomizované placebem kontrolované studii s 85 pacienty dostalo 27 pacientů levetiracetam 500 mg/den, 32 pacientů valproát 500 mg/den a 26 pacientů placebo. Ve skupině s levetiracetamem 63 % pacientů mělo více než 50% pokles ve frekvenci bolestí hlavy, ve skupině s valproátem 65 % a u placebo 15,4 %. Rozdíl byl signifikantní při porovnání levetiracetamu nebo valproátu a placebo. Levetiracetam tedy prokázal účinnost v profylaxi migrény srovnatelnou se současně užívanými profylaktiky, jako je valproát (Sadeghian et al., 2014).

Ve studii s 323 pacienty byl zkoumán též carisbamát, nové antikonvulzivum vzniklé modifikací molekuly topiramátu, který nemá některé jeho vedlejší účinky. Byl zkoušen v dávce 100 mg, 300 mg nebo 600 mg denně po dobu 22 týdnů. Nebyl však účinnější než placebo (Cady et al., 2009).

Vyskytují se četnější práce o profylaktickém působení zonisamidu v profylaxi migrény. Zonisamid je antiepileptikum s podobným mechanismem účinku jako topiramát. Jeho vysoká biologická dostupnost při podání per os a dlouhý poločas účinku umožňují jeho podávání jednou až dvakrát denně. Zonisamid v dávce do 100 mg denně podáván 3 nebo 6 měsíců významně snížil počet dní s bolestí hlavy a rovněž příznivě ovlivnil intenzitu bolesti hlavy u pacientů, kteří netolerovali topiramát. Zonisamid byl dobře tolerován, jen 12 % pacientů udávalo přechodné a snesitelné vedlejší účinky nevyžadující přerušení léčby (zhoršená koncentrace, ovlivnění nálady) (Villani et al., 2011).

Sami máme s levetiracetamem a zonisamidem dobré zkušenosti v profylaxi migrény, byť zatím jen ojedinělé.



Neurostimulační techniky

Pro některé pacienty s refrakterními chronickými bolestmi hlavy nebo pro pacienty, kteří netolerují nebo nechťejí profylaktickou medikaci nebo mají kontraindikace, by mohla být alternativou periferní neuromodulace. V současné době se vyvíjejí jednak invazivní metody (stimulace okcipitálního nervu nebo stimulace ganglion sphenopalatinum), jednak neinvazivní metody (transkraniální magnetická stimulace, transkutánní stimulace n. vagus nebo transkutánní stimulace supraorbitálního nervu). Některé z těchto neuromodulačních technik lze užít k akutní léčbě migrény, některé při profylaxi migrény a některé pro obojí (Diener et al., 2015).

LITERATURA

1. Cady R K, Mathew N, Diener H Ch, Hu P, Haas M, Novak GP. On behalf of the study Group. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double – blind trial. *Headache* 2009; 49(2): 216–226.
2. Diener H Ch, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1010–1022.
3. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene – related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double – blind, placebo – controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13(9): 885–892.
4. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohrman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene – related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine. A randomized, double – blind, placebo – controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(11): 1100–1107.
5. Ferrari M, Farkkila M, Reuter U, Pilgrim A, Davis Ch, Krauss M, Diener H Ch. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan – a randomized proof – of – concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30(10): 1170–1178.
6. Ferrari MD, Farkkila M, Géraud G, and the COL MIG – 202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomized, placebo – controlled, parallel – group, dose – ranging study.

Závěr

V současnosti existuje řada zajímavých terapeutických cílů a přístupů při akutní i profylaktické léčbě migrény. U antagonistů CGRP receptorů, do kterých se vkládala velká naděje při léčbě akutních záchvatů, není v současnosti jasné, zda jaterní toxicita, pozorovaná u telcagepantu při denním používání, je vlastností celé této skupiny léků nebo jen některých preparátů. V profylaktické léčbě jsou slibné výsledky dosavadních studií s monoklonálními protilátkami proti CGRP nebo CGRP receptoru. Randomizované studie s použitím neurostimulačních technik byly zatím provedeny jen s malým počtem pacientů a měly by být užity v současnosti jen v rámci klinických studií, zejména u chronických a refrakterních migreniků.

Lancet Neurol 2012; 11(5): 405–413.

7. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27(2): 335–360.

8. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid Ch, Lines Ch, Koppen H, Winner PK. Efficacy and tolerability of MK – 0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcium gene – related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo – controlled, parallel – treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9656): 2115–2123.

9. Ho TW, Connor KM, Yhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines Ch, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83(11): 958–966.

10. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, Dichgans M, Diener HCH. Ketamine can stop aura in hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20(4): 268–270.

11. Kotas R. Současný pohled na patofyziologii migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 654–661.

12. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015: 312s.

13. Lenz R, Silberstein S, Dodick D, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Sun H. Results of a randomized, double – blind, placebo – controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG334 for the prevention of episodic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(Suppl 6): 5.



14. Medve R, Andrews J. Effects of fixed dose combination of nNOS inhibition and 5-HT agonism on progression of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2009; 29(1): 126.
15. Olesen J, Diener H Ch, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene – related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1104–1110.
16. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(5): 386–398.
17. Sadeghian H, Motiei–Langroudi R, Ghabaee M. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo–controlled study (abstract). 56th Annual Scientific Meeting, American Headache Society, June 26–29, 2014, Los Angeles, USA.

18. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, Silberstein SD, Johnson KW, Rhebus LA, Bleakman D, Ornstein PL, Arnold B, Tepper SJ, Vandenhende F. LY293558, a novel AMPA, GluR5 antagonist, is efficacious and well – tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(7): 596–602.
19. Silberstein SD, Schoenen J, Gobel H, Diener H Ch, Elkind AH, Klapper JA, Howard RA. Tonabersat, a gap–junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo–controlled, dose–ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(Suppl. 2): 17–27.
20. Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, Sette G. Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study. *Headache* 2011; 51: 287–291.



Nejčastější lékové alergie u dětí

MUDr. Martin Liška, Ph.D.

Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň

Člen Pracovní skupiny pro lékovou alergii ČSAKI

Reakce lékové přecitlivělosti (DHR) postihují nezanedbatelnou část dětské populace. Mezi nejčastější imunopatogenetické mechanismy DHR patří reakce zprostředkované specifickými IgE protilátkami nebo specifickými T-lymfocyty. Část reakcí na léky přitom nemá imunologický podklad. Mezi nejčastější léčiva vyvolávající DHR patří antibiotika, zejména beta-laktamy, léčiva užívaná při celkové anestezii a nesteroidní antiflogistika, podstatně méně často pak cytostatika, kontrastní nebo očkovací látky. Základem diagnostiky lékové přecitlivělosti je kvalitně odebraná anamnéza, na niž navazují kožní testy, případně provokační test lékem. Optimálním výsledkem diagnostického procesu je označení vyvolávajícího léčiva a návrh alternativní medikace.

Klíčová slova: reakce lékové přecitlivělosti, léková alergie, kožní test, provokační test.

The most common drug allergy in children

Drug hypersensitivity reactions (DHR) affect significant portion of pediatric population. The most common immunopathogenetic mechanisms are specific IgE mediated reactions or specific T cells mediated reactions. Part of adverse drug reactions has no immunological basis. The most frequent drugs causing DHR are antibiotics, especially beta-lactams, further drugs causing perioperative allergic reactions, non-steroidal anti-inflammatory drugs and less frequently chemotherapeutics, contrast media or vaccines. The basis of DHR diagnosis is carefully obtained history followed by skin testing, eventually drug provocation test. Optimal result of diagnostic procedure is the finding of a culprit drug and suggestion of an appropriate alternative medication.

Key words: drug hypersensitivity reaction, drug allergy, skin test, provocation test.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Liška, Ph.D., liska@fnplzen.cz

Ústav imunologie a alergologie FN Plzeň-Lochotín
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Převzato z: Pediatr. praxi. 2017; 18(2): 86–90

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2016



Úvod

Lékové alergie spadají pod obecný zastřešující termín **nežádoucí účinek léčiva**. Za ty se podle definice WHO považuje každá reakce, která není jeho zamýšleným léčebným účinkem, přičemž se nejedná o selhání léčby, úmyslnou nebo náhodnou otravu či abúzus léku.

Namísto termínu lékové alergie se užívá vhodnější označení **reakce lékové přecitlivělosti** (*Drug Hypersensitivity Reaction, DHR*), což jsou všechny nežádoucí účinky léčivých přípravků, které klinicky připomínají alergické reakce. Pokud se přitom prokáže imunologický mechanismus reakce zprostředkovaný specifickými protilátkami nebo specifickými T-lymfocyty, označují se jako **lékové alergie**. Pro ty ostatní se užívá termín **nealergické DHR**.

DHR představují **typ B** nežádoucích účinků léčiv, což jsou podle definice WHO na dávce nezávislé, nepředvídatelné, škodlivé a nezamýšlené odpovědi na léčivo podané člověku v normální dávce. Naproti tomu reakce **typu A** zahrnují předávkování a farmakologické reakce, které jsou na dávce závislé a předvídatelné. Vzhledem k potížím s rozlišením lékových alergií a nealergických DHR se dává v obecné komunikaci přednost označení reakce lékové přecitlivělosti (DHR) (1).

Epidemiologické údaje

Podle portugalské studie (2) postihují DHR více než 7 % obecné populace. Metaanalýza 33 prospektivních studií z let 1966–96 (3) odhalila, že 15,6 % hospitalizovaných dospělých pacientů bylo buď přijato do nemocnice pro nežádoucí reakci na léky (4,7 %) nebo zakusilo tuto reakci v průběhu hospitalizace z jiného důvodu (10,9 %). U dětských pacientů byly tyto počty nižší: 2 % dětí byla hospitalizována pro nežá-

doucí reakci na léky, 9,5 % ji zakusilo během hospitalizace z jiné příčiny. Přibližně 20 % nežádoucích reakcí na léky patří k typu B, tedy většinou imunologicky podmíněné reakce (4). Podle provedeného průzkumu prospektivních studií dosahuje v dětské populaci incidence všech nežádoucích reakcí na léky 11 % u hospitalizovaných a 1,5 % u ambulantně ošetřených dětí (5).

Klinické projevy

Klinicky se DHR dělí na časně a pozdní. **Časné reakce** začínají v průběhu 1–6 hodin od posledního podání léku a jsou nejčastěji zprostředkovány IgE protilátkami. Typicky se manifestují jako izolované příznaky typu kopřivky, angioedému, rýmy, konjunktivitidy, bronchospazmu, gastrointestinálních příznaků nebo anafylaxe. Naproti tomu **pozdní DHR** vznikají déle než za 1 hodinu od prvního podání léku a jejich imunologickým podkladem jsou často reakce přecitlivělosti zprostředkované antigen-specifickými T-lymfocyty. Mezi typické projevy pozdní DHR patří oddálený typ kopřivky, makukopapulózní erupce, fixované lékové erupce, vaskulitidy, toxická epidermální nekrolýza, *Stevens-Johnsonův* syndrom, DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, reakce na léky s eozinofilií a systémovými příznaky) nebo akutní generalizovaná exantémová pustulóza. U těžších reakcí může také dojít k poškození vnitřních orgánů (1).

Patogeneze alergických reakcí na léky

Léky mohou vyvolávat všechny čtyři typy imunopatologických reakcí podle *Coombs* a *Gella*. K nejčastějším patří I. typ zprostředkovaný alergen-specifickými IgE protilátkami a IV. typ zprostředkovaný



antigen-specifickými T-lymfocyty. Antigen-specifické protilátky nebo T-lymfocyty jsou namířeny proti léku samotnému nebo jeho metabolitu. Léky s malou molekulou mohou působit jako tzv. hapteny a vyvolávat imunitní odpověď v komplexu s jinou větší molekulou, nejčastěji bílkovinou. Po indukci alergické odpovědi mohou již při následné expozici hapteny vyvolávat reakci samostatně (6). Mezi možné patogenetické podklady nealergických DHR patří nespecifické uvolnění biogenních aminů z žírných buněk nebo bazofilů (opiáty nebo kontrastní látky), akumulace bradykininu (ACE inhibitory), aktivace komplementu (protamin), pravděpodobná změna metabolismu kyseliny arachidonové (aspirin, nesteroidní antiflogistika), farmakologická aktivace látek navozujících bronchospasmus (beta-blokátory) (1).

Diagnostika

Základem diagnostiky lékové alergie je pečlivě a erudovaně odebraná **anamnéza**. Její základní body výborně vystihuje již před časem publikovaný Dotazník lékové přecitlivělosti (česká verze viz http://www.csaki.cz/dokumenty/Czech_ENDA_Questionnaire.pdf) (7). Je třeba zjistit charakter projevů suspektní reakce lékové přecitlivělosti – zda šlo o projevy kožní (urtikárie, ekzém, bulózní či deskvamativní projevy, purpura, vaskulitida), gastrointestinální (zvracení, průjem, jaterní postižení), respirační (kašel, dyspnoe, rinorea, kýchání), kardiovaskulární (tachykardie, hypotenze, arytmie), neurologické (neuropatie) či psychické (zmatenost, hyperventilace), jaké byly přidružené příznaky (artralgie, lymfadenopatie, horečka, únava, edém) nebo přispívající faktory (virová infekce, možná fotosenzitivita, stres, fyzická námaha). Velkou pozornost věnujeme samozřejmě podezřelým lékům, podané

dávce, její adekvátnosti, možným nepříznivým vlivům (onemocnění jater nebo ledvin), intervalu mezi dávkou a klinickou reakcí, předchozímu užití daného léku, souběžné medikaci. Zajímá nás určitě osobní anamnéza pacienta (konkomitantní onemocnění jako astma, cystická fibróza, HIV infekce, autoimunitní onemocnění, malignita), jeho alergická anamnéza (atopická onemocnění, předchozí reakce na léky nebo vakcíny) a rodinná anamnéza.

Laboratorní metody se v diagnostice lékové alergie uplatňují poměrně málo. K dispozici je hlavně vyšetření specifických IgE proti některým lékům, nicméně jde o test s nízkou senzitivitou a vyšší, ale nikoli optimální, specificitou, jak bylo zjištěno u beta-laktamových antibiotik (8). U řady ostatních léků není buď test k dispozici, anebo nemáme spolehlivé údaje o jeho klinické relevanci. Některá pracoviště provádějí test aktivace bazofilů (BAT), který opět detekuje IgE-zprostředkovanou reaktivitu. Protože bezprostředně po alergické reakci může být výsledek vyšetření specifických IgE i BAT díky spotřebování IgE protilátek falešně negativní a naopak s velkým časovým odstupem hladina specifických IgE klesá, je ideální provedení testu mezi jedním až šesti měsíci po reakci. Pozdní reakce jsou zprostředkovány specifickými T-lymfocyty, proto je v tomto případě nutno užít jiné laboratorní testy, např. test blastické transformace T-lymfocytů nebo detekci exprese cytokinů po stimulaci antigenem (ELISPOT). Tyto metody však jsou ještě méně dostupné než např. zmíněný BAT a není k dispozici dostatek informací o jejich klinické relevanci.

Kožní testy se v diagnostice lékové alergie užívají nejčastěji, přičemž detekovat jimi lze jak časnou, IgE zprostředkovanou reaktivitu na léky (kožní prick test nebo intradermální test s časným odečtem



za 15–20 minut), tak pozdní reaktivitu (intradermální test s pozdním odečtem za 24 nebo 48 hodin anebo epikutánní test s odečtem reakce za 48–72 hodin). Kožní testy jsou kontraindikovány u těžkých, život ohrožujících reakcí non-IgE přecitlivělosti, které neumíme léčbou spolehlivě ovlivnit (např. *Stevens-Johnsonův* syndrom, toxická epidermální nekrolýza, autoimunitní syndromy, hepatitida, nefritida, DRESS a další), do určité míry riziková pro provedení kožního testu je předchozí těžká anafylaktická reakce na testovaný lék. Vyšetření se optimálně provádí mezi jedním a šesti měsíci po reakci a pro většinu nejčastějších lékových původců alergických reakcí jsou k dispozici doporučené koncentrace pro provádění kožních testů a známa diagnostická hodnota testů, která se může pro jednotlivé léky významně lišit (9).

Zlatý standard identifikace léku, jenž vyvolal DHR, představuje **provokační test léčivem**. Spočívá v stupňovitém podání léčiva a pozorování případných reakcí. Jeho výhodou je, že není závislý na patofyziologickém podkladu reakce. V některých případech může být výhodnější testovat reaktivitu na alternativní léčivo. Provokační test léčivem však není možné provést vždy (např. těžké život ohrožující non-IgE reakce – viz kožní testy, těžké onemocnění, těhotenství). Nejčastěji je užíván u přecitlivělosti na nesteroidní antiflogistika, lokální anestetika nebo beta-laktamová antibiotika. Schéma diagnostického postupu u DHR znázorňuje obr. 1.

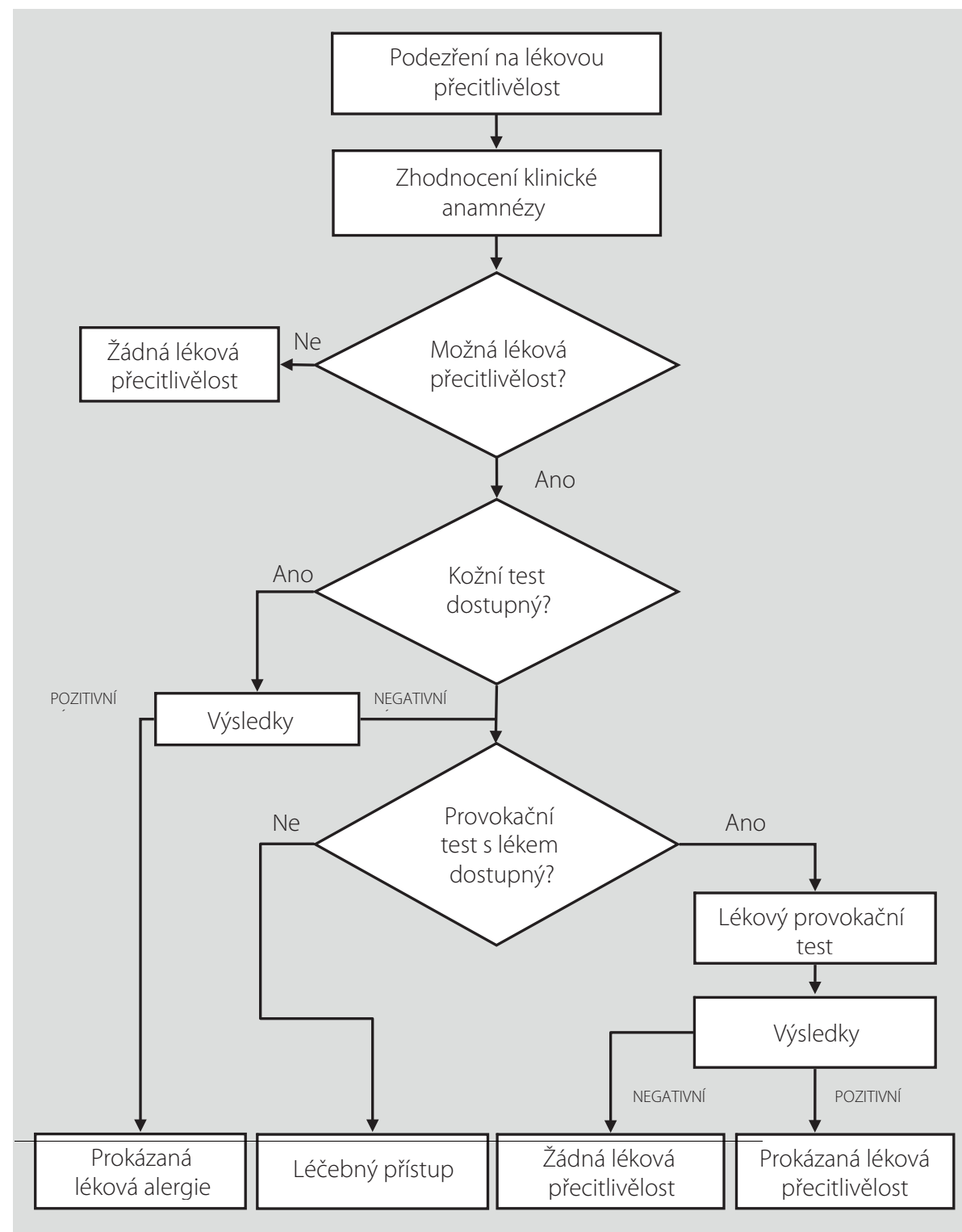
Nejčastější původci lékových alergií

K velmi často užívaným **antibiotikům** a také vyvolavatelům alergických reakcí patří beta-laktamy, konkrétně peniciliny a cefalosporiny (6). Beta-laktamy mohou vyvolávat všechny typy imunopatologických reakcí s projevy sahajícími od kopřivky, fixované lékové erupce nebo

akutní exantémové pustulózy až po těžké reakce typu anafylaxe, toxické epidermální nekrolýzy či *Stevens-Johnsonova* syndromu. Zkřížená reaktivita mezi peniciliny a cefalosporiny není výjimečná, ale ani nutná. Existují pacienti s izolovanou reaktivitou na jeden beta-laktam, ale také pacienti s rozsáhlou zkříženou reaktivitou na různá beta-laktamová antibiotika. Diagnostika alergických reakcí na penicilinová antibiotika se provádí především pomocí kožních testů s hlavními (PPL) a vedlejšími determinantami (MDM), nicméně pro možnou reaktivitu na postranní řetězec se doporučuje doplnit také kožní testy s benzylpenicilinem, amoxycilinem a příčinným lékem kvůli optimální senzitivě vyšetření. Senzitivita kožních testů s různými beta-laktamy se ve studiích liší, obecně u časných reakcí dosahuje až 70 %, u pozdních reakcí je nižší (10–30 %) (8). Při negativním výsledku testu nelze uzavřít diagnózu bez provedení provokačního testu. Vyšetření specifických IgE proti některým beta-laktamům je sice k dispozici, ale považuje se za méně citlivé a nepřipadá v úvahu u pozdních reakcí. Nejčastějším typem DHR na beta-laktamová antibiotika jsou u dětí izolované a nezávažné kožní reakce pozdního typu charakteru makulózního nebo makulopapulózního exantému. V tomto případě není při DHR na penicilinová antibiotika důvod kontraindikovat všechny cefalosporiny, navíc významná část pacientů reagujících na aminopeniciliny toleruje penicilin a naprostá většina z nich cefalosporiny i 1. generace bez strukturně podobných vedlejších řetězců (10). Obecně platí, že vhodnou lékovou alternativu lze hledat i mezi jinými beta-laktamy, nejsou-li kontraindikovány kožní a/nebo provokační testy.

Pokud jde o alergické reakce na další antibiotika, nepříliš často se vyskytuje alergie na aminoglykosidová antibiotika, nejčastěji kontaktní derma-

Obr. 1. Vyšetřovací postup při diagnostice DHR (upraveno podle (1))



Provokační test s lékem se provádí, pokud nejsou v současnosti dostupné biologické testy dostatečně senzitivní a zároveň není provedení testu kontraindikováno. Pokud neexistuje alternativa (např. periferní myorelaxancia, chemoterapeutika), je možno lék podat pod přísným dozorem, nutno zvážit premedikaci a/nebo desenzibilizaci

titida vyvolaná neomycinem. Systémové reakce na aminoglykosidy jsou vzácné. Popsány byly i reakce přecitlivělosti na makrolidy, ale opět jsou spíše vzácné. Tetracykliny mohou vyvolávat lokalizované lékové erupce či projevy fotosenzitivity. Reakce přecitlivělosti mohou vyvolávat také **chemoterapeutika**. U kotrimoxazolu vyvolává alergické reakce nejčastěji sulfamethoxazol. Vyskytují se i reakce na chinolony, převážně jde o časně reakce až anafylaktického charakteru. U řady antibiotik byly stanoveny neiritační koncentrace pro kožní testy, neboť při vysokých koncentracích (např. neředěné intravenózní roztoky) mohou dávat falešně pozitivní výsledek. Klinická relevance kožních testů se různí, nicméně jejich senzitivita se jeví jako nižší než u beta-laktamů (9).

Na druhém místě mezi vyvolavateli alergických reakcí v dětském věku jsou **léčiva užívaná při celkové anestezii** (11). Reakce vyvolává nejčastěji latex (dreny, rukavice), dále periferní myorelaxancia (v dospělé populaci nejčastější spouštěči perioperační anafylaxe), thiopental, propofol, benzodiazepiny, koloidní náhražky plazmy, případně antibiotika. K senzibilizaci na latex dochází hlavně u pacientů s vrozenými malformacemi po opakovaných operacích (např. *spina bifida*) nebo v rámci zkřížené polyvalentní alergie. Periferní myorelaxancia (angl. *NeuroMuscular Blocking Agents*, NMBA) dělíme na depolarizující (*sukci-*



nylcholin, decamethonium) a nedepolarizující (alcuronium, atracurium, cisatracurium a další). Zkřížená reaktivita bývá častá, protože antigenní determinantou je terciární nebo kvarterní amoniová skupina přítomná u všech NMBA. V případě reakce na NMBA se doporučuje provést kožní testy k výběru nejbezpečnější alternativy. Hypnotika jako thiopental, propofol nebo ketamin jsou dalšími léky, které mohou vyvolat alergickou reakci během celkové anestezie, diagnostika alergie se provádí pomocí kožních testů. K reakcím na opioidy dochází vzácně, diagnostika pomocí kožních testů přináší problematické výsledky.

Přecitlivělost na **nesteroidní antiflogistika** (anglicky *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs) se v dětském věku vyskytuje méně než v dospělosti, nicméně podle některých informací (12) zaujímá druhé místo mezi léčivy podezřelými z vyvolání DHR. Nejčastěji užívanými léčivy z této skupiny jsou v dětském věku ibuprofen a paracetamol. U dětí vyvolávají NSAIDs nejčastěji reakce kožní, zatímco anafylaxe je vzácná. DHR na nesteroidní antiflogistika se častěji vyskytují u atopických dětí, přičemž nejčastější manifestací je zde faciální nebo periorbitální edém (13). Reaktivita na NSAIDs může být neimunologická vyvolaná inhibicí cyklooxygenázy-1 (COX-1) a potom bývá často zkřížená. Tito pacienti mohou reagovat na chemicky nepříbuzné NSAIDs a obvykle dobře tolerují slabé COX-1 inhibitory nebo selektivní COX-2 inhibitory. Část pacientů může mít imunologicky zprostředkované reakce na NSAIDs zprostředkované specifickými IgE nebo T-lymfocyty. Diagnostika přecitlivělosti na NSAIDs se provádí pomocí provokačního testu (6).

Cytostatika mohou u dětí léčených pro onkologické onemocnění vyvolávat DHR v rozpětí od lehkých kožních reakcí až po anafylaxi. Reakce nejčastěji vyvolávají karboplatina a asparagináza (12). Diagnostika

se provádí pomocí kožních testů a na zvážení je volba alternativního léčebného režimu, v případě absence adekvátní léčebné alternativy pak desenzibilizace.

Kontrastní látky se hojně využívají v rentgenologii a mohou samozřejmě vyvolávat i alergické reakce (6), které se však v dětském věku vyskytují jen vzácně. Mechanismus těchto reakcí nebyl dosud zcela vyjasněn, většinou se nejedná o reakce zprostředkované IgE protilátkami. U rentgenových vyšetření se užívají baryové nebo jódové kontrastní látky (JKL), pro magnetickou rezonanci pak gadoliniové kontrastní látky. Alergické reakce mohou vyvolávat všechny. Reakce přecitlivělosti zahrnují reakce časně (kopřivka, angioedém, anafylaxe) a pozdní (makulopapulózní reakce, kopřivka, angioedém, fixovaná léková erupce). Předchozí reakce na JKL je hlavním rizikovým faktorem reakce přecitlivělosti na jódové kontrastní látky. Výběr alternativy je však svízelný, neboť validita kožních testů je v případě kontrastních látek problematická – i negativní výsledek citlivějšího intradermálního testu totiž vylučuje pouze přítomnost extrémně silné senzibilizace (14). Starší doporučení nahradit ionickou JKL (např. Telebrix) neionickou JKL (např. Ultravist, Omnipaque, Optiray) přestává být aktuální, protože ionické JKL byly prakticky nahrazeny neionickými. Metodický list Ministerstva zdravotnictví ČR doporučuje u rizikových pacientů (polyvalentní alergie, asthma bronchiale, alergie na JKL) podat premedikaci kortikosteroidy a antihistaminiky. Nicméně selhání premedikace a alergické reakce jsou i přes tato opatření často vidána, jakkoli částečný efekt na snížení výskytu a závažnosti nežádoucích účinků se zdá být patrný.

Očkovací látky představují komplex řady látek s biologickou aktivitou, které přicházejí do kontaktu s imunitním systémem (6). Kromě



živých oslabených či usmrčených mikroorganismů obsahují zvířecí proteiny, antibiotika, konzervační látky nebo stabilizátory. Proto se v souvislosti s imunizací mohou objevit nežádoucí reakce nejrůznějšího charakteru. Postvakcinační reakce dělíme na fyziologické (zvýšená teplota, lokální reakce), vystupňované fyziologické (vysoká teplota, velká lokální reakce), alergické anebo neurologické. Alergické reakce mohou být I. typu (zprostředkované IgE protilátkami), III. typu (imuno-komplexové) nebo IV. typu (zprostředkované T-lymfocyty). Nejčastěji jde o různě rozsáhlé místní reakce, mohou se však vyskytovat i lehčí celkové reakce (exantém), ale v některých případech i anafylaktické reakce. Jedinou alergickou reakcí, která je považována za kontraindikaci opětovného podání téže očkovací látky, je předchozí těžká anafylaktická reakce na ni. K nejznámějším alergenům obsaženým v běžně užívaných vakcínách patří želatina, vaječná bílkovina (ovalbumin), neomycin, kanamycin, streptomycin, alergeny kvasinek a tetanický anatoxin. Ovalbumin může být obsažen ve vakcínách kultivovaných na kuřecích fibroblastech (Priorix), ovšem ve velmi malých množstvích. Proto se za kontraindikaci očkování těmito vakcínami v současnosti nebere ani předchozí těžká anafylaktická reakce na vaječný bílek. Chřipková vakcína je naproti tomu kultivována na kuřecích embryích a může obsahovat větší (jakkoli malé) množství vaječné bílkoviny. Proto se doporučuje pacienty s předchozí těžkou anafylaxí na vejce očkovat chřipkovou vakcínou s menším obsahem ovalbuminu ($\leq 1 \mu\text{g}/\text{dávku}$) za hospitalizace po předchozím alergologickém vyšetření (15). U vakcín proti klíšťové encefalitidě jsou opatření podobná. Je-li prokázána IgE-zprostředkovaná reaktivita na vakcínu a je přesto naprosto nezbytné ji podat, doporučuje se ji očkovat frakcionovaně. V případě pozdních

nežádoucích reakcí na vakcíny se doporučuje observovat pacienta po očkování, kombinované vakcíny pak očkovat rozděleně.

Alergie na **lokální anestetika** se častěji vyskytuje spíše v dospělém věku (6).

Léčba a prevence lékové alergie

Léčba akutních alergických reakcí se neliší od řešení reakcí na jiné alergeny, a zahrnuje v sobě samozřejmě vysazení příčinného nebo suspektního léku. Po zaléčení potíží je vhodné odeslat pacienta k alergologickému vyšetření, aby se potvrdila nebo našla příčinná souvislost mezi lékem a nežádoucí reakcí. Následná navržená opatření zahrnují vyloučení příčinného léku z medikace a návrh medikace alternativní. Pokud je nutno lék přes průkaz hypersenzitivní reakce podávat (např. penicilin u syfilis nebo aspirin u prevence ICHS), lze provést indukci lékové tolerance neboli desenzibilizaci, kdy se léčivo podává podle příslušného protokolu v postupně se zvyšujících dávkách podobně jako např. u alergenové imunoterapie. Desenzibilizace navozuje neodpovídavost neboli toleranci léku, která je však pouze dočasná a trvá po dobu kontinuálního podávání léku. Při eventuálním opakování léčby se pak celý postup musí zopakovat.

Závěr

Reakce lékové přecitlivělosti (DHR) nejsou v dětském věku tak časté a nebezpečné jako v dospělosti, nicméně přesto tvoří významnou skupinu hypersenzitivních reakcí, které mohou komplikovat léčbu některých chorob. Při diagnostice DHR je nezbytná mezioborová spolupráce, která umožní nalézt vyvolávající příčinu reakce a případně nalézt medikaci alternativní.



LITERATURA

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4): 420–437.
2. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(10): 1597–601.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998; 279(15): 1200–1205. [PubMed: 9555760]
4. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacological reviews*. 2013; 65(2): 779–808. [PubMed: 23476052]
5. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009; 94(9): 724–728. doi: 10.1136/adc.2008.154377. Epub 2009 Jun 15.
6. Špičák V, Panzner P, et al. *Alergologie*. Galén, Praha 2004.
7. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy*. 1999; 54(9): 999–1003.
8. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003; 58(10): 961–972.
9. Sedláčková L, Novotná B, Paukert J, Krčmová I, Kučera P, a kol. Kožní testy v diagnostice lékové alergie. Doporučení Pracovní skupiny pro lékové alergie ČSAKI. *Alergie*, 2015; 4: 268–276.
10. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012; 42(5): 612–20. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035. Epub 2011 Jul 13.
11. Pichler WJ, et al. Drug hypersensitivity. Karger, 2007.
12. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016; 71(2): 149–161. doi: 10.1111/all.12774. Epub 2015 Nov 17.
13. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000; 10(5): 277–279.
14. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005; 60(2): 150–158.
15. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43(3): 304–325. doi: 10.1016/j.aller.2015.01.004. Epub 2015 Apr 16.



Alergie na beta-laktamová antibiotika dnes

MUDr. Lenka Sedláčková

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Alergie na penicilin a ostatní beta-laktamová antibiotika je nejčastěji udávanou lékovou alergií. Vzhledem ke známému riziku závažné až fatální anafylaxe nebývá údaj o alergii zpochybňován. Diagnóza je však obvykle stanovena jen na základě různorodé symptomatologie vzniklé v časové souvislosti s užíváním antibiotika, a většinou už není dále ověřována. Přitom alergologické vyšetření zakončené provokačním testem potvrdí skutečnou alergii jen u malé části pacientů. Může pacienta zbavit falešné diagnózy a zbytečného omezení léčebných možností. Jeho širší uplatnění v praxi je velmi žádoucí.

Klíčová slova: penicilin, beta-laktamová antibiotika, alergie, hypersenzitivita.

Beta-lactam allergy today

Allergy to penicillin and other beta-lactams is the most frequently reported drug allergy. It is usually not questioned due to its known risk of severe and even fatal anaphylaxis. However, the diagnosis is often based on various symptoms in temporal connection with antibiotic use only, and is not checked any more. A complete allergy workup including a provocation test confirms a true allergy only in a small number of patients. It can rid a patient of a false diagnosis and of a needless limitation of therapeutic possibilities. Its wider application in practice is very desirable.

Key words: penicillin, beta-lactam antibiotics, allergy, hypersensitivity.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Sedláčková, lenka.sedlackova@homolka.cz
Centrum alergologie a klinické imunologie, Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce,
Roentgenova 2, 150 30 Praha

Převzato z: Med. praxi 2017; 14(4): 193–195

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2017



Úvod

Alergie na penicilin a další beta-laktamová antibiotika dlouhodobě zaujímá první místo v žebříčku nejčastějších lékových alergií. Spolehlivost této diagnózy je však velmi nízká, protože je často založena jen na anamnestickém údaji nežádoucích projevů vzniklých v době léčby antibiotikem. Údaj o alergii na penicilinová antibiotika je až desetkrát častější, než je skutečný výskyt alergie. Následkem nadhodnocené diagnózy je 9 z 10 těchto pacientů zbytečně léčeno antibiotiky druhé volby, často s nižší účinností, vyšším rizikem vedlejších účinků a za vyšší cenu. Vyšší spotřeba náhradních antibiotik má svůj podíl na vzestupu bakteriální rezistence. V posledních dvou desetiletích bylo evropskými i zámořskými alergologickými autoritami věnováno velké úsilí možnostem zpřesnění klinické diagnostiky, výsledkem čehož jsou doporučené algoritmy alergologického vyšetření k potvrzení či vyloučení alergie na beta-laktamové antibiotikum u konkrétního pacienta. V článku budou čtenáři seznámeni se základními východisky a možnostmi těchto postupů.

Beta-laktamová antibiotika – struktura, antigeny, zkřížená reaktivita

Základem molekuly je beta-laktamové jádro, což je čtyřčlenný kruh obsahující dusík a ketoskupinu. Základní čtyři skupiny beta-laktamových antibiotik jsou peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy a monobaktamy. Skupiny se liší druhým kruhem spojeným s beta-laktamovým jádrem (pětičlenný thiazolidinový u penicilinů; šestičlenný dihydrothiazinový u cefalosporinů; pětičlenný dihydropyrolový u karbapenemů; monobaktamy mají kruh jen jeden, beta-laktamový). V rámci skupin se pak jednotliví zástupci liší postranními řetězci, které mají vliv jak na mikrobiální spektrum

účinku, tak i na zkříženou reaktivitu v případě alergie. Peniciliny mají jeden postranní řetězec (R), cefalosporiny mají dva (R1 a R2).

Beta-laktamová antibiotika mají malou molekulu a v imunitních reakcích se chovají jako tzv. hapteny. Imunitní systém je rozpoznává až ve vazbě na makromolekulu, s níž tvoří haptén-proteinový komplex. Nejdéle známým cílem imunitní reakce je peniciloyl-proteinový komplex, nazývaný též hlavní antigenní determinanta penicilinu. Vytváří se v těle přeměnou většiny (95 %) penicilinu, otevřením beta-laktamového kruhu a navázáním na endogenní proteiny. Zbýlých 5 % ostatních metabolitů penicilinu se označuje jako vedlejší determinanty penicilinu, a schopnost hapténizace u nich byla prokázána např. pro peniciloát, peniloát a peniciloylamin (1). Oproti prvním zkušenostem s především 1. generací cefalosporinů dochází na základě novějších epidemiologických a alergologických studií k přehodnocování rizika zkřížené reaktivity mezi peniciliny a ostatními skupinami beta-laktamů. Bylo prokázáno, že dominantním terčem imunitní odpovědi proti cefalosporinům není beta-laktamové jádro, ale postranní řetězec (2). Ty se uplatňují v různé míře i u ostatních beta-laktamů. **Klinicky významná zkřížená reaktivita je nejčastěji vázaná buď na hlavní a vedlejší determinanty nebo na shodný či strukturně podobný postranní řetězec.**

Pro pacienta s alergií na penicilin je nejrizikovější skupina penicilinů, jeho riziko reakce na cefalosporiny 1. generace je nižší než 10 %, na cefalosporiny 2. a vyšší generace ještě mnohem nižší, pro karbapenemy též velice nízké (na imipenem do 1 %, na meropenem do 5 %), monobaktam aztreonam toleruje naprostá většina penicilinových alergiků (1). U pacientů s časnou formou alergie na cefalosporiny byl výskyt zkřížené reaktivity k penicilinům 25 %, k aztreonamu 3 %, imipenemu 2 % a meropenemu 1 % (3). Pacient, který prodělal alergickou reakci na kombinovaný preparát



amoxicilinu s kyselinou klavulanovou (Augmentin, Amoksiklav), může mít imunitní reakci zaměřenou na beta-laktamové jádro a být tak alergický přinejmenším na všechny peniciliny. Pokud je ale jeho imunitní reakce namířená na postranní řetězec, může tolerovat základní penicilin, a naopak reagovat na cefalosporiny se shodným postranním řetězcem (cefadroxil, cefprozil). Stoupá též výskyt selektivní alergie na kyselinu klavulanovou (4). Zkříženou reaktivitu na podkladě podobnosti či shody postranních řetězců je třeba očekávat také u skupiny **ampicilin – cefalexin – cefaclor nebo cefuroxim – cefotaxim – ceftriaxon – ceftazidim – cefepim**. Odlišné vzory zkřížené reaktivity se vyskytují, i když s menší frekvencí. Imunitním systémem může být zřejmě rozpoznávána i celá molekula určitého beta-laktamu nebo jeho různě velká část (1, 5).

Diagnostika alergie na beta-laktamová antibiotika

Současná diagnostika alergie na beta-laktamová antibiotika se opírá o podrobnou anamnézu (úplný chronologický popis všech příznaků), laboratorní testy, kožní testy a provokační testy.

Anamnéza a laboratorní testy

Přesná anamnéza je základem klinického zařazení hypersenzitivní reakce a podmínkou správného výběru dalšího diagnostického postupu. Klinická klasifikace rozlišuje alergické reakce časně, vzniklé do 1 hodiny od podání obvykle první dávky antibiotika, a reakce pozdní, vzniklé v odstupu hodin až dní od zahájení léčby. Časně reakce mohou vzácně začít i pomaleji, přesah šedé zóny mezi časnou a pozdní reakcí je 1 až 6 hodin. Klinické projevy časných forem alergie zahrnují kopřivku, angioedém a anafylaxi, jsou mediované IgE protilátkami a jejich diagnostika je zaměřena právě na

průkaz IgE protilátek: specifické IgE protilátky, test aktivace bazofilů, kožní testy s časným odečtem. Diagnózu anafylaxe pomůže potvrdit akutní vyšetření hladiny tryptázy. Pozdní formy mají různou podobu i různé mechanismy. Nejčastější jsou T-lymfocytárně mediované makulopapulózní exantémy a pozdně vzniklé urtikárie. Jejich diagnostika se opírá hlavně o kožní testy s pozdním odečtem a o provokační testy. Mezi vzácné, ale závažné formy mediované T-lymfocyty patří akutní generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), léky navozený syndrom raše s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), exfoliativní syndromy: erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN). Protilátkami zprostředkovaná cytotoxická reakce je podkladem vzácných cytopenických hypersenzitivit (hemolytická anémie, leukocytopenie, trombocytopenie). Imunokomplexový typ reakce vyvolává sérovou nemoc, leukocytoklastickou vaskulitidu, popřípadě pozdní urtikárii. Neznámý mechanismus mají extrémně vzácné orgánové manifestace (pneumonitida, intersticiální nefritida, hepatitida). Diagnostika závažných non-IgE forem zůstává převážně klinická. Pro těžké T-lymfocytární reakce (AGEP, DRESS, SJS, TEN) jsou slibné funkční T-lymfocytární testy *in vitro*, jejich dostupnost je zatím malá a spolehlivost nízká. Kožní testy jsou u nich rizikové a provokační testy kontraindikované. Pro non-IgE a non-T-lymfocytární reakce v současnosti žádné vyšetření k dispozici není.

Laboratorní testy, které může provést praktický lékař, jsou:

- hladina **tryptázy** při akutní anafylaktické reakci s hypotenzí. Odběr mezi 15 min. a 3 hodinami od začátku reakce, vhodná je srážlivá krev nebo heparinizovaná či EDTA plazma. Seznam laboratoří, které ji stanovují, je dostupný na webu Sekce laboratorní imunologie mezi metodickými



pokyny. Pro posouzení dynamiky a k vyloučení systémové mastocytární nemoci se provádí druhý odběr v odstupu 1 či více dní.

- **specifické IgE** po časně reakci na penicilin či aminopeniciliny. Nejvyšší záchyt má odběr provedený 1–2 měsíce po reakci, dostupné jsou pro **penicilin G, penicilin V, ampicilin** a **amoxicilin**. Pozitivní výsledek při korespondující klinice potvrzuje alergii, negativní výsledek ji nevyloučí, protože test má nízkou senzitivitu. Test nemá valný význam u pozdních reakcí, proto se u nich nedoporučuje.

Alergologické vyšetření

Alergolog může doplnit laboratorní diagnostiku o test aktivace bazo-filů, což je vyšetření druhé volby pro IgE mediované reakce. Ideální načasování je také 1–2 měsíce po reakci. Výhodou je, že lze provést i s dalšími beta-laktamy. Testované antibiotikum v parenterální formě je nutné dodat do laboratoře spolu s krví. Stejně jako u specifických IgE nám pozitivní výsledek diagnózu potvrdí, ale negativní výsledek ji nevyloučí.

Vlastní klinickou diagnostiku alergie na beta-laktamová antibiotika pomocí kožních a provokačních testů provádí jen některá alergologická pracoviště s nemocničním zázemím. Možnosti vyšetření konkrétního pacienta je vhodné předem domluvit, kontakty na konzultační pracoviště lékové alergie jsou k dispozici na webu České společnosti alergologie a klinické imunologie, v menu Pracovní skupina, podmenu Lékové alergie, pod odkazem v textu. Přímý odkaz je: <http://www.csaki.cz/sit-pracovist>.

Při podezření na časnou alergii, IgE mediovanou, provádí alergolog prick testy a intradermální testy s časným odečtem za 15 až 20 minut. Při pozitivním výsledku pak výběrově i s dalšími beta-laktamy k posouzení zkřížené reaktivity. Samotné kožní testy jsou poměrně bezpečné u paci-

entů s lehkou reakcí, ale mohou vzácně samy vyvolat systémovou reakci u pacientů, kteří prodělali těžkou anafylaxi nebo anafylaktický šok. Proto je nezbytné znát před testováním přesnou podobu alergické reakce a její závažnost. Riziko se pak zohledňuje v rozhodování o provedení kožních testů a jejich podobě (zahájení testů vyšším ředěním, rozsah monitorování a zajištění pacienta během testování).

Pozdní reakce klinicky suspektní z T-lymfocytárního mechanismu (makulopapulózní exantémy, pozdní urtikárie) jsou indikovány ke kožním testům s pozdním odečtem. Vzhledem k limitované spolehlivosti anamnéz se obvykle také zahajují prick testem, rozhodující je ale intradermální test s odečtem za 24, případně i 48 až 72 hodin, výběrově epikutánní test.

Ideální načasování kožních testů je 1 až 2 měsíce po odeznění reakce. S delším odstupem (během několika let) jejich spolehlivost klesá. Pozitivní výsledek korelující s klinikou alergie potvrdí, negativní výsledek je třeba ověřit provokačním testem.

Provokační test je zlatým standardem diagnostiky lékové alergie, a je jediným testem, který nezávisle na mechanismu potvrdí buď příčinnou souvislost mezi antibiotikem a klinickou reakcí, nebo toleranci antibiotika. Principem je podání suspektního nebo náhradního antibiotika pod lékařským dohledem, zahajuje se zlomkem terapeutické dávky a při nepřítomnosti nežádoucí reakce v očekávaném intervalu se pokračuje vyššími dávkami až k dávce léčebné. Protokol a iniciační dávka se volí podle anamnézy. U časných reakcí jsou podávány dávky v intervalu 60 minut. U pozdních se osvědčují intervaly několika dní až týdne zakončené několikedenní kúrou v terapeutické dávce, toleranci pak hodnotíme s odstupem týdne od poslední dávky. Záměrem provokačního testu je sice vyvolat objektivní příznaky v případě přítomnosti hypersenzitivity, test



však musí být pro pacienta dostatečně bezpečný. U pacientů s nízkým rizikem jej lze provádět ambulantně, při vysokém riziku daném buď tíží iniciální reakce nebo komorbiditami však může být proveditelný jen na příslušně monitorovaném lůžku s dobrou dostupností adekvátní léčby anafylaxe včetně resuscitace, což v českých podmínkách vyžaduje mimořádně vstřícnou mezioborovou spolupráci. Provokační testy se dají využít i k průkazu zkřížené reaktivity, respektive tolerance k ostatním beta-laktamům. Negativní výsledek provokačního testu s antibiotikem umožňuje jeho bezpečné budoucí použití. Riziko nežádoucí reakce po negativním výsledku provokačního testu je shodné s rizikem ostatních zdravých exponovaných osob.

LITERATURA

1. Baldo BA, Pham NH. Drug Allergy. Clinical aspects, diagnosis, mechanisms and structure-activity relationships. New York: Springer 2013: 447.
2. Romano A, Caubet JS. Antibiotic Allergies in Children and Adults: From Clinical Symptoms to Skin Testing Diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 3–12.
3. Romano A, Gaeta F, Vallutti RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. J Allergy

Závěr

Neověřená diagnóza alergie na penicilin a ostatní beta-laktamová antibiotika představuje významný zdravotní problém. K omezení falešných diagnóz je třeba přesně zaznamenat projevy nežádoucí reakce včetně časových souvislostí. Při suspektní anafylaxi s hypotenzí je vhodný včasný odběr na vyšetření hladiny tryptázy. Alergologické vyšetření může potvrdit či vyloučit alergie mediované IgE protilátkami a T-lymfocyty, pomocí laboratorních, kožních a provokačních testů. Velice užitečné je u pacientů, kde je tolerance pravděpodobná (stav po dávné a nezávažné reakci v dětství), nebo léčba velmi potřebná (opakované streptokokové infekce, pacienti v riziku infekční endokarditidy).

Clin Immunol 2010; 126: 994–999.

4. Torres MJ, Montanez MI, Ariza A, et al. The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid. Clinical & Experimental Allergy 2016; 46: 264–274.
5. Romano A, Gaeta F, Vallutti RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 685–691.



Střípky z XIX. symposia klinické farmacie René Macha

Julie Strážnická, Karel Hloch, Eva Zimčíková

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

Ve dnech 24. a 25. listopadu proběhl již XIX. ročník Symposia klinické farmacie René Macha organizovaný Sekcí klinické farmacie České farmaceutické společnosti České lékařské společnosti JEP, z. s. (ČFS ČLS JEP) a Katedrou sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové (FaF UK HK). Celé sympozium bylo v letošním roce zaměřeno především na terapii revmatických onemocnění a léčiva ovlivňující imunitu. Na sympoziu se každoročně schází kliničtí farmaceuti a příznivci klinické farmacie z řad nemocničních a veřejných lékárníků, univerzit, regulačních autorit a v menší míře i lékaři. Již poněkolikáté se sympozia účastnilo více než 400 odborníků. Celé sympozium prolínala příjemná atmosféra.

Již tradičně měli zájemci možnost zúčastnit se ještě před samotným zahájením symposia bloků e-DRBY I., II. aneb interaktivního řešení lékových problémů, kde bylo prezentováno mnoho zajímavých kazuistik z klinicko-farmaceutické praxe. Tyto bloky následoval hlavní páteční a sobotní odborný program. Celé sympozium pak uzavřelo sedm interaktivních workshopů zaměřených na zajímavá témata úzce propojená s farmaceutickou praxí.

Oba bloky e-DRBY I., II. byly vyplněny atraktivními přednáškami zaměřenými na různá aktuální témata z praxe a těšily se velkému zájmu ze strany posluchačů. Posluchači se navíc mohli aktivně zapojovat do průběhu sdělení prostřednictvím interaktivních hlasovacích zařízení. Použití hlasovacích zařízení představovalo zajímavé zpestření a aktuální provázání prezentované problematiky s názory a znalostmi posluchačů.

Oba bloky následovaly diskuze k přednášeným tématům a kazuistikám. Po přednášce zaměřené na klinicky významné interakce warfarinu s rifampicinem se rozvinula zajímavá diskuze zaměřená i na jiné interakce warfarinu (například s tramadolem) a problematiku enzymové indukce. V rámci prvního bloku přednesla velmi zajímavou kazuistiku pacientky po neurochirurgické operaci PharmDr. Hana Nováková. V průběhu přednášky srozumitelně nastínila algoritmy, kterými se během úpravy medikace pacientky řídila, a seznámila posluchače s významem stanovení formy hyponatremie. V kazuistice autorka mluvila o syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a jeho podobnosti se syndromem cerebrálně podmíněné ztráty soli (CSWS). U pacientky po neurochirurgické

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Julie Strážnická, Karel Hloch, Eva Zimčíková
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2018; 14(1e): e38–e48



operaci PharmDr. Nováková zvolila v terapii haloperidol a v návaznosti na tuto volbu byla vznesena v průběhu diskuze otázka, zda SIADH u pacientky nemohl být způsoben právě použitím haloperidolu. PharmDr. Nováková tuto možnost samozřejmě v úvahu vzala, avšak vzhledem k velmi krátké době podávání haloperidolu a dalším faktorům vliv haloperidolu vyloučila.

Nejen první, ale i druhý blok byl vyplněn zajímavými přednáškami. Nejprve se jednalo o myelosupresivní účinky metamizolu, poté následovala přednáška zaměřená na intoxikace levothyroxinem. Zde byla nastíněna kazuistika otravy levothyroxinem v kombinaci s benzodiazepiny, která přímo vybídla posluchače k diskusi na téma vlivu benzodiazepinů u svalových intoxikací. V rámci bloku e-DRBŮ byla věnována pozornost i úskalím a nežádoucím účinkům psychofarmak u geriatrických pacientů. Jako příklad posloužila kazuistika s pacientkou trpící delirantními stavy, které byly díky úpravě medikace eliminovány. Celý blok přednášek uzavřel Mgr. Vaníček, který se zaměřil na téma managementu péče o pacienty s přímými antikoagulancii na klinice kardiologie.

Symposium bylo oficiálně zahájeno úvodním proslovem předsedy programového a organizačního výboru sympozia prof. RNDr. Jiřího Vlčka, CSc., a přivítáním významných hostů. Mezi ně patřili představitelé ČFS ČLS JEP, z. s., a Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové (FaF UK HK) – předseda ČFS prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., a děkan FaF UK HK doc. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D., kteří celou akci zaštili. Symposia se dále zúčastnil proděkan FaF UK HK prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D., který představil změny ve studijních plánech předmětů klinická farmacie a farmaceutická péče na FaF UK, kde došlo k vyšší dotaci hodin a zároveň je možné tyto předměty studovat podrobněji v rámci jedné ze specializací studia. Do budoucna budou oba patřit mezi státní

zkoušky. Přítomen byl také zástupce Farmaceutické fakulty VFU Brno děkan MUDr. Tomáš Parák, Ph.D., který potvrdil zájem o klinickou farmacii rozvojem tohoto předmětu v rámci studia na VFU Brno a také zdůraznil spolupráci fakulty s jednotlivými odbornými společnostmi. Spolu s ním byl přítomen také proděkan PharmDr. Jan Šaloun, Ph.D. Prezident České lékárnické komory PharmDr. Lubomír Chudoba uvedl některé novinky ve zdravotnictví, kde v souladu s plánovaným lékovým záznamem pacienta vyvstane větší zodpovědnost lékárníka, a je tak nezbytné klást důraz na jejich kvalitní vzdělávání na poli klinické farmacie. Z dalších významných hostů byli přítomni: místopředseda ČFS ČLS JEP, z. s., PharmDr. Pavel Grodza, členka výboru Sekce klinické farmacie Slovenské farmaceutické společnosti PharmDr. Vlasta Kákošová, předsedkyně České odborné společnosti klinické farmacie Mgr. Jana Gregorová a další.

Po oficiálním zahájení konference byl otevřen blok přednášek zaměřený na revmatologická onemocnění. První dvě sdělení týkající se biologické léčby přednesli prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., a PharmDr. Petr Horák. Prof. Pavelka se ve své prezentaci věnoval současnému pohledu na účinnost a bezpečnost biologické léčby a jejímu postavení v algoritmu léčby autoimunitních revmatických onemocnění. Přednáška byla rozčleněna do tří částí dle jednotlivých autoimunitních revmatických onemocnění (revmatoidní artritida, spondyloartritidy, psoriatická artritida). U každého onemocnění byly popsány jeho základní rysy a na několika slidech komentován typický klinický obraz. Nechyběla ani současná doporučení pro léčbu výše uvedených onemocnění s důrazem na postavení biologických léčiv v těchto algoritmech. Hlavní část prezentace byla věnována jednotlivým biologickým léčivům, kde nejvýznamnější roli stále zaujímají inhibitory TNF- α . Z novějších zástupců se v léčbě revmatoidní artritidy

začínají prosazovat cílená syntetická choroba modifikující léčiva označovaná jako tsDMARDs působící jako blokátory januskináz a také inhibitory IL-6 a dále inhibitory IL-17A a IL-12/23 pro terapii spondyloartritid a psoriatické artritidy. Svě místo na slunci si začínají čím dál více získávat také tzv. biosimilars neboli léčiva schválená jako stejně účinná a mající stejný profil nežádoucích účinků jako referenční biologická léčiva. Na paměti je však třeba nadále uchovávat, že i přesto se nejedná o léčiva identická. Jejich využití v terapii vidí autor přednášky jako přínosné, jsou-li schválena regulačními autoritami a za respektování aktuálního konsensu, který udává, že změna (switch) biosimilars může být provedena za předpokladu, že je pacient o tomto kroku dobře informován, je to pro pacienta bezpečné a dojde ke snížení nákladů na léčbu. Závěrečný výhled do budoucnosti v podání prof. Pavelky vyzněl optimisticky. Dle jeho předpokladů dojde jednak k zavádění nových originálních biologických přípravků, ale zejména k navýšení celkového podílu biosimilars na trhu, mající za následek snížení cen, a tím se terapie stane dostupnější pro větší množství pacientů, kteří z této léčby jednoznačně profitují i přes možné nežádoucí účinky.

Následující prezentaci zaměřenou na terapeutickou hodnotu, regulační aspekty a roli farmaceutů na poli biologických léčiv si připravil PharmDr. Petr Horák, prezident Evropské asociace nemocničních lékárníků a vedoucí lékárník nemocniční lékárny FN Motol. První část prezentace se věnovala různým pohledům na biologická léčiva. Následovala časová osa rozvoje těchto léčiv zakončená rokem 2015 se vstupem prvních biosimilárních přípravků na trh. S tím také přichází otázka, jak tyto přípravky definovat a také regulovat. Samotných definic autor uvádí hned několik a jejich společného jmenovatele shrnuje v tom, že se jedná o léčiva vysoce podobná jinému biologickému přípravku. Značnou diskrepanci

pak vidí v oblasti regulace, o kterou se podílí Evropská unie regulující centrálně podmínky k registraci a jednotlivé národní státy, které rozhodují o podmínkách užití léčiv, jako jsou jejich možné záměny, úhrada atd. Následovalo zdůvodnění, proč u biosimilars nehovoříme o generických léčivech, a tento fakt byl podložen rozdílnými doporučenými postupy pro registraci těchto přípravků. Druhá část zaměřená na terapeutickou hodnotu biosimilars vysvětlila pomocí přiložených grafů jejich základní význam. Přesto, že tato léčiva nepřináší ze své podstaty nic „inovativního“, mají velký význam z důvodu zvýšení dostupnosti této biologické léčby pro pacienty. I vzhledem k tomuto faktu je biologickými léčivy a jejich biosimilars léčeno stále větší množství pacientů. To se pochopitelně odráží ve zvyšující se potřebě (nejen nemocničního) lékárníka orientovat se v této problematice. Za nezbytné autor považuje zejména dobré znalosti jednotlivých přípravků a jejich vzájemný vztah (biosimilární, bioidentické), schopnost edukace jak pacientů, tak zdravotnických pracovníků, sledování klinického účinku léčiv a v neposlední řadě také farmakovigilanční hlášení. Závěr sdělení patřil otázce zaměnitelnosti jednotlivých biosimilárních přípravků, která je v některých zemích přípustná, v ČR však zatím nikoli. Možnosti substituce spolu s tím, jaká bude role pojišťoven, pak autor uvádí jako jednu z otázek do budoucna v rámci biologické léčby.

První dva příspěvky završila rozsáhlá a velmi podnětná panelová diskuze, při které na otázky účastníků konference odpovídali společně oba přednášející. Kromě otázky pojmenování biosimilars formou názvů či čísel pacientů byla v diskuzi řešena i otázka hodnocení kvality a bezpečnosti biosimilars, ze které vyplynulo, že zásadní jsou nároky kladené na výrobu, skladování a transport biosimilars, dále že v současnosti existují i analytické metody, které lze použít při hodnocení biosimilars. PharmDr. Horák



pro dokreslení odpovědi uvedl zároveň příklad studie s glykosylací, kdy existovala variabilita mezi jednotlivými šaržemi, a zdůraznil, že existuje sice velké množství metod, které jsou velmi citlivé, avšak chybí informace o tom, jaké bude mít dopady určitá změna v molekule biosimilars na pacienta. Na tuto odpověď navázal dotaz zaměřený na frekvenci infekčních komplikací – konkrétně zda dochází k celkové sepsi až úmrtí u pacientů. Prof. Pavelka na tuto otázku odpověděl, že infekce se objevují u 2–3 % pacientů ročně a v rámci předcházení tomuto jevu je kladen důraz na to, aby se u pacientů před nasazením léčby nevyskytovaly případné zdravotní komplikace jako například zubní granulomy, záněty apod.

Zajímavým rozdělením přednášky do dvou bloků oživil konferenci prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., a doc. MUDr. Petr Bradna, CSc., jejichž přednáška byla zaměřena na téma „Rizika farmakoterapie používané v revmatologii“. První částí se chopil prof. Vlček, který hned na úvod zdůraznil roli farmaceutů a jejich možnosti ovlivňovat účinnost a rizika v léčbě pacienta za použití algoritmu SAZE, který je nápomocen při minimalizaci rizik a maximalizaci účinku dané farmakoterapie. V následující části pak byla postupně přednesena jednotlivá léčiva ze skupiny syntetických chorobu modifikujících léčiv (DMARDs) – methotrexát, leflunomid, sulfasalazin a hydroxychlorochin. Pro každé léčivo byl uveden mechanismus účinku, podrobný popis nežádoucích účinků (NÚ) dle orgánové soustavy včetně konkrétního projevu a doby, za jakou se nejčastěji daný NÚ projeví. U některých NÚ pak nechyběly ani možné způsoby, jak vzniklé komplikace vyřešit. Sdělení bylo oživeno dvěma zajímavými kazuistikami. První z nich zachycovala postupný rozvoj jaterních komplikací u pacientky s revmatoidní artritidou, zatímco druhá popisovala stejný problém tentokrát u pacienta s diagnózou polymyalgia rheumatica. V navazující přednášce doc. Bradny s názvem

„Co by měl pacient o antirevmaticích vědět a co by mu měl farmaceut připomenout“ byl prezentován výčet jednotlivých léčiv používaných v revmatologii, a to jak syntetických, tak i biologických včetně těch užívaných na terapii častých komorbidit (např. statiny). Následovaly snímky, na kterých autor uvedl nejprve obecná rizika (alergické reakce, poškození GIT, vysoká non-adherence pacientů apod.) a posléze také rizika specifická spojená s konkrétním léčivem (např. vysoké riziko infekce způsobené blokátory TNF). Další, pro posluchače jistě velmi zajímavá a bezesporu přínosná, část uváděla specifické situace, při kterých může být farmaceut prvním kontaktem a dle pozorování doc. Bradny z praxe také velmi důležitým článkem v péči o tyto pacienty. Patří sem zachycení jinak běžné infekce, kdy imunosuprimovaný pacient nekontaktuje lékaře, nebo zachycení dalších projevů a rizikových faktorů zejména kardiovaskulárních onemocnění, která se u revmatiků vyskytují častěji (např. kouření, projevy ischemických chorob srdce, mozku a periferních cév). Dále také neplánovaná gravidita, riziko rozvoje onkologického onemocnění a v neposlední řadě cesta do exotických zemí – to všechno jsou situace, při kterých by měl lékárník striktně doporučit pacientovi konzultaci s ošetřujícím lékařem.

Svou přednáškou na téma „Vybrané komplikace revmatických chorob a současné přístupy k jejich řešení“ zaujala i MUDr. Hana Ciferská, Ph.D. Nejprve posluchače seznámila s průběhem systémových onemocnění pojiva, na jejichž rozvoji se podílí genetická predispozice, hormonální vlivy a vlivy zevního prostředí. Dále byly v přednášce zmíněny zobrazovací a laboratorní diagnostické metody a samozřejmě jednotlivá onemocnění, zejména systémový lupus erythematoses a revmatoidní artritida. Široce byly rozebrány i malignity u revmatoidní artritidy i systémového lupus erythematoses a faktory predikující riziko vzniku malignity u pacien-



tů s polymyozitidou a dermatomyozitidou. V přednášce nechyběla ani prevence a screening hlavních komorbidit – např. u kardiovaskulárních chorob monitorace rizikových faktorů a edukace o zvýšeném riziku nebo u osteoporózy pravidelné denzitometrické vyšetření zejména u postmenopauzálních žen a nemocných v úvodu steroidní terapie.

Předposledního sdělení na téma „Terapie hyperurikémie a dnové artritidy“ se ujal opět doc. MUDr. Petr Bradna, CSc., a hned na začátku svého sdělení objasnil posluchačům, jak to s hyperurikémií bylo v rámci fylogeneze člověka s důrazem na značný nárůst prevalence onemocnění v současnosti. Velmi zajímavé snímky následně ukazovaly, v čem je lidem hyperurikémie vůbec prospěšná. Kromě zvýšení antioxidační kapacity totiž pravděpodobně přispívá i k zvýšení inteligence a působí neuroprotektivně. Následující část zabývající se patogenezí a diagnostikou onemocnění byla doplněna celou řadou názorných obrázků, které posluchačům značně usnadnily orientaci v daném problému. Velmi poutavá prezentace pokračovala spojením dnové artritidy a zvýšeného výskytu dalších typických komorbidit, mezi které patří metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění, rozvoj diabetu, nefropatie a také erektilní dysfunkce. V souladu s výše uvedeným pak byla prezentována studie ukazující na snížení rizika rozvoje Alzheimerovy demence u pacientů trpících dnou, a to o 24 %. Na závěr svého sdělení se doc. Bradna věnoval terapii dny, kde vyzdvihl zejména klíčový význam zdravého životního stylu, zejména pohybu a diety chudé na puriny. Samotná terapie byla rozdělena na preventivní a léčbu akutního záchvatu. V terapii akutního záchvatu se do hry vrací poněkud opomíjený kolchicin s úpravou dávkování tak, aby se zabránilo nepříjemnému rozvoji průjmu po jeho podávání. Do hry se však i zde dostávají moderní biologická léčiva. V tomto případě se jedná o blokátory IL-1. Relativní

novinku pak představuje inhibitor urátového transportéru lesinurad, který však není v ČR registrován. Léčba mezizáchvatového období soustředí se na léčbu k cíli, tzn. dosažení hodnot urikémie pod 360 mmol/l, využívá zejména přípravky obsahující alopurinol. Nedaří-li se jejich pomocí cíle dosáhnout, je k dispozici ještě další preparát febuxostat. Svě sdělení doc. Bradna uzavřel připomenutím nutné úzké spolupráce pro zdárnou terapii po ose lékař–farmaceut–pacient.

První den symposia uzavřela MUDr. Dana Tegzová s přednáškou zaměřenou na terapii revmatických chorob u osob ve fertilním věku, v těhotenství a laktaci. Nelehkého úkolu zaujmout auditorium v pokročilejších odpoledních hodinách se však zhostila na výbornou, a toto zajímavé téma nezůstalo bez odezvy ani v následující diskuzi. Výčet onemocnění, která nejčastěji způsobují komplikace u pacientů ve výše zmíněných obdobích, následovala jednotlivá rizika plynoucí pro matku i její dítě, a to jednak z povahy samotného onemocnění, ale také ze zvolené medikace (imunosupresiva, cytotoxická léčiva). Autorka dále zdůraznila nezbytnost dlouhodobé přípravy a spolupráce s revmatologem při plánovaném těhotenství u pacientů s revmatickými chorobami a také změny, které mohou během těhotenství nastat. U některých onemocnění dochází během těhotenství dokonce ke zmírnění aktivity (revmatoidní artritida), u jiných naopak hrozí jejich progrese (systémový lupus erythematoses). Následující část se věnovala onemocnění zvanému lupus neonatorum, které postihuje novorozence vlivem pasivního transplacentárního přenosu autoprotilátek a může vyústit od méně závažných kožních projevů až v závažnou kongenitální atrioventrikulární blokádu vyžadující doživotní kardiostimulaci. Podobně závažným onemocněním je antifosfolipidový syndrom, který může provázet revmatické nemoci matky a vést k vyššímu



výskytu tromboembolických příhod a následnému recidivujícímu úmrtí plodu. Antikoagulační terapie je zde nezbytná. Na několika závěrečných snímcích byla uvedena nejčastěji používaná léčiva v těhotenství a laktaci ze skupiny antirevmatik, DMARDs, ale také biologická léčiva. Ta, pro která máme dostatečnou evidenci o účinnosti (infliximab, adalimumab, etanercept a certulizumab), jsou i přes kratší zkušenosti považována za relativně bezpečná a nebyla u nich prokázána teratogenní nebo onkogenní aktivita. Zároveň pronikají jen v nízkém množství do mateřského mléka. Za hlavní riziko současnosti je u biologické léčby považován imunosupresivní vliv na novorozence.

Po skončení poslední přednášky následovala opět květnatá diskuze, při které posluchače zajímala terapie gravidních žen pomocí různých imunosupresivních a imunomodulačních léčiv, podávání antikoncepce ženám s antifosfolipidovým syndromem a také, jestli je v některých případech nezbytné podávat v těhotenství léčiva kontraindikovaná pro toto období dle SPC. Druhá vlna dotazů mířila na doc. Bradnu, u kterého se posluchači dotazovali na vliv antioxidační schopnosti kyseliny močové a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, na „renesanci“ v terapii dny pomocí kolchicinu a na to, zda nepozoruje posun rozvoje tohoto onemocnění směrem k mladšímu věku.

Sobotní program sympozia otevřela čtyři volná sdělení. První vystoupil Mgr. Ondřej Šimandl s příspěvkem na téma „Imunosupresiva: dispenzační optimum“, kde se zaměřil na imunosupresiva obecně a jejich indikaci, základní skupiny imunosupresiv a především edukaci pacienta užívajícího imunosupresiva – konkrétně specifika dispenzace imunosupresivně působících léčiv. V rámci dispenzace byl zdůrazněn vztah imunosupresiv k jídlu, užití v určité denní době, způsob aplikace a uchovávání nebo režimová

opatření přímo související s touto terapií (zvýšení hygieny, očkování, ochrana před slunečním zářením apod.). Posluchači se v diskuzi ptali na otázku odděleného uchovávání imunosupresiv od ostatních léčiv. Mgr. Šimandl odpověděl, že uchovávání v obalu je z důvodu stability imunosupresiva a pacienti, kteří imunosupresiva užívají a chtějí si je dát do dávkovače s ostatními léčivy, vkládají jednotlivé dávky imunosupresiva do dávkovače ustřižené v blistru.

Dalšího sdělení na téma „Klinické využití respiračního kvocientu z nepřímé kalorimetrie u kriticky nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče“ se ujala Mgr. Anna Patková. Do problematiky uvedla posluchače úvodním slovem o kriticky nemocných pacientech a jejich výživě. Dále posluchače seznámila s metodou nepřímé kalorimetrie, kterou se stanovuje energetický výdej a respirační kvocient (oxidace nutričních substrátů), a s metodou bioimpedanční spektroskopie (stanovení množství tělesných tekutin a jejich distribuce v extra- a intracelulárním prostoru). V závěru jejího sdělení posluchače zajímalo, zda by se dalo využít této metody u geriatrických pacientů. Tato metoda již podle autorky byla na geriatrických pacientech uplatňována, avšak vyžaduje čas, finanční prostředky a kvalifikovanou osobu, která bude pacienta monitorovat.

Zřejmě největší ohlas vyvolal u posluchačů příspěvek PharmDr. Jany Šolínové na téma „Pracovní skupina Konzultační činnost v lékárně“, ve kterém představila tuto nově vzniklou pracovní skupinu pod záštitou Sekce klinické farmacie ČFS ČLS JEP. Cílem této skupiny je podílet se na konzultační činnosti v lékárnách v České republice, a to konkrétně rozvíjet metodiku pro provádění individuálních konzultací v lékárně, účastnit se edukace lékárníků v oblasti poskytování individuálních konzultací, trénovat schopnost identifikovat a řešit problematickou situaci v terapii pacienta

spadající do kompetence a odbornosti lékárníka, dokumentovat, analyzovat a publikovat výstupy z individuálních konzultací v lékárnách a vytvořit prostředí pro vzájemnou výměnu zkušeností a tím podporovat rozvoj spolupráce mezi lékárníky a ostatními zdravotníky. Členové této skupiny realizují dvoudenní garantovaný kurz ČLnK „Základy poskytování odborných konzultací pacientům v lékárně včetně řešení lékových problémů“, v roce 2016 se členové skupiny zapojili do pilotního projektu ČLnK a Všeobecné zdravotní pojišťovny „Lékařník – odborný poradce“ – konkrétní části projektu „Konzultační činnost – lékové interakce“. Příspěvek PharmDr. Šolínové vyvolal bouřlivou diskuzi. Jedna z otázek se týkala zpětné vazby lékařům a toho, jaká je doposud zkušenost se spoluprací s lékaři. V současnosti je možnost napsat zprávu pro lékaře i s citací aktuální literatury dokládající navrženou intervenci lékárníka. Poslední otázka byla zaměřena na zajímavé výstupy z činnosti této skupiny. Zde PharmDr. Šolínová zmínila bariéry v lékárnách pro poskytování konzultací, kterými jsou zejména prostory v lékárně a čas. Závěrem poznamenala, že máme v současnosti mnoho nadějných lékárníků, kteří jsou schopni lékové problémy identifikovat a navrhnout kvalifikovaná řešení.

Blok volných sdělení uzavřela se svou přednáškou na téma „Farmaceutická péče u perorálních antikoagulancií v ČR a SR“ PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D. Ve své přednášce představila skupinu iPACT – mezinárodní expertní skupinu věnující se podpoře racionální farmaceutické péče o pacienty s perorálními antikoagulanciemi. Dále představila průřezovou studii z roku 2016 a kampaň „Heart Rhythm Week 2017“. Průřezové studie se účastnilo celkem 854 lékárníků z České a Slovenské republiky. Respondenti byli prostřednictvím on-line dotazníku tázáni na sociodemografické údaje, míru jistoty při výdeji antikoagulancií a také na vzdělávání

zaměřené na problematiku antikoagulační terapie. Lékárníci se cítili relativně jistě při poskytování základních informací pacientům s warfarinem nebo nízkomolekulárními hepariny. Větší nejistota byla zaznamenána u přímých perorálních antikoagulancií, především u tzv. switchingu, bridgingu nebo u řešení krvácivých stavů. Data z České a Slovenské republiky korespondovala s odpověďmi lékárníků z ostatních zemí.

Konference dále pokračovala dvěma bloky zaměřenými na imunologii, ve kterých přednesli zajímavá sdělení doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc., na téma „Terapie atopické dermatitidy“ a MUDr. Irena Krčmová, CSc., na téma „Alergická rýma – klinické aspekty a léčba“. Ve své přednášce MUDr. Salavec posluchače nejprve seznámil se stoupající prevalencí atopického ekzému (15–30 % dětí, 2–10 % dospělých) a dále se věnoval prognóze tohoto onemocnění. Z terapie atopické dermatitidy MUDr. Salavec zdůraznil systémovou imunomodulační terapii u části pediatrických i dospělých pacientů, kteří neadekvátně reagují na lokální terapii a/nebo fototerapii. Indikace specifické léčby je založena na individuálním stavu pacienta, preferencích a komorbiditách. Kromě systémové imunomodulační terapie byla přednáška rovněž věnována i lokální aplikaci emoliencií, kortikoidům nebo inhibitorům interleukinu. Nebyla opomenuta ani fototerapie. MUDr. Irena Krčmová, CSc., navázala na MUDr. Salavce s přednáškou na téma alergické rýmy, ve které se zaměřila nejen na prevalenci a patofyziologii onemocnění, ale i na faktory, které alergickou rýmu vyvolávají, diferenciální diagnostiku a léčbu. Kromě eliminace alergenů a edukace pacienta byla zmíněna i alergenová imunoterapie, kdy jsou dlouhodobě aplikovány subkutánně nebo sublinguálně dávky terapeutického alergenu. Kromě možnosti alergenové imunoterapie se při terapii alergické rýmy uplatňují antihistaminika



II. generace s imunomodulačními vlastnostmi a vysokou afinitou a selektivitou k H1 receptorům či nazální kortikosteroidy.

První blok přednášek zaměřených na imunologii uzavřela MUDr. Bronislava Novotná, Ph.D. Ve své přednášce věnované bezpečnosti léčby alergií a astmatu v těhotenství seznámila posluchače s alergickými chorobami v těhotenství (prevalencí alergické rýmy, astmatu a atopického ekzému), fyziologickými a imunologickými změnami v těhotenství. Zároveň upozornila na nárůst počtu pacientek s alergickými nemocemi v těhotenství a nárůst počtu dětí s rizikem vzniku alergických onemocnění.

Poslední blok symposia otevřel svou přednáškou na téma „Lékové problémy antihistaminik“ prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc. V přednášce kladl důraz na algoritmus SAZE při odhalování rizika, posouzení individuálního rizika a řešení klinicky významného rizika. Posluchači byli seznámeni s typy histaminových receptorů, nežádoucími účinky histaminu a léčivy zvyšujícími jeho hladinu. Poté se prof. Vlček zaměřil na léčiva spadající mezi blokátory H1 a H2 receptorů a jejich nežádoucí účinky. Zmíněny byly i kardiotoxické účinky antihistaminik, kdy byla antihistaminika rozdělena podle vlivu na QT interval na ta s proarytmogenním účinkem (difenhidramin a hydroxyzin) a antihistaminika bez vlivu na QT interval (např. fexofenadin, cetirizin, bilastin, desloratadin).

Svou přednáškou poté pokračoval MUDr. Mojmír Račanský, který se zabýval imunomodulací v klinické praxi – konkrétně se zaměřil na recidivující infekce dýchacích cest (RIDC). Toto téma bylo velmi zajímavé vzhledem k tomu, že recidivující infekce dýchacích cest patří mezi nejčastější příčiny hospitalizací a zároveň dochází k nárůstu úmrtnosti na chronická onemocnění dolních cest dýchacích. Následkem recidivujících respiračních infektů jsou poté nejen komplikace (např. ztráta

sluchu, respirační nebo kardiální dekompenzace) a časté používání až nadužívání antibiotické terapie, ale rovněž časté užívání pomocných léčiv (nesteroidních antiflogistik, dekongestiv, mukolytik, antitusik apod.). MUDr. Račanský zdůraznil nutnost zahájit léčbu RIDC včas, aby se zabránilo recidivám, chronicitě a nutnosti chirurgického zásahu. Poté MUDr. Račanský charakterizoval vybrané imunomodulační prostředky dostupné na českém trhu, jako jsou vepřový transfer faktor, inosin pranobex, bakteriální lyzáty. V diskuzi bylo mimo jiné rozebíráno zastavení výroby přípravku Ribomunyl.

Předposlední přednáška MUDr. Ireny Krčmové, CSc., na téma „Hereditární angioedém – diferenciální diagnostika a léčba“ mohla posluchače zaujmout především zajímavými kazuistikami. Kromě kazuistik autorka posluchače uvedla do problematiky angioedému, který charakterizovala jako ohraničený, lokalizovaný otok hlubších vrstev kůže a podkoží, popřípadě sliznice střev nebo dýchacího traktu a uvedla, že zkušenost s angioedémem má až 15 % populace. Posluchači byli seznámeni i s typy angioedému a zásadními mediátory, které se při něm uplatňují, klinickou manifestací angioedému, diagnostickými kritérii a terapií hereditárního angioedému. Zároveň byli posluchači upozorněni na ACE inhibitory a jejich vztah k angioedému, kdy podkladem je prozánětlivý vasoaktivní bradykinin. Na užívání ACE inhibitorů byl rovněž vznesen dotaz během diskuze – konkrétně pokud by bylo velké podezření u pacienta na angioedém po užívání ACE inhibitorů a po půl roce vysazení bychom se k ACE inhibitorům vrátili, jak moc je tento krok pro pacienta rizikový? MUDr. Krčmová odpověděla, že zcela nevíme, proč u ACE inhibitorů angioedém vzniká. Je tu však možnost, že pacienti mají špatný metabolismus bradykininu, a proto je lepší u takových pacientů místo ACE inhibitorů zvolit sartany.



Celé sympozium uzavřela velmi zajímavou přednáškou zaměřenou na polékové alergické reakce MUDr. Lenka Sedláčková. Posluchači byli nejprve uvedeni do problematiky lékových alergií a poté do léčby anafylaxe vyvolané léčivy (neliší se od anafylaxe jiné etiologie). MUDr. Sedláčková posluchače seznámila i s laboratorními vyšetřeními k průkazu alergie na určité léčivo, kožními testy nebo s provokačním testem. V průběhu přednášky měli posluchači příležitost dozvědět se o existenci Pracovní skupiny pro lékové alergie, která byla z iniciativy České společnosti alergologie a klinické imunologie založena v roce 2013. Členové této skupiny poskytují konzultace k problematice lékových hypersenzitivních reakcí a možnostem jejich diagnostiky a managementu v celé České republice. Závěrem přednášky zaznělo několik dotazů – například dotaz týkající se zkřížené alergie na beta-laktamy. Zde MUDr. Sedláčková detailně vysvětlila rozdíl vazby alergií přímo na beta-laktamové jádro a alergií, které jsou zaměřené na postranní řetězce beta-laktamových antibiotik. Podotkla, že v SPC jsou formulace širší.

V tomto ročníku sympozia nemohla chybět ani posterová sekce, kterou mohli účastníci sympozia navštěvovat o všech přestávkách. Celkem bylo vystaveno 16 posterů. Různé oblasti, kterými se posterové příspěvky zabývaly, poskytly účastníkům široký náhled na aktuální výzkum v klinické farmácii a farmaceutické péči. Během přestávek proběhlo v posterové sekci mnoho zajímavých diskuzí k jednotlivým tématům. Odborná hodnotící

komise vybrala jako autora nejlepšího posterového sdělení s názvem „Analýza faktorů ovlivňujících riziko pádů – pilotní výsledky“ Mgr. Jana Vosátka z FaF UK.

Účastníky sympozia mohla zaujmout i nabídka sedmi workshopů se zajímavými tématy, ve kterých si posluchači mohli zvyšovat své znalosti v malých skupinách. Jednalo se konkrétně o: „Řešení lékových problémů u nemocných s revmatickými onemocněními“; „Přístupy v používání antibiotik v klinické praxi v kazuistikách pro klinické farmaceuty II“; „Polékové alergické reakce pro klinické farmaceuty v kazuistikách“; „Minimum z pediatrie pro lékárníka“; „Inhalační a další pomůcky pro pacienta s astma nebo CHOPN“; „Farmaceutická péče o pacienty s alergickými projevy“ a „Management antikoagulancií v kazuistikách“. V průběhu workshopů se opět rozvinuly mnohé zajímavé diskuze, které jednotlivé účastníky jistě obohatily o nové informace a náhledy na řešení rozličných situací při poskytování lékárenské a klinicko-farmaceutické péče. I přesto, že na letošním sympoziu bylo vyřešeno mnoho zajímavých otázek, ještě více jich zůstává stále nezodpovězeno. Proto bychom vás rádi pozvali do Mikulova na další – tentokrát výroční dvacátý ročník sympozia, které se uskuteční 23.–24. 11. 2018 a bude zaměřeno na terapii neurologických a cévních onemocnění. Na shledanou v Mikulově!

Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV 260 417.







Praktické lékárenství

Ročník 14, 2018, 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.**



Thumbnail

Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz