

Praktické lékárenství

2018

4^E

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

MEDICAMENTA NOVA

Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Glukózové senzory v léčbě diabetu

Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 2. část

Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra

Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE

Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamů k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích



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

Obsah

MEDICAMENTA NOVA

- 3** Tomáš Douša
Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 10** Jan Šoupal
Glukózové senzory v léčbě diabetu
- 18** Iva Prokopová
Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 2. část

- 28** Jolana Marková, Rudolf Kotas
Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra

- 38** Michal Prokeš, Josef Suchopár
Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

FARMACEUTICKÁ TECHNOLOGIE

- 50** Aleš Franc, Jan Elbl, Jan Muselík, Kateřina Kubová, David Vetchý
Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamu k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích

INFORMACE

- 57** Pavel Grodza
34. Lékárnické dny v krásném Písku, měste patriotů a studentů
- 61** Martin Doležal
Významné životní jubileum prof. RNDr. Lud'ka Jahodáře, CSc.

NEKROLOG

- 63** Pavel Grodza
Vzpomínka na prof. Jana Solicha



Vedolizumab, jeho farmakologický profil a léčebné využití

Tomáš Douša

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK,
Centrum pro idiopatické střevní záněty, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vedolizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka určená k léčbě nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Inhibuje $\alpha 4\beta 7$ integrin, a tak selektivně blokuje přilnutí leukocytů (aktivovaných GIT-tropných lymfocytů) k cévní stěně a migraci do střevní submukózy, a tím brání patologickému zánětu v trávicí trubici. Účinnost vedolizumabu byla prokázána jak ve studiích, tak i v reálné klinické praxi, zejména u ulcerózní kolitidy. Výborný bezpečnostní profil, nový mechanismus účinku a klinická potřeba nové léčby idiopatických střevních zánětů vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi.

Klíčová slova: vedolizumab, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, biologická léčba.

Vedolizumab, its pharmacological profile and therapeutic use

Vedolizumab (VDZ), a humanized monoclonal antibody, is approved for use in ulcerative colitis and Crohn's disease (IBD). Vedolizumab inhibits leukocyte vascular adhesion and migration into the gastrointestinal tract through $\alpha 4\beta 7$ integrin blockade. Clinical effectiveness of vedolizumab was evident in both the CD and mainly in UC populations. These findings are consistent with observations from clinical trials, and from real

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Douša, Ph.D., tomas.dousa@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika, Subkatedra gastroenterologie, Lékařská fakulta UK, Centrum pro idiopatické střevní záněty,
Fakultní nemocnice Hradec králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 11–14

Článek přijat redakcí: 3. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2018



word experience too. The improved safety profile, novel mechanism of action and clinical need for new therapies has led to the rapid adoption of vedolizumab use in clinical practice.

Key words: vedolizumab, Crohn's disease, ulcerative colitis, biologic therapy.

Úvod

Etiologie obou hlavních zástupců idiopatických střevních zánětů (IBD) – ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby je neznámá a patogeneze obou nemocí je známa jen neúplně. Jedná se o imunologicky zprostředkovaná chronická zánětlivá onemocnění, většinou progresivní, s postupně se zhoršujícím průběhem, ale i možností spontánního zlepšení. Onemocnění vzniká a reaktivuje se u geneticky predisponovaných jedinců, kdy faktory zevního prostředí přechodně poškozují slizniční bariéru. Dochází k poškození rovnováhy mezi prospěšnými a patogenními střevními bakteriemi a ke stimulaci T-buněčné imunitní odpovědi na podskupinu střevních komensálních bakterií. Onemocnění je heterogenní, se širokým spektrem střevních i mimostřevních projevů, charakterizované rozmanitými genetickými abnormalitami, kdy různé genetické abnormality vedou k podobným fenotypickým projevům (1, 2). Onemocnění postihuje přibližně 0,3–0,5 % naší populace. Význam onemocnění ale spočívá ve faktu, že incidence a prevalence idiopatických střevních zánětů vzrůstá a postihuje zejména mladé lidi v reprodukčním věku. V Evropě je postiženo 2,5–3 miliony lidí a přímé náklady na jejich léčbu tvoří téměř 6 bilionů euro ročně (3, 4).

Spolu s konvenční terapií, která zahrnuje aminosalicyláty, kortikosteroidy, imunosupresiva, antibiotika a probiotika, využíváme stále více léky označované souhrnně jako biologická léčiva. Léčba biologickými preparáty znamená podávání látek s přísně vyhrazeným mechanismem

účinku a specifickou cílovou strukturou. Cílem zásahu je molekula s klíčovým postavením v patogenezi nemoci. U idiopatických střevních zánětů v předchozích 25 letech byla biologická léčba synonymem pro protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (anti-TNF- α).

Medikamentózní terapie IBD včetně anti-TNF nedosahuje optimální efektivity. V klinické praxi na indukční léčbu anti-TNFa příznivě odpoví 90 % pacientů. V prvním roce udržovací léčby terapii ukončí 20–30 % pro ztrátu odpovědi nebo výskyt nežádoucích účinků, k další sekundární ztrátě odpovědi nebo ukončení léčby pro infekční komplikace a imunopatologické projevy dochází u 10–15 % nemocných ročně. Různé a značně odlišné fenotypické projevy IBD nasvědčují tomu, že při spuštění zánětu může být ve hře několik různých patofyziologických mechanismů, které nakonec vedou k podobným chorobným projevům. Jeden způsob léčby nemůže být účinný u každého pacienta s různými fenotypy nemoci (5, 6). Důvodem neúspěchů je mimo jiné neznámá etiologie a neúplně známá patogeneze obou nemocí, která znemožňuje zavedení kauzální terapie. Terapie je založena pouze na potlačení určité části patogenetického řetězce zánětu. Pokroky v poznání patogeneze IBD a procesu imunitní odpovědi v trávicí trubici vedly v nedávné době k vývoji nových biologických preparátů i malých molekul – inhibitory cytokinů (např. interleukinu 12/23), inhibitory cytokinových signálních cest (Janus kinázy, SMAD7), inhibitory transkripčních faktorů a další. Jako první z nových biologik se dostaly na



trh protilátky, které selektivně blokují molekuly zapojené do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva.

Patogeneze zánětlivé reakce v trávicí trubici

Zánětlivá reakce v trávicí trubici je zprostředkována zejména T lymfocyty. T lymfocyty cirkulují mezi krevním řečištěm a periferními lymfatickými orgány bez schopnosti infiltrovat tkáň v místě zánětlivé reakce. Po setkání s antigénem (prostřednictvím antigen prezentujících buněk) v lymfatických uzlinách dochází k jejich aktivaci, klonální expanzi, a tím k přeměně v efektorové T lymfocyty. Během tohoto procesu exprimují lymfocyty na svém povrchu receptory označované jako integriny. Jejich prostřednictvím pak dochází k uchycení a migraci T lymfocytů z cévního řečiště do tkáně tam, kde cévní endotel exprimuje příslušné povrchové ligandy. Proces aktivace lymfocytů tedy determinuje tkáňovou specifitu T lymfocytů. Migrace aktivovaných lymfocytů do tkáně je složitý proces, na jehož počátku je zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (TNF α , interleukin-1, apod.) aktivovanými makrofágy. Tyto látky aktivují cévní endotel ke zvýšené expresi povrchových receptorů, mezi nimiž hrají klíčovou roli selektiny a adresiny. První z nich slouží k počátečnímu uchycení (tzv. tethering) cirkulujících lymfocytů k cévní stěně. Tím je zpomalen jejich pohyb a takto uchycené lymfocyty pak pozvolna rolují (rolling) po vnitřním povrchu cévní stěny do okamžiku navázání pevnějšího spojení s endotelem. Toto spojení zajišťují již zmíněné integrinové receptory vazbou na jejich endoteliální ligandy (adresiny). Pevně uchycený lymfocyt pak proniká mezibuněčnými spoji do okolní tkáně. Funkce integrinů však není omezena pouze na mechanické uchycení lymfocytů k endotelu. Vazbou integrinů na endoteliální ligand dochází ke spuštění nitrobuněčných signálních cest a ke změně buněčných funkcí. A naopak, tato nitrobuněčná

modulace zpětně zvyšuje afinitu extracelulární receptorové části integrinových molekul k jejich endoteliálním ligandům (7, 8).

Aktivované lymfocyty ve tkáni střeva exprimují na svém povrchu preferenčně integrinové molekuly označované jako $\alpha 4\beta 7$. Klíčovým ligandem pro tento typ integrinu je tzv. mucosal addressin cell adhesion molecule 1, zkráceně MAdCAM-1. Tento typ adresinové molekuly se vyskytuje na endotelu slizničních kapilár tenkého a tlustého střeva a v přilehlých Peyerských plátech. Blokádou vazby $\alpha 4\beta 7$ integrinu na MAdCAM-1 lze zasáhnout do průběhu zánětlivé reakce v oblasti trávicí trubice. Prvním představitelem této generace tzv. antiintegrinových protilátek byl natalizumab, celosvětově využívaný k terapii roztroušené sklerózy.

Natalizumab

Natalizumab je rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátkou třídy IgG4 cílenou proti integrinové podjednotce $\alpha 4$. Vazbou na ni blokuje nejen aktivitu integrinu $\alpha 4\beta 7$ (ve střevě), ale také integrinu $\alpha 4\beta 1$, který je přítomen na povrchu leukocytů celého těla (vyjma neutrofilů). Cílovým ligandem integrinu $\alpha 4\beta 1$ je adresin VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) a jejich vzájemná vazba umožňuje migraci aktivovaných leukocytů do většiny orgánů, včetně centrálního nervového systému (9, 10, 11, 12). To je vysvětlením vzniku závažných mozkových komplikací, které mohou při imunosupresi mozkové tkáně vzniknout. Jedná se o oportunní infekci způsobenou JCV (John Cunningham Virus) vznikající při oslabení imunní odolnosti CNS (například při HIV), kdy se virus transformuje z formy latentní do virulentní a způsobí tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Toto onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu a není známa kauzální léčba. Natalizumab způsobuje kromě útlumu zánětu



v trávící trubici i imunosupresi mozkové tkáně a je tak efektivní v léčbě roztroušené sklerózy, ale také způsobuje predispozici k progresivní multifokální leukoencefalopatii (13, 14, 15). V Evropě není léčba Crohnovy choroby natalizumabem povolena, je použitelný jen u pacientů s roztroušenou sklerózou. Rizika spojená s léčbou natalizumabem vedla k tomu, že hlavní pozornost byla následně upřena na jinou antimigrační protilátku působící pouze selektivně v trávící trubici – vedolizumab.

Vedolizumab

Vedolizumab je monoklonální protilátka cílená na $\alpha 4\beta 7$ integrin a selektivně brání migraci GIT-tropných lymfocytů do střevní submukózy, a tím brání zánětu v trávící trubici.

Jeho vývoj začal v Bostnu v Massachusettské všeobecné nemocnici v 80. letech minulého století. Původní myši protilátku proti integrinu $\alpha 4\beta 7$ popsal Lazarovits v roce 1984 (16). Důkazy o efektu této látky byly publikovány v roce 1996 na vzorku opic Tamarín pinčí. U těchto opic se v zajetí může rozvinout spontánně střevní zánět, který svým chováním i histologickým charakterem odpovídá ulcerózní kolitidě. Aplikace monoklonální protilátky proti integrinu $\alpha 4\beta 7$ vedla u opic k jednoznačnému potlačení zánětlivé aktivity, a potvrdila tak předpoklad, že terapeutický koncept založený na blokádě integrinových receptorů může být efektivní (17).

Po úspěšných klinických studiích fáze I a II s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou (7, 18, 19, 20, 21) a bezpečnostních studiích, které prokázaly, že nedochází k snižování imunitní schopnosti v mozku (22), bylo ve výzkumu pokračováno. Negativní fakt, že až 38 % pacientů vyvinulo autoprottilátku, vedla k tomu, že firmou Millennium Pharmaceuticals byla vyvinuta nová technologie výroby – současná molekula vedolizumabu

je produkována v buněčných liniích ovariálních buněk čínských křečků. Je minimálně imunogenní a má jen nepatrné riziko vzniku protilátek (23).

Studie GEMINI

Od r. 2006 byla zahájena série studií se zaměřením na bezpečnost vedolizumabu a účinnost u nemocných s ulcerózní kolitidou a Crohnovou nemocí pod názvem GEMINI (24). Projekt zahrnoval několik tisíc nemocných s IBD a proběhl ve třech stovkách center na pěti kontinentech. Cílem studie GEMINI I bylo ověřit účinnost a bezpečnost vedolizumabu u nemocných se středně a vysoce aktivní ulcerózní kolitidou, kteří neodpovídali adekvátně na konvenční terapii, případně takovou léčbu netolerovali (25). V indukční fázi bylo dosaženo klinické odpovědi u 47 % léčených vedolizumabem, odpověď v placebové skupině dosáhla 25,5 %, rozdíl byl vysoce statisticky signifikantní. Ještě příznivěji se jeví výsledky roční udržovací léčby vedolizumabem: klinické remise dosáhlo 42–45 % pacientů léčených vedolizumabem (v závislosti na intervalu dávky 4 nebo 8 týdnů), v placebové skupině bylo v remisi po jednom roce necelých 16 % nemocných. Do paralelně probíhající studie GEMINI II byli zařazeni nemocní se středně a vysoce aktivní Crohnovou chorobou, rovněž zde byla podmínkou neúčinnost či nesnášenlivost konvenční medikamentózní léčby (26). Efekt vedolizumabu byl u nemocných s CN méně výrazný, a to zejména v indukční fázi, kde odpovědi dosáhlo 31,4 % léčených vedolizumabem oproti 25,7 % v placebové skupině, rozdíl nebyl signifikantní. Po jednom roce bylo v remisi 37–39 % pacientů ve skupinách vedolizumabových (aplikace po 4 nebo 8 týdnech) a necelých 22 % pacientů na placebo, tento rozdíl již pochopitelně dosáhl statistické významnosti. Cílem studie GEMINI III bylo posoudit účinnost vedolizumabu u pacientů s CN, u nichž selhala předchozí léčba protilátkami



proti TNF α (27). Ačkoli primárního cíle (remise v týdnu 6) nebylo dosaženo signifikantně více mezi pacienty léčenými vedolizumabem oproti skupině placebové, analýza dalších, sekundárních cílů prokázala postupně narůstající účinnost vedolizumabu mezi týdny 6 a 10. Výsledky klinického programu GEMINI prokázaly vysokou efektivitu vedolizumabu u pacientů refrakterní na konvenční terapii i anti-TNF v terapii ulcerózní kolitidy, poněkud nižší je jeho účinnost v léčbě Crohnovy choroby. Počátek efektu je relativně pomalý, obvykle vyžaduje 10 týdnů léčby. Zásadní výhodou je minimální riziko nežádoucích účinků, a to nejen infekčních, ale také např. alergických reakcí a dalších imunopatologických projevů. Výskyt nežádoucích účinků ve studiích nebyl vyšší v porovnání s placebovou skupinou. Léčba se jeví jako efektivní i u mimostřevních projevů, zejména u ulcerózní kolitidy a snižuje počet pacientů s artralgiemi (zejména u Crohnovy choroby) (29, 30). Pozitivní výsledky klinického výzkumu byly podkladem k tomu, aby příslušné regulační orgány (Food and Drug Administration, FDA, a European Medicines Agency, EMA) povolily v roce 2014 užívání vedolizumabu v klinické praxi v USA i v zemích EU. Pod obchodním názvem Entyvio se aplikuje ve formě i.v. infuze v dávce 300 mg v indukčním režimu v týdnu 0, 2 a 6; u nemocných s Crohnovou chorobou lze při nedostatečném efektu zvážit další aplikaci v týdnu 10, při efektu následuje udržovací léčba 300 mg i.v. po 8 týdnech.

Bezpečnost vedolizumabu

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost v léčbě ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby byla prokázána jak ve studiích (GEMINI LTS), tak v běžné klinické praxi, kde zjištěné výsledky jsou v souladu, nebo v některých případech lepší než ve studii GEMINI. Bezpečnostní problematika (infekce, malignity) je spojená s ostatními monoklonálními protilátkami (anti-TNF a antagonist

integrinu natalizumab), nikoliv s vedolizumabem. Infuzní reakce, střevní infekce, malignity a imunopatologické reakce se vyskytly vzácně. Vedolizumab není spojen se zvýšeným rizikem vážných oportunních infekcí. Dosud byl zjištěn jediný případ progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacienta léčeného vedolizumabem, u něhož však byla zjištěna infekce HIV.

Situace v České republice

Aktuálně je v České republice vedolizumab hrazen u dospělých pacientů se středně těžkou a těžkou ulcerózní kolitidou a těžkou formou Crohnovy choroby, u kterých došlo k selhání konvenční terapie a léčba přípravky ze skupiny anti-TNF α je kontraindikována. Za kontraindikaci se považuje hypersenzitivita na anti-TNF (anafylaktická, alergická, atopická nebo jiná infuzní reakce), autoimunitní onemocnění (i v případě jeho aktuální remise – např. demyelinizační onemocnění, vaskulitida nebo systémový lupus erytematodes), aktivní infekční onemocnění (vzniklé v souvislosti s léčbou anti-TNF nebo chronická virová hepatitida B), maligní onemocnění v anamnéze (zejména maligní melanom), srdeční selhávání NYHA III–IV, závažná forma chronické obstrukční plicní nemoci na základě doporučení pneumologa, závažné anti-TNF léčbou vyvolané kožní komplikace (např. infekční, toxoalergický exantém, atopický ekzém, psoriaziformní léze, těžká forma akné) neumožňující podávání anti-TNF, věk nad 65 let a současně nemožnost použití konvenční léčby, primární sklerózující cholangitida, stavy po orgánové transplantaci a primární neúčinnost jedním anti-TNF u pacientů s ulcerózní kolitidou.

V České republice funguje od r. 2016 registr IBD pacientů na biologické terapii (CREDIT), jehož primárním cílem je sledování počtu IBD pacientů léčených léčivými přípravky biologické léčby v České republice, dále hodnocení efektivity biologické léčby, její bezpečnosti, hodnocení jednotlivých



terapeutických režimů a sledování délky biologické léčby IBD pacientů. Dle aktuálních výsledků registru CREDIT bylo do současnosti léčeno mimo studie biologickým preparátem Entyvio v České republice více než 210 pacientů.

Závěr

Vedolizumab selektivně blokuje molekuly zapojené v patologické imunitní reakci do procesu migrace lymfocytů do tkáně střeva. Absence systémové imunosuprese, dobrá snášenlivost, efekt a klinická potřeba

nové léčby vedla k rychlému zabydlení vedolizumabu v klinické praxi. Příznivý bezpečnostní profil staví vedolizumab do pozice vhodné volby pro dlouhotrvající léčbu idiopatických střevních zánětů (28, 31, 32, 33). Efekt léčby nastupuje pomaleji než u anti-TNF léčby, je zřejmý jak u biologicky-naivních, tak u pacientů po anti-TNF léčbě. Pozici léčby, zejména v 1. linii, komplikuje v České republice aktuální úhradová vyhláška. Jedná se o léčbu vhodnou pro speciální skupiny pacientů, jako jsou pacienti s rizikem vzniku malignity, infekce, imunopatologické reakce nebo pacienty vyššího věku.

LITERATURA

1. Neurath M. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews*. 2014; 14: 329–342.
2. Dave M, et al. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014; 43: 405–424.
3. Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013. 7(4): 322–337.
4. Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8): 942–951.
5. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2016; 70(1): 11–26.
6. Lukáš M. Perspektivy biologické léčby u idiopatických střevních zánětů. *Gastroenterologie a hepatologie* 2014; 68(3): 225–229.
7. von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72.
8. Sheridan BS, Lefrancois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol*. 2011; 12(6): 485–491.
9. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3): 864–875.
10. Sandborn, WJ. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–1925.
11. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterology* 2014; 147: 981–989.
12. von Andrian UH, et al. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 1020–1034.
13. Van Assche, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2005; 353(4): 362–368.
14. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010; 61: 35–47.
15. Tan C, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–437.
16. Lazarovits AI, Moscicki RA, Kurnick JT, et al. Lymphocyte activation antigens. I. A monoclonal antibody, anti-Act 1, defines a new late lymphocyte activation antigen. *J Immunol* 1984; 133(4): 1857–1862.
17. Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, et al. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1373–1380.
18. Feagan BG, McDonald J, Greenberg G, et al. An ascending dose trial of a humanized A4B7 antibody in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: A874.
19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–2507.
20. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370–1377.
21. Parikh A, Leach T, Wyant T, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis:



a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1470–1479.

22. Milch C, Wyant T, Xu J, et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing $\alpha 4 \beta 7$ integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013; 264(1–2): 123–126.

23. Rietdijk ST, D’Haens GR. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7(4): 423–430.

24. Bortlík M. Vedolizumab – nová antiintegrinová protilátka s vysokou gastrointestinální selektivitou. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 481–484.

25. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 699–710.

26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 711–721.

27. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn’s disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3): 618–627.

28. Amiot A, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14(11): 1593–1601.

29. Fleisher M, et al. Effects of Vedolizumab Therapy on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(4): 825–833.

30. Feagan BG, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. *Journal of Crohn’s and Colitis*, jcy125, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jcy125>

31. Dulai, PS, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-to-severe Crohn’s disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 1147–1155.

32. Stallmach A, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 44: 1199–1212.

33. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut.* 2016; 0: 1–13.



Glukózové senzory v léčbě diabetu

Jan Šoupal

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

K úspěšné léčbě diabetu 1. typu (DM1) je nutné přesné dávkování inzulínu a spolehlivé způsoby monitorace glykémie. Ke každodenní monitoraci lze využít glukometry (SMBG), systémy pro tzv. okamžité monitorování glukózy (FGM) a kontinuální monitoraci glukózy (CGM). Základem kontinuální i okamžité monitorace jsou glukózové senzory. Přestože se vžil název kontinuální a okamžitá monitorace glykémie, senzory se zavádějí do podkoží a stanovují koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, nikoli v krvi. CGM informuje pacienta o vývoji glukózy automaticky přibližně v pětiminutových intervalech. V případě FGM je pacient informován až poté, co přiloží přijímač do těsné blízkosti senzoru. Přesnost měření CGM i FGM se výrazně zlepšila a v posledních letech je srovnatelná s přesností glukometrů. Zvýšení kvality senzorů přináší stále větší nebo úplnou nezávislost CGM a FGM na glukometrech a přesnost CGM již přestala být překážkou při konstrukci tzv. umělé slinivky břišní. Hlavní překážkou, která brání širokému použití CGM a FGM, je prozatím vyšší cena. Následující text podává přehled poznatků o kontinuálním a okamžitém monitorování u pacientů s DM1, u kterých lze v blízké budoucnosti očekávat široké uplatnění těchto systémů.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, kontinuální monitorace glukózy, okamžitá monitorace glukózy, glukometry, glukózové senzory.

Glycemic sensors in treatment of diabetes

Successful treatment of Type 1 diabetes (T1D) requires precise insulin dosing and reliable ways of glycemia monitoring. Self-monitoring of blood glucose (SMBG), Flash glucose monitoring (FGM) and continuous glucose monitoring (CGM) can be used for day-to-day monitoring. The basis of

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Šoupal, Ph.D., Jan.Soupal@vfn.cz
3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 504/1, 128 00 Nové Město

Cit. zkr.: Prakt. lékař. 2018; 14(4e): e10–e17
Článek přijat redakcí: 4. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2018



CGM and FGM is glycemic sensor inserted into the subcutaneous tissue. CGM automatically informs the patient about glucose development at approximately five-minute intervals. With FGM, the patient is informed only after placing the receiver in close proximity to the sensor. The accuracy of both CGM and FGM measurements has improved significantly and has been comparable in recent years to the accuracy of high quality glucometers. Improved sensor quality makes CGM and FGM independent of glucometers, and means CGM accuracy is no longer an obstacle to constructing a closed loop system. So far, the major obstacle to the widespread use of CGM and FGM is the higher cost. The following text provides an overview of the findings on CGM and FGM in patients with T1D, both of which can be expected to be widely adopted in the near future.

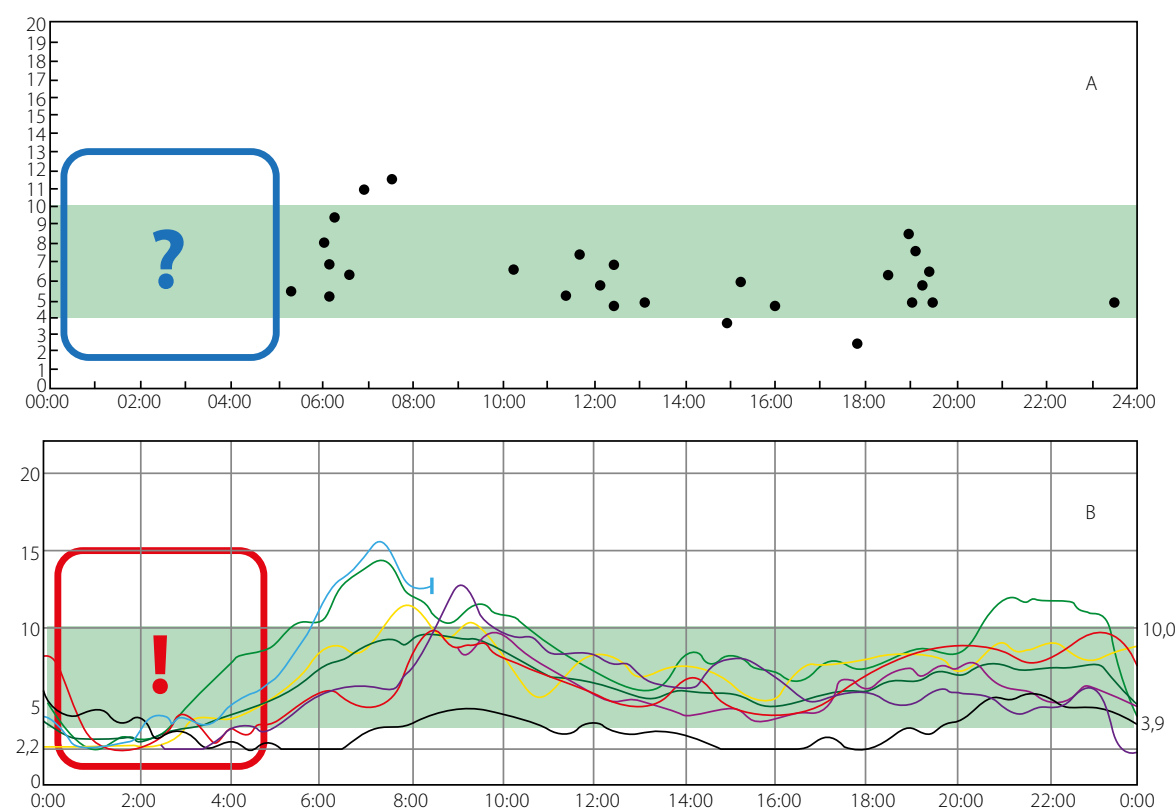
Key words: Type 1 diabetes, continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring, glucometers, glycemic sensors.

Úvod

Kontinuální i okamžitá monitorace glukózy přináší nové a do značné míry revoluční možnosti ve snaze zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem. Je známo, že dobrá kompenzace diabetu vede ke snížení výskytu a progresu diabetických komplikací. Na druhou stranu, při snaze o co nejtěsnější kompenzaci, narážíme často na hlavní limitaci léčby pacientů s diabetem – hypoglykémii. Optimální léčba diabetu by tedy měla vést k co nejlepší kompenzaci a současně nezvyšovat riziko hypoglykémie. V léčbě diabetu 2. typu se v posledních letech objevilo mnoho nových léků, které riziko hypoglykémie minimalizují (1). Naproti tomu u pacientů s diabetem 1. typu jsou hypoglykémie stále velmi častým a mnohdy obtížně řešitelným problémem. Navíc více než 70 % dospělých a více než 80 % dětských pacientů s diabetem 1. typu nedosahuje cílových hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) (2). V obou případech může pacientům výrazně pomoci CGM i FGM. Je prokázáno, že při trvalém použití CGM se zobrazením v „reálném čase“ (rt-CGM) dochází ke snížení HbA1c a snížení výskytu hypoglykémie (3–5).

CGM i FGM lze s úspěchem použít v situacích, ve kterých glukometry běžně selhávají, a to i v případech, kdy si pacient měří glykémii velmi často. Ani časté měření pomocí glukometrů totiž nedokáže dostatečně

Obr. 1 Limitace klasického selfmonitoringu glukometrem. A. Záznam z glukometru, který se zobrazí po stažení do počítače (program Diasend). Každý z černých bodů označuje jedno měření. B. Záznam z kontinuální monitorace glukózy. Každá z barevných linií odpovídá jednomu dni monitorace. CGM odhalila opakující se noční hypoglykémie (zaslepený záznam; systém iPro2, Medtronic)



postihnout trend vývoje glykemie během celého dne. To má za následek nedostatečný přehled o postprandiální glykemii a výskytu hypoglykemií v noci i během dne (Obr. 1).

Komponenty systémů pro každodenní kontinuální monitoraci glukózy

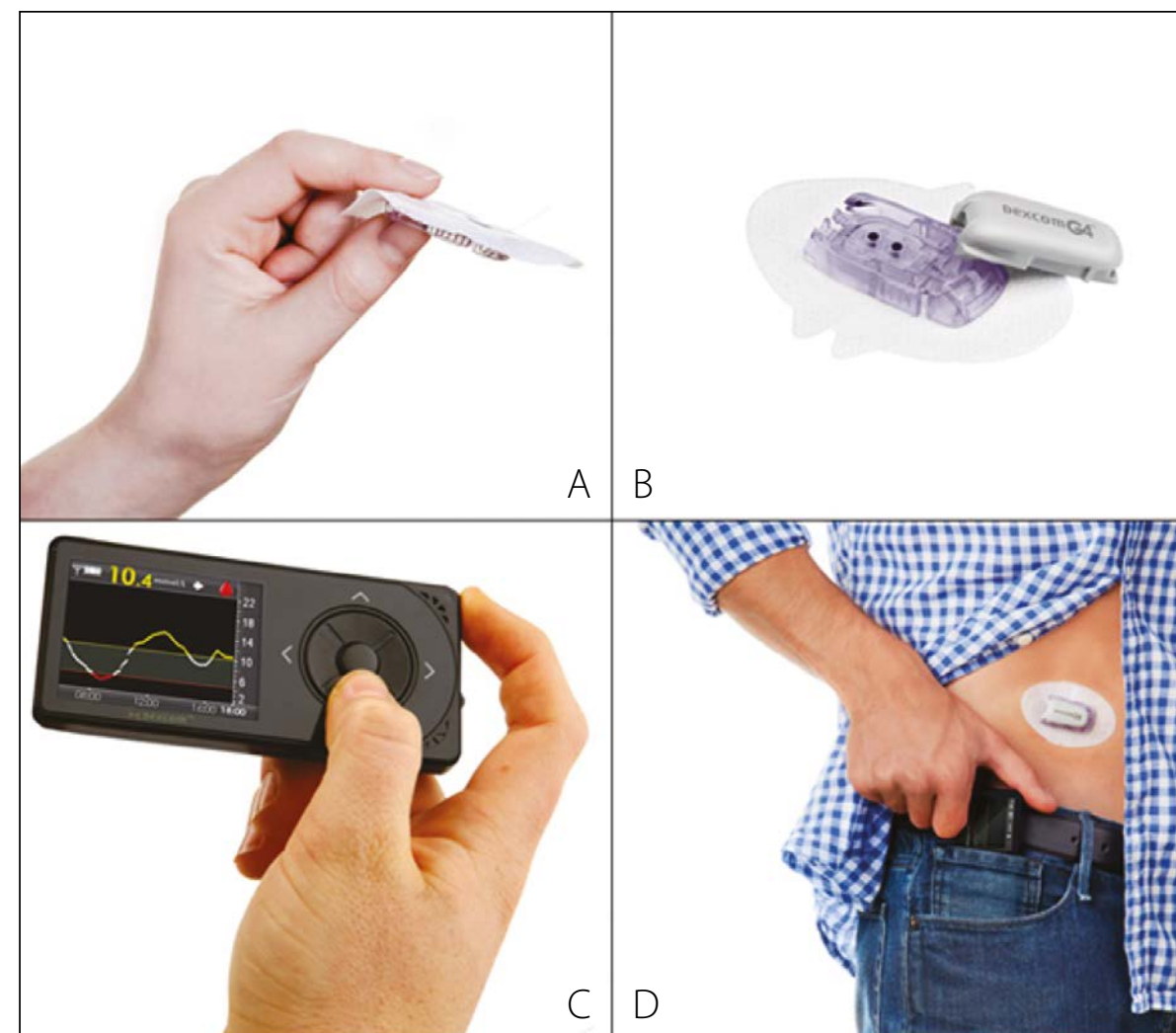
Základem systému pro CGM je miniinvazivní senzor (Obr. 2), který se zavádí do podkoží pomocí speciálního aplikátoru. Další komponentou systému je vysílač (transmitter), který odesílá informace bezdrátově do přijímače. Jako přijímač mohou fungovat samostatná zařízení, některé inzulinové pumpy a u některých systémů také mobilní telefony.

Kontinuální monitorace glykemie

Zaslepené systémy pro kontinuální monitoraci (profesionální CGM)

Zaslepené systémy pracují na podobném principu jako „černá skříňka“ nebo holterovské monitorování EKG. Jde o retrospektivní metodu určenou pro profesionální nebo experimentální použití. Pacientovi je zaveden systém, který informace o změřených hodnotách glukózy ukládá do paměti. Záznamy se pak po ukončení monitorace (obvykle za 6–7 dní) a stažení do počítače vizualizují prostřednictvím příslušného programu. I při monitoraci v zaslepeném módu přetrvává nutnost kalibrace CGM. V případě systému iPro2 (Medtronic, USA), který je v současné době nejpoužívanějším systémem pro zaslepenou monitoraci, je kalibrace prováděna ex post po ukončení monitorace a stažení dat z CGM a glukometru do počítače nebo po ručním vložení dat z glukometru do databáze. Systém Dexcom G4 se kalibruje bezprostředně po změření glykemie a jejím zadání do přijímače. Při monitoraci v zaslepeném

Obr. 2. Systém pro kontinuální monitoraci glukózy (Dexcom G4). A. Senzor; B. Senzor a vysílač; C. Přijímač; D. Celý systém pro kontinuální monitoraci po zavedení do podkoží



módu nemocný informace o glykemii nevidí, a nemá tedy bezprostředně možnost ovlivňovat výsledky měření. Proto je tento systém určen především pro zdravotníky (profesionální monitorace) a jeho cílem je např. ověřit stav kompenzace diabetu před změnou terapie (například k odhalení nepoznaných hypoglykemií – Obr. 1) nebo hodnotit efekt po změně léčby. Toto nastavení systémů je také často využíváno při výzkumu. Zaslepený záznam tedy slouží



především ke krátkodobé monitoraci glukózy. V posledních letech se ukazuje, že krátkodobé profesionální použití CGM je efektivní především u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých nejen že vede ke zlepšení kompenzace (26, 27), ale může také ušetřit celkové náklady spojené s léčbou (27).

Monitorace v „reálném“ čase (Real-Time CGM, otevřený záznam)

Poskytuje informaci o aktuální glykemii, graficky zobrazuje vývoj glykemie v čase a umožňuje predikci dalšího vývoje glykemie a jeho vizualizaci pomocí tzv. trendových šipek. Při překročení hraničních, předem nastavených hodnot glykemie nebo rychlosti její změny mohou systémy pro rt-CGM pacienta varovat pomocí alarmů. V tomto ohledu se rt-CGM zásadním způsobem liší od FGM, které alarmy nemá. Uvedené funkce rt-CGM přispívají k prevenci hypoglykemií a hyperglykemií. Systémy pro monitoraci v reálném čase jsou dodávány buď samostatně (např. systémy Dexcom G4 a G5, systémem Guardian Connect Mobile a systém Eversense) nebo mohou být součástí inzulinové pumpy (MiniMed 640G nebo Paradigm Veo se senzorem Enlite, dosluhující pumpa Animas Vibe se senzorem Dexcom G4, případně t:slim X2TM Insulin Pump se senzorem Dexcom G5 dostupná v USA). U pacientů, kteří používají delší dobu rt-CGM, dochází ke snížení hladiny HbA1c (3, 6, 7) a současně ke snížení výskytu hypoglykemií (3, 4, 5), včetně hypoglykemií závažných (4, 8). Navíc se ukazuje, že rt-CGM může být účinným nástrojem při snižování glykemické variability (GV) (4, 5, 9, 10). Snížení lability glykemií je přitom u řady pacientů základním předpokladem k postupnému zlepšení kompenzace diabetu. Navíc je možné, že GV nepředstavuje pouze akutní problém, ale že může mít význam i pro dlouhodobou prognózu pacientů (možný vztah ke vzniku a rozvoji makro- i mikrovaskulárních komplikací) (11–13). Opakovaně bylo potvrzeno, že zlepšení kompenzace úzce souvisí s frekvencí používání rt-CGM a že dobrých výsledků

dosahují v průměru ti pacienti, kteří používají rt-CGM po více než 70 % času, a výborných výsledků ti, kteří jsou na rt-CGM trvale (3, 6, 7).

Základem jednotlivých systémů pro rt-CGM je transdermální senzor, který se skládá z vnitřní měřicí části a části vnější, do které se vkládá vysílač. Výjimkou je v tomto ohledu implantabilní senzor Eversense (Senseonics Inc.), který se po provedení drobné kožní incize implantuje do podkoží za pomoci speciálního aplikátoru. V závislosti na generaci tohoto senzoru zde zůstává zavedený 90–180 dní. Vysílač se přikládá nad tento senzor na kůži, na kterou se fixuje pomocí náplasti. Studie PRECISE ukázala, že přesnost implantabilního senzoru Eversense, který využívá k měření glukózy fluorescenčního principu, je srovnatelná se současnými transdermálními senzory měřícími glukózu na principu glukózaoxidázové reakce (14). Výhodou je, že u tohoto systému odpadá nutnost pravidelných týdenních výměn a také fakt, že monitorace je zajištěna nepřetržitě (odpadají přestávky, typické mezi výměnami klasických senzorů). Uživatelé systému Eversense mají, jako první, možnost využít tzv. „chytré“ inzulinové pero, které pomocí bluetooth komunikuje s aplikací v mobilním telefonu. Nově tak tito pacienti s inzulinovými pery dostávají důležitou informaci o hladině tzv. aktivního inzulinu. Nevýhodou je naopak nutnost výměny senzoru, která se provádí opět z drobné incize vždy ve zdravotnickém zařízení. Systém Eversense zatím není dostupný v ČR.

Okamžité monitorování glukózy

Okamžité monitorování glukózy – tzv. flash glucose monitoring (FGM) představuje technologii na pomezí mezi glukometry a rt-CGM. Jediným zástupcem je v současnosti systém FreeStyle Libre (Abbott). Informaci o vývoji glykemie poskytuje teprve v okamžiku, kdy pacient přiloží speciální čtečku (nebo „chytrý“ telefon s operačním systémem Android a příslušnou



aplikací) do blízkosti senzoru. Senzor může být používán 14 dní, je drobný, poměrně přesný a není jej nutné kalibrovat pomocí glukometru. Vysílač je fixní součástí senzoru. Systém FGM ale nemá integrovanou funkci alarmů, jejichž přítomnost je často nezbytná. Na druhou stranu řada pacientů alarmy rt-CGM netoleruje. Účinnost FGM byla porovnávána s monitorací glukometrem v randomizované klinické studii IMPACT provedené u pacientů s DM1. V této studii došlo k signifikantnímu snížení výskytu hypoglykemie při současném nezvýšení průměrné glykemie a HbA1c (15).

Je prokázáno, že kompenzace diabetu se zlepšuje se vzrůstající frekvencí měření glukometrem (16). Doporučená frekvence měření glukometrem je u DM1 nejméně čtyři a více měření denně. Tento cíl je ale pro mnoho pacientů obtížně dosažitelný. Při použití FGM se však průměrná frekvence skenů („měření“) pohybuje okolo patnácti denně (15). Podobně jako je tomu u rt-CGM, je navíc pacient po naskenování informován o aktuálním trendu glykemie. Významnou výhodou FGM je jednoduchost systému, což se, mimo jiné, projevuje nižšími nároky na edukaci při zahájení používání FGM ve srovnání s iniciací rt-CGM. Odpadá například nutnost edukace alarmů a potíže spojené s kalibrací systému. Pacienti navíc nemusejí nabíjet vysílač, jako je tomu u systémů Medtronic, ani myslet na včasné zajištění nového vysílače, buď před skončením životnosti baterie, nebo po softwarově naprogramovaném ukončení jeho životnosti, jako je tomu například u systémů Dexcom G4 respektive Dexcom G5 a G6.

Pozice kontinuální a okamžité monitorace v selfmonitoringu diabetu

Ze studie SWITCH a GOLD (3, 4) víme, že přidání rt-CGM k inzulinové pumpě nebo perům vede ke zlepšení kompenzace, a naopak po odebrá-

ní rt-CGM se kompenzace pacientů rychle zhoršuje, a to i přes to, že si pacienti velmi pravidelně měří glykémii s frekvencí více než pěti měření za den. Znamená to, že efekt na zlepšení kompenzace není trvalý a že rt-CGM není možné plnohodnotně nahradit glukometrem.

Přestože se vžil název „kontinuální monitorace glykemie“, současné systémy poskytují výsledek měření intermitentně v určitých intervalech (obvykle zcela postačujících každých pět minut) a zároveň stanovují koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, nikoli v krvi. Pokud však dochází k rychlým změnám glykemie, může se koncentrace glukózy v podkoží od glykemie (koncentrace glukózy v krvi) lišit. Tento časový posun označujeme jako tzv. lag-time (obvykle 5–10 minut). I když je koncentrace glukózy měřena senzorem v intersticiální tekutině a nemusí být nutně shodná s koncentrací glukózy v krvi, snahou výrobců systémů CGM je, aby byly mezi výsledky CGM a skutečnou glykemií co nejmenší rozdíly. Novější generace systémů pro rt-CGM i FGM jsou po této stránce velmi přesné a ve většině případů umožňují pacientovi uvažovat o hodnotách udávaných senzorovým systémem jako o glykémii. Neznamená to ale, že je rt-CGM zcela nezávislá na glukometrech. Většina současných systémů pro rt-CGM musí být kalibrována pomocí hodnot zjištěných glukometrem (nejméně 2x denně). Naopak, systém pro FGM – FreeStyle Libre – kalibraci nevyžaduje (17, 18).

Nižší přesnost starších typů senzorů ve srovnání s glukometry je hlavním důvodem, proč drtivá většina systémů pro rt-CGM nebyla doposud akceptována FDA (Food and Drug Administration) jako plnohodnotná náhrada glukometrů. Výjimkou je pouze nový systém Dexcom G6, který je dostupný v USA.

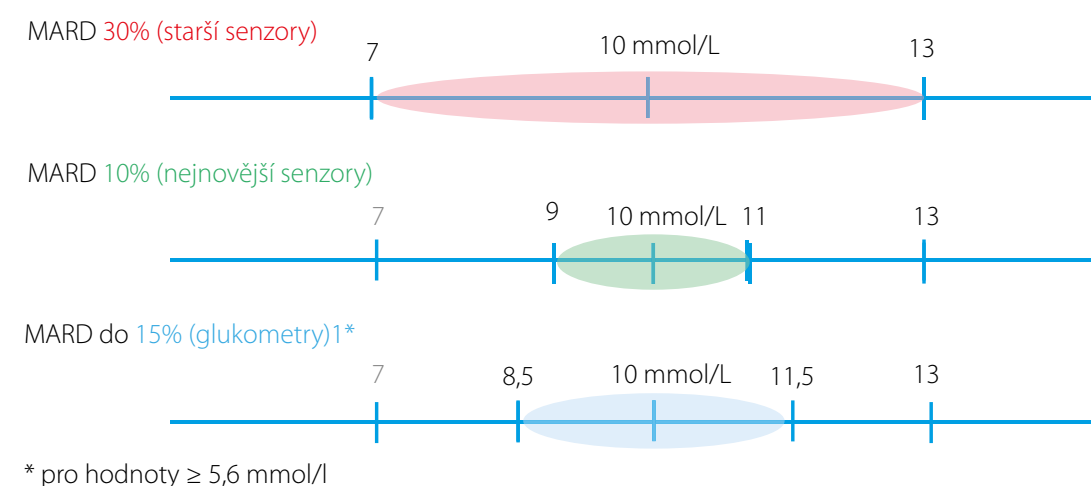
Pacienti, kteří používají většinu současných systémů pro rt-CGM, by si dokonce měli před každou aplikací inzulinu změřit glykémii glukometrem. Klinická praxe však ukazuje, že v řadě případů se pacienti spoléhají především

na hodnoty ze senzoru a dodatečné ověření glukometrem rutinně neprovádějí. Přesto dosahují velmi dobrých výsledků. Důvodem je především vysoká přesnost současných systémů, která mnohdy dosahuje přesnosti kvalitních glukometrů (19). Paradoxně se tak stává, že hodnota zjištěná senzorem může být dokonce přesnější než hodnota stanovená glukometrem. Přesnost glukometrů i senzorů pro CGM se běžně vyjadřuje v procentech pomocí hodnoty MARD (mean absolute relative difference) (Obr.3).

Uvádí se, že k tomu, aby pacienti mohli provádět bezpečná terapeutická rozhodnutí pouze na základě hodnot zjištěných senzorem, by se měla přesnost rt-CGM vyjádřená pomocí hodnoty MARD, pohybovat pod hranicí 10 % (19). Pro srovnání, v České republice platí od roku 2014 poměrně přísná pravidla pro glukometry (20), která pracují s hodnotou MARD do 15 % (pro hodnoty $\geq 5,6$ mmol/l). U systému Dexcom G5 a G6 uvádí výrobce hodnotu MARD 9 % (17). Jedná se o jediné dva systémy pro rt-CGM, které pacientům oficiálně umožňují provádět běžná terapeutická rozhodnutí bez automatické nutnosti ověřování výsledků glukometrem – tzv. nonadjuvantní neboli terapeutické systémy pro rt-CGM (17). U systému Dexcom G5 stále neodpadá nutnost kalibrace glukometrem, ale tento nedostatek byl již odstraněn u nejnovější generace systému Dexcom G6, který by měl být v dohledné době dostupný i v ČR.

Již bylo uvedeno, že jediný zástupce v kategorii FGM – systém FreeStyle Libre – kalibraci glukometrem nevyžaduje. Na druhou stranu, klinická zkušenost s FGM odhalila také nevýhodu absence kalibrace senzorových systémů. Může se stát, že si pacient není jistý hodnotou zobrazenou systémem FGM a glykémii ověří glukometrem. Pokud se ale mezi sebou hodnoty liší, pacient nemá možnost rychle „srovnat“ rozdíl mezi oběma systémy prostřednictvím kalibrační hodnoty zadané do systému FGM a musí čekat nejméně několik desítek minut nebo i hodin, než FGM vyrovná rozdíl v měření sama. Navzdory

Obr. 3. MARD: Grafické znázornění povoleného rozsahu nepřesnosti při teoretickém stanovení glykémie 10 mmol/l.



menším nedostatkům je trend směřující k úplné nezávislosti senzorových systémů na glukometrech logický a eliminace nutnosti používat glukometr povede k zásadnímu zlepšení kvality života pacientů.

Jak bylo uvedeno, pravidelné používání rt-CGM i FGM přináší lepší výsledky ve srovnání s monitorací založenou na glukometrech. V současné době máme k dispozici také randomizovanou studii zabývající se srovnáním rt-CGM a FGM u pacientů s DM1 a poruchou rozpoznávání hypoglykémie a/nebo anamnézou závažné hypoglykémie v posledních 12 měsících (21). Použití rt-CGM, ale nikoli FGM, bylo v této studii spojeno se signifikantním snížením času stráveného v hypoglykémii a s významnějším snížením strachu z hypoglykémie. Tato studie potvrzuje předpoklad, že použití alarmů kontinuální monitorace je z hlediska prevence hypoglykémie velmi důležité.

Úroveň kontinuální monitorace glykémie v léčbě DM1 se bude v příštích letech dále zlepšovat také díky zavedení uzavřeného okruhu („umělé slinivky“) do běžné klinické praxe. Je nepochybné, že uzavřený okruh při-



naší další výrazné zlepšení kompenzace diabetu a zvyšuje kvalitu života pacientů. V USA je již schválený první oficiální uzavřený okruh, systém Medtronic MiniMed 670G, který je na monitoraci senzorem zcela závislý (22). Jedná se o hybridní systém, který automaticky mění rychlost bazální dávky inzulínu na základě informací ze senzoru, bolusy musí zatím pacient aplikovat na základě svého rozhodnutí, přesto se jedná o velice významný krok směrem k plně automatické umělé slinivce.

Závěr

Možnosti monitorace glykemie se v posledních letech dramaticky zlepšily. V současné době rozlišujeme 3 stupně monitorace – monitoraci pomocí glukometru (SMBG), okamžité (FGM) a kontinuální (CGM) monitorování glukózy. Je prokázáno, že každodenní používání rt-CGM nebo FGM přináší lepší výsledky ve srovnání s monitorací založenou na glukometrech (2, 6, 15, 23). Nastává tedy soumrak glukometrů?

V léčbě DM2 lze v budoucnu očekávat pozvolný pokles každodenní frekvence měření glukometrem, který bude souviset, spíše než s nástupem nových

senzorových technologií, se zlepšujícími se možnostmi farmakologické léčby, která se již nyní stala bezpečnější a zároveň účinnější. Příkladem může být fixní kombinace GLP-1 agonistů s bazálním inzulínem. Tato léčba vykazuje podobné nebo i lepší výsledky ve srovnání s intenzifikovanou inzulínovou terapií (24, 25), ale nároky na frekvenci měření glukometrem jsou u ní podstatně nižší.

V případě DM1 bude ve vyspělých zemích zcela jistě pokračovat rychle sílící trend směřující k přechodu na senzorové technologie. Tento fakt bude vedle čistě medicínských kritérií umocněn vzrůstající konkurencí mezi výrobci senzorů a s tím související postupně klesající cenou. Je tedy velmi pravděpodobné, že tak jako zavedení glukometrů před přibližně 30 lety výrazně přispělo především ke snížení výskytu a závažnosti akutních komplikací DM1, tak širší zavedení kontinuálního i okamžitého monitorování glykemie, přispěje k významnému snížení výskytu závažných chronických komplikací.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 (Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization 64165, General University Hospital in Prague, Czech Republic)

LITERATURA:

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan; 38(1):140–149.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV; T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U. S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care. 2015 Jun; 38(6): 971–978.
3. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012 Dec; 55(12): 3155–3162.
4. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 24; 317(4): 379–387.
5. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 24; 317(4): 371–378.
6. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from



the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33, 17–22.

7. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4): 311–320.

8. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov; 4(11): 893–902.

9. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Dec; 18(12): 806–812.

10. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3): 734–738.

11. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 288–298.

12. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34: 612–616.

13. Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, Prázný M. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Apr; 16(4): 198–203.

14. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, Forst T, Link M, Dehennin A, DeVries JH. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 63–68.

15. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5; 388(10057): 2254–2263.

16. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7): 2009–2014.

17. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb;18 Suppl 2: S23–213

18. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Nov; 17(11): 787–794.

19. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun; 19(S3): S25–S37.

20. Prázný M. Selfmonitoring glykémie a přesnost glukometrů. *Interní Med*, 2013, 15, 206–209.

21. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2017 Dec 12.

22. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Mar; 19(3): 155–163.

23. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Sep;18(9): 532–538.

24. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) vs Basal-bolus Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D): DUAL VII Trial (NCT02420262). Oral presentation 136-OR, presented at the 77th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), San Diego, USA. 10 June 2017.

25. Rosenstock J, Guerri B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S; GetGoal Duo-2. Trial Investigators. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug; 39(8): 1318–1328.

26. Leinung M, Nardacci E, Patel N, Bettadahalli S, Paika K, Thompson S. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Sep; 15(9): 744–747.

27. Sierra JA, Shah M, Gill MS, Flores Z, Chawla H, Kaufman FR, Vigersky R. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data. *J Med Econ*. 2018 Mar; 21(3): 225–230.



Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 2. část

Iva Prokopová

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha

Alzheimerova choroba je nejčastější formou demence. Farmakoterapie se odvíjí od včasné diagnostiky a nasazení kognitiv, která zpomalují průběh onemocnění. K symptomatické terapii jsou využívány inhibitory acetylcholinesterázy, v pozdějších fázích také memantin. Neuropsychiatrické symptomy demenci doprovázejí velice často a jsou příčinou stresu pacienta, pečovatelů a institucionalizace. V jejich léčbě je nezbytné identifikovat či odstranit spouštěcí faktor, poté může být nasazena účinná léčba, preferenčně nefarmakologická. Při neúčinnosti režimových opatření lze volit vybraná antidepresiva, antipsychotika, anxiolytika, případně další látky. Následující přehled pojednává o rozdílech v účinnosti a bezpečnosti mezi jednotlivými látkami a upozorňuje na možná rizika, která jsou s terapií spojená.

Klíčová slova: Alzheimer, demence, inhibitory acetylcholinesterázy, memantin, antidepresiva, antipsychotika.

Pharmacotherapy of Alzheimer disease and neuropsychiatric symptoms of dementia

Alzheimer disease is the most prevalent type of dementia. A precise diagnosis is required for effective management. Cholinesterase inhibitors are used as first line therapy to provide modest symptomatic benefit in some patients, memantine appears to have modest benefits in

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Kontakt: PharmDr. Iva Prokopová, Ph.D., prokopova.iva@gmail.com
Ústavní lékárna IKEM
Videňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Převzato z: Psychiatr. praxi 2018; 19(2): 58–63
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2018



patients with moderate to severe disease. Neuropsychiatric symptoms are common in dementia and contribute to nursing home admission and caregiver stress. Identifying the genesis of the abnormal behavior is critical, in order that nonpharmacologic therapies are preferred over medication. Symptomatic pharmacologic treatment includes antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and other alternatives. The following review discusses risks and benefits of particular drugs.

Key words: Alzheimer, dementia, cholinesterase inhibitors, memantine, antidepressants, antipsychotics.

Pokračování stejnojmenného článku z *Psychiatrie pro praxi* 2018; 19(1):7–10.

Neuropsychiatrické symptomy Alzheimerovy demence

Neuropsychiatrické symptomy jsou u Alzheimerovy demence (AD) časté, udávají se až u 90 % pacientů (2). Tyto obtíže souvisí s progresí onemocnění a oproti kognitivním poruchám mnohdy způsobují více komplikací a významnější snížení kvality života pacienta a ošetřovatele, často jsou příčinou umístění pacienta do specializovaného zařízení. Mezi nejčastější symptomy mírné AD patří deprese a úzkost, postupně se však objevují také agitace, agrese, bludy, halucinace, bloudění, apatie, desinhibice a poruchy spánku. Typický je pro ně výskyt v pozdních odpoledních až večerních hodinách, pravděpodobně v důsledku narušeného cirkadiánního rytmu, mohou se ale vyskytnout v kteroukoliv denní či noční dobu. Bludy a halucinace jsou negativním prognostickým markerem, podle studie Scarmease et al. jejich výskyt predikuje kognitivní a funkční pokles, institucionalizaci a zvýšenou mortalitu (17).

Před nasazením úlevové medikace by mělo být vyloučeno interní onemocnění (např. infekce, dehydratace, metabolické změny), bolest nebo jiná příčina zhoršení stavu pacienta, zejména jedná-li se o náhlé zhoršení stavu. Na místě může být také léková revize, některá léčiva mají anticholinergní potenciál či jinak zhoršují kognici, mohou také potencovat nežádoucí účinky v případě vzájemné interakce (tab. 2). Vysokou účinnost

a bezpečnost mají psychosociální opatření, která by měla farmakoterapii předcházet. Mnohdy zdánlivě banální situace (hlad, žízeň, potřeba mít u sebe oblíbený předmět aj.) mohou být spouštěcím faktorem neklidu (2).

Algoritmus terapie

Základem farmakologické léčby s potenciálem k ovlivnění i neuropsychiatrických symptomů je nastavení dostatečné dávky kognitiv, data jsou zejména pro inhibitory acetylcholinesterázy (IA, např. rivastigmin), případně jejich záměna (2). Někteří autoři na základě empirie využívají mírný efekt IA proti halucinacím a na aktivaci pacienta, která však může přejít až v agitovanost. Memantin je považován spíše za tlumivé kognitivum s pozitivním vlivem na agitovanost. Pro celkově slabší efekt kognitiv na neuropsychiatrické symptomy je však mnohdy nutné medikaci posílit (21). Optimálně by mělo být nasazeno v jednu dobu jedno léčivo (přidání ke kognitivu), to postupně titrováno od nízké dávky s vědomím, že léčba může přinést řešení aktuálního problému, ale zároveň vést k nežádoucím účinkům, v krajním případě i zvýšení mortality pacientů. Léčba by proto měla být pravidelně zhodnocována a v nejkratší možné době postupně upravována až vysazena (zejména antipsychotika). Ne vždy je však tento postup možný, neboť při vysazení léčby může docházet k exacerbaci pacientových potíží.

**Tab. 2.** Léčiva, u nichž byl popsán možný negativní vliv na kognici, či potence deliria

Skupina	Příklad
Antidepresiva	Tricyklická antidepresiva , maprotilin, paroxetin , méně pak citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, trazodon
Antiepileptika	Fenytoin, karbamazepin, levetiracetam, valproát
Antiinfektiva	Aciklovir, aminoglykosidy, amfotericin, antimalarika, antituberkulotika, cefalosporiny, fluorochinolony, interferon, linezolid, makrolidy, metronidazol, peniciliny, sulfonamidy
Antiparkinsonika	Amantadin, biperiden, bromokriptin, entakapon, levodopa, pramipexol, ropinirol
Antipsychotika	Všechna s opatrností, zejména flufenazin, chlorpromazin, klozapin, levomepromazin, loxapin, olanzapin
Benzodiazepiny	Všechny
Bronchodilatancia	Ipratropium, tiotropium , většinou však pouze lokální efekt
Cytostatika	Methotrexát
H1-antihistaminika	Dimenhydrinát, difenhydramin, hydroxyzin, promethazin méně druhá generace
H2-antihistaminika	Famotidin, ranitidin
Hypnotika, sedativa	Všechna
Kardiovaskulární léčiva	Antiarytmika (chinidin), betablokátory (propranolol), digoxin, diuretika, metyldopa
Močová spasmolytika	Darifenacin, fesoterodin, oxybutinin, solifenacin, tolterodin, trospium
Nesteroidní antiflogistika	Indometacin nejvíce
Neurologicky aktivní látky – další	Disulfiram, inhibitory cholinesteráz, interleukin-2, lithium
Opioidy	Fentanyl, tramadol aj.
Prokinetika, antidiarhoika	Domperidon, loperamid
Spasmolytika (vyjma očních)	Atropin, orfenadrin, skopolamin, tizanidin , baklofen
Steroidy	Prednison

Tučně zvýrazněné látky mají nejvyšší anticholinergní potenciál (18, 19, 20).



Algoritmus výběru farmakoterapie neklidu u demence zmiňují Doporučené postupy psychiatrické péče (22). V případě agitovanosti jsou lékem volby antidepressiva nebo tiaprid. Při jejich nedostatečném efektu nebo vzniku nežádoucích účinků lze postupně zaměnit za další léčivo v následujícím pořadí: melperon (1. generace), antipsychotika 2. generace (quetiapin, risperidon), olanzapin, aripiprazol, další antipsychotika 2. generace (ziprasidon, zotepin, paliperidon nebo klozapin), při nezvladatelném neklidu haloperidol (spíše jednorázově). V případě přidružených psychotických příznaků je první volbou quetiapin, následovaný melperonem a dále antipsychotika 2. generace ve výše popsaném pořadí. Pokud se vyskytnou symptomy v rámci přidruženého deliria, je první volbou opět tiaprid, dále opět viz výše popsaná kaskáda, s využitím parenterálních benzodiazepinů (diazepam, výjimečně klonazepam, midazolam, vždy krátkodobě) při selhání léčby haloperidolem. Rezistentní deliria lze zvládnout přidáním klomethiazolu.

Užití antipsychotik

Z antipsychotik mají největší využití atypická neuroleptika, která mohou při vhodné indikaci významně zlepšit kvalitu života pacienta i ošetřovatele. Jejich nevýhodou je však množství nežádoucích účinků a významných rizik, o nichž by měli být pacient a jeho rodina informováni. Také z těchto důvodů je užití antipsychotik (2. generace) u demenčních pacientů off label, vycházíme-li doslovně z SPC (souhrn údajů o přípravku).

Další příčinou omezení jejich užití je nedostatek randomizovaných klinických studií, většina z těch publikovaných je navíc krátkodobá, 6- až 12týdenní. Systematické přehledy typických antipsychotik neprokázaly jasný benefit pro demenční pacienty, vyjma haloperidolu v kontrole

agrese. U atypických antipsychotik (quetiapin, risperidon, klozapin, olanzapin) bylo pozorováno pouze mírné zlepšení neuropsychiatrických symptomů, dobře reagovali pacienti s halucinacemi a z hlediska účinnosti byly nejlépe hodnoceny olanzapin a risperidon (21, 23).

Antipsychotika by měla být volena pouze ve chvíli, kdy jsou režimová opatření nedostatečná, psychotické projevy pacienta neúnosné nebo hrozí zranění pacienta či okolí. Jedná se často o kritické situace, kdy nemáme k dispozici žádnou bezpečnější či účinnější alternativu. Bohužel se v našich podmínkách můžeme často setkat s jejich nadužíváním. V různých zařízeních pro seniory bylo dlouhodobější podávání antipsychotik pozorováno až u 43,6 % pacientů, což patří mezi vyšší evropský průměr. Léčiva s tlumivým potenciálem (antipsychotika, hypnotika, benzodiazepiny, ostatní léky staršího typu) byla podávána u 76 % pacientů (2).

Doporučovaná doba, kdy je vhodné pokoušet se o postupné vysazování antipsychotik, je v průběhu 6 týdnů až 4 měsíců od nasazení léčiva, ta však neplatí pro pacienty s relapsem obtíží po vysazení antipsychotika. Relapsy jsou časté, například až 60 % při časném vysazování risperidonu (24). Náchylní jsou pacienti se zvýšenou mírou iritability, lability a závažnými sluchovými halucinacemi, zejména u nich pak bývá antipsychotická medikace dlouhodobá (23).

Zástupci antipsychotik

Antipsychotika se podávají v době výskytu potíží pacienta, lze kombinovat běžnou a retardovanou formu tablet (např. quetiapin s prodlouženým uvolňováním), při akutním těžkém stavu můžeme využít lékovou formu kapek (tiaprid, risperidon, haloperidol), rozpustných tablet (risperidon, olan-

zapin, aripiprazol) nebo intramuskulární podání (tiaprid, haloperidol). Většina z antipsychotik má tlumivý účinek a umožňuje také řešení nespavosti, i když ne jako primární cíl z důvodu nedostatku systematické evidence pro jejich benefit. V případě nespavosti je kladen důraz na režimová opatření (spánková hygiena), jako například maximalizace expozice světla v ranních hodinách, pravidelný spánkový režim, revize farmakoterapie a načasování s ohledem na sedativní či excitační potenciál daných léčiv. Někdy může být somnolence naopak limitujícím faktorem pro nastavení dávky antipsychotika.

Jedním z nejbezpečnějších a zároveň dobře účinným antipsychotikem je quetiapin. Vykazuje široký receptorový záběr. V nízkých dávkách kolem 50 mg/den působí quetiapin hypnosedativně, střední dávky přibližně 300 mg/den mají antidepresivní působení a za maximální antipsychotickou dávku se považuje 800 mg/den (25). V terapii neklidu u demence se využívají nízké a střední dávky, zpravidla do 125 mg/den. V běžných dávkách je quetiapin téměř bez extrapyramidových nežádoucích účinků, také proto je v mezinárodních doporučeních jako jedna z mála možností léčby psychotických příznaků u Parkinsonské demence. Nevýhodou quetiapinu může být vysoká interindividuální variabilita účinku, lékové interakce zprostředkované CYP3A4 a potenciál ke zvyšování hmotnosti, ten je však nižší než u olanzapinu či klozapinu.

Další látkou preferovanou v našich podmínkách je tiaprid. Má nízkou antipsychotickou aktivitu, ale dobrou snášenlivost. Tiaprid tlumí neklid, zejména při přidruženém deliriu, i agitovanost s asociovanými poruchami chování a spánku, poměrně málo způsobuje extrapyramidové nežádoucí účinky (2, 22). Obvyklá jednorázová dávka v dané indikaci je 50–200 mg, u starších pacientů by obvykle neměla překročit 200–300 mg/den. Tiaprid je kontraindikovaný v kombinaci s dopaminergními látkami.

Risperidon, selektivní dopaminergní a serotonergní inhibitor, v nízkých dávkách do 2 mg/24 hodin tlumí neklid i přidružené psychotické příznaky a deliria. Má vyšší antipsychotickou účinnost než tiaprid a quetiapin, ale také vyšší incidenci nežádoucích účinků, pro něž není vhodný při přidruženém parkinsonismu. S opatrností je třeba přistupovat k současnému podávání silných inhibitorů či induktorů CYP2D6, CYP3A4 a P-glykoproteinu. Charakteristiku doporučených antipsychotik shrnuje tab. 3. S ostatními antipsychotiky 2. a 3. generace je zatím méně klinických zkušeností, méně klinických studií, a tedy i větší obavy z potenciálních rizik.

Rizika antipsychotik

Mezi společné nežádoucí účinky antipsychotik patří poruchy metabolismu (hyperglykémie, hypercholesterolémie, přírůstek hmotnosti), extrapyramidové nežádoucí účinky, tarditivní dyskineze, zvýšení prolaktinu, sedace, zmatenost, anticholinergní nežádoucí účinky, prodloužení QT intervalu (při podání i.v. haloperidolu je nutná opatrnost, monitoring QT a kalémie), ortostatické hypotenze a bradykardie, pády a fraktury, syndrom nepřiměřené sekrece natriuretického hormonu. Tyto projevy jsou různě vyjádřeny u jednotlivých léčiv a jejich výskyt většinou roste se zvyšující se dávkou (tabulka 3). Pro clozapin (a v menší míře také pro olanzapin) je známým nežádoucím účinkem agranulocytóza, proto je při jeho nasazení doporučena monitorace krevního obrazu. U pacientů s demencí s Lewyho tělísky (která nemusí být t.č. rozpoznána) navíc hrozí idiosynkratická, život ohrožující reakce na antipsychotikum, lékem volby v případě nutnosti je zde nízká dávka atypického antipsychotika (např. quetiapin 12,5 mg/den, clozapin), je nutné vyvarovat se užití typických antipsychotik (28). V potaz také musíme brát lékové interakce jednotlivých zástupců.

Tab. 3. Přehled antipsychotik nejčastěji užívaných při léčbě neklidu u demencí (22, 23, 26)

Antipsychotikum	Obvyklá dávka při neklidu u demencí, poruch chování ve stáří	Výhody	Nevýhody, nežádoucí účinky (NÚ)
Tiaprid	3x denně, do 200–300 mg/den u starších pacientů	Dobrá snášenlivost, dostupné také jako kapky a i.m. injekce	Nízký antipsychotický účinek
Melperon	3x 25–50 mg, nebo na noc 25–50 mg	Dobrá snášenlivost	Sedace, extrapyramidové NÚ
Quetiapin	25 mg na noc, až 2x denně 75 mg (dle některých autorů i 200 mg/den)	Dobrá snášenlivost, bezpečnější volba při smíšené demenci, parkinsonismu (minimum extrapyramidových NÚ)	Metabolické a anticholinergní NÚ, sedace, hypotenze
Risperidon	Do 1–2 mg/24 hod.	Vyšší účinnost, dostupné také jako kapky, dispergovatelné tablety	Extrapyramidové NÚ, parkinsonismus, zvýšení hmotnosti, hyperglykemie, zvýšení prolaktinu, riziko cévní mozkové příhody
Olanzapin	2,5 mg 1x denně, až 5 mg 2x denně	Vyšší účinnost, dostupné také jako dispergovatelné tablety	Metabolické NÚ (v nejvyšší míře), sedace, anticholinergní NÚ, riziko extrapyramidových NÚ nízké v dávkách do 5 mg, agranulocytóza, riziko cévní mozkové příhody
Aripiprazol	Údaj není k dispozici	Dobrá snášenlivost, střední efektivita, dostupné také jako dispergovatelné tablety	Zvýšená mortalita, cerebrovaskulární nežádoucí účinky
Haloperidol	Obvykle 2–10 mg i.m. po 4–8 hod., 1,5–3 mg 2–3x denně p.o. (1,5–30 mg/den max. dávka)	Velmi vysoká účinnost, dostupné také jako kapky, i.m. injekce	Výskyt i v nízkých dávkách 1–5 mg, extrapyramidové NÚ, zvýšení prolaktinu, sedace, kolapsy, zhoršení kognice, prodloužení QT intervalu (i.v. haloperidol). Lépe užít pouze krátkodobě na akutní, nezvladatelné stavy.

Velmi diskutovaným tématem je zvýšená mortalita při užívání antipsychotik u geriatrických dementních pacientů. Metaanalýzy i placebem kontrolované randomizované studie poukazují na zvýšený výskyt cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a mortality. Zvýšení absolutního

rizika úmrtí se udává přibližně o 1–3,8 %, relativní riziko 2 % podle typu studie (23, 34). Riziko je nejvyšší v prvních 0–180 dnech užívání antipsychotika, zvyšuje se s dávkou (34). Příčina zvýšení tohoto rizika není zcela objasněná, podíl mohou mít nežádoucí účinky antipsychotik, zejména



přírůstek váhy, hyperinzulinemie a diabetes, vedoucí ke zvýšení kardiovaskulárního rizika. Jako reverzní kauzalita je též zvažován možný výskyt vaskulární choroby (a demence), která rozrušením bílé hmoty frontálního laloku vede k výskytu behaviorálních symptomů vyžadujících užití neuroleptik a sama o sobě také vede ke kardiovaskulární morbiditě.

Riziko zvýšené mortality se zdá být vyšší u antipsychotik první generace, typicky pro haloperidol (34). U látek druhé generace antipsychotik se liší mezi jednotlivými zástupci, nejvyšší riziko se udává pro olanzapin a risperidon, nejnižší pro quetiapin. Toto riziko se objevuje u krátkodobé i dlouhodobé léčby a zvyšuje se užitím vyšších dávek, možná i při současném užívání nesteroidních antiflogistik. Pro riziko cévní mozkové příhody jsou data porovnávající rizikovost jednotlivých antipsychotik nejednoznačná (23).

Zmíníme-li farmakokinetické lékové interakce, pak platí, že inhibitory CYP3A4 (např. azolová antimykotika, inhibitory HIV proteáz, klarithromycin, ritonavir, verapamil, diltiazem, amiodaron, ciprofloxacin, cyklosporin, tofisopam, fluvoxamin, grep, pomelo, granátové jablko), CYP2D6 (např. bupropion, fluoxetin, paroxetin, terbinafin, mirabegron, cinacalcet, duloxetin, fluvoxamin) a P-glykoproteinu (např. amiodaron, karvedilol, klarithromycin, cyklosporin, diltiazem, azolová antimykotika, ritonavir, verapamil) zvyšují expozici a toxicitu některých výše zmíněných antipsychotik. Enzymové induktory (např. rifampicin, ox/karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon, dexametazon, modafinil, alkohol, třezalka tečkovaná) mohou vést k nadměrné eliminaci léčiv a selhání jejich účinku.

Užití antidepresiv

Deprese se objevuje přibližně u 40 % pacientů s demencí (28). Může být jedním z jejích prvních příznaků. Ne vždy je však správně diagnosti-

kována, což je obtížné zejména u pokročilé fáze onemocnění. Docházet může také k opačným případům, kdy například u starších pacientů může deprese jako primární příčina vést k tzv. pseudodemenci, která ovšem také zvyšuje riziko budoucí demence, pravděpodobně zejména u mužů (29). Vznik deprese může být reakcí na snižování mentální kapacity, stejně jako důsledek samotného neurologického onemocnění. Pokud je komunikace s pacientem obtížná, volí se zkušební (diagnostické) nasazení antidepresiv s pečlivým zhodnocením efektu. Projevy deprese při AD mohou být různé, včetně agitovanosti a agrese. Není tedy překvapením, že některá antidepresiva prokázala efekt i v léčbě psychotických symptomů, včetně například nevhodného sexuálně podmíněného chování (23).

V terapii deprese našly největší uplatnění inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), případně v kombinaci s psychoterapií, i přes jejich smíšené výsledky ve studiích (30). Účinnost a relativní bezpečnost prokázal citalopram. Sertralin, mirtazapin a venlafaxin svým efektem nepřekonaly placebo (23). Placebo však i v jiných studiích vykazovalo vysokou míru pozitivní odpovědi, což by mohlo poukazovat na dočasný charakter některých depresivních příznaků (23).

Přesto patří sertralin (25–100 mg), escitalopram (5–10 mg/den) a citalopram (10–20 mg/den) k lékům první volby v terapii deprese při AD. Mají nejnižší potenciál lékových interakcí a nežádoucích účinků, podle některých studií pozitivně ovlivňují kognici, též v synergii s IA. Moclobemid (150–450 mg/den) působí aktivačně, venlafaxin (37,5–150 mg/den) má analgetický a ve vyšších dávkách též aktivující účinek, mirtazapin (7,5–45 mg/den) zvyšuje chuť k jídlu a v nižších dávkách působí hypnoticky, bupropion SR (75–300 mg/den) je antidepresivum aktivující. Antidepresiva je vhodné titrovat od nejnižších uvedených dávek (28). Fluoxetin je používán zřídka pro svůj dlouhý plazmatický

poločas a větší potenci k lékovým interakcím, paroxetin vykazuje největší anticholinergní účinky z SSRI, teoreticky by tedy mohl vést ke zhoršení kognice. U tricyklických antidepresiv je překážkou v užití jejich anticholinergní působení (nejvíce u amitriptylinu), jsou efektivní, ale hůře tolerované.

Klinické studie s antidepresivy v léčbě agitace a paranoi u demence přinesly také smíšené výsledky. Účinné se zdají být SSRI, zejména citalopram v dávce 10–20 mg/den, případně sertralin, navíc jsou lépe tolerovány v porovnání s antipsychotiky. Vzhledem k delší době do nástupu účinku antidepresiv někteří autoři překlenují léčbu několik týdnů kombinací s quetiapinem (23, 31). V léčbě nespavosti u AD mají přednost nefarmakologické metody z důvodu nedostatku průkazných studií efektu antidepresiv (v porovnání s výskytem nežádoucích účinků). Jedinou látkou s alespoň mírným efektem je trazodon v nízké dávce 50 mg (32), jež lze využít i v terapii deprese, obvykle do 75 mg/den.

Antidepresiva by obdobně jako antipsychotika měla být užitá s opatrností u pacientů s vysokým rizikem arytmií (vrozené prodloužení QT intervalu, hypokalemie, hypomagnesémie, aktivní srdeční onemocnění) a v případě prodloužení QT intervalu > 500 ms je třeba zvážit jejich vysazení či záměnu. Je třeba myslet také na riziko gastrointestinálních obtíží až krvácení, které se stejně jako v předešlém případě zvyšuje v kombinaci s ostatními léčivy s podobným potenciálem (nesteroidní antiflogistika, antitrombotika aj.). Antidepresiva mohou způsobit serotonergní syndrom, riziková je kombinace s dalšími antidepresivy, s opioidy, antipsychotiky, třezalkou tečkovanou, linezolidem aj. U některých pacientů se projevila hyponatremie (zejména u žen užívající současně diuretika) v důsledku syndromu nepřiměřené sekrece natriuretického hormonu. Většina antidepresiv je substrátem jaterních enzymů (zjm. CYP2C19, 2D6, 3A4), z čehož plyne riziko farmakokinetických interakcí.

Anxiolytika, antikonvulziva a další látky

Nejčastější anxiolytika – benzodiazepiny patří mezi látky, kterých bychom se měli u demenčních pacientů ve většině případů vyvarovat. Mohou způsobit paradoxní agitovanost, poruchy stability a chůze, fyzickou závislost, tlumí centrální nervovou soustavu a v krajním případě mohou vést až k respirační depresi. Jejich užití by mělo být vyhrazeno na jednorázové podání před stresující událostí (změna obydlí, návštěva lékaře apod.) a s preferencí krátkodobě působících látek, například alprazolam, oxazepam. Lze je také využít k jednorázovému ztlumení neklidu a delirií, když selže antipsychotická terapie, a to obvykle diazepam i.m. nebo v pomalé i.v. aplikaci 10–20 mg (22).

Zajímavou alternativou může být tofisopam, derivát benzodiazepinu, který ovšem nemá sedativní, myorelaxační, antikonvulzivní účinky a neovlivňuje kognitivní funkce. Na pacienty působí stimulačně, má krátký poločas a potenciál k závislosti je nízký. Podává se v dávce 50–100 mg 1–3x denně. U rezistentního deliria lze využít klomethiazol, sedativum s antikonvulzivními účinky zprostředkované zvýšenou transmisí gamaaminomáselné kyseliny. V léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti ve stáří se doporučuje 300 mg 3x denně, při poruchách spánku 600 mg na noc. Nejčastějším nežádoucím účinkem klomethiazolu je pocit pálení a štípání v nose, kongesce nosní sliznice, zpravidla do 20 minut po podání. U obou zmiňovaných látek je nutné uvažovat riziko interakcí zprostředkované CYP3A4.

Z dalších antikonvulziv testovaných v terapii neuropsychiatrických symptomů (karbamazepin, valproát, lamotrigin) neprokázal žádný lék dostatečný účinek a bezpečnost. Gabapentin má efekt v terapii sexuálně nevhodného chování, toho je však možné docílit též užitím antidepresiv, antipsychotik, IA, která mají širší využití, případně hormonální léčbou (23).



Za zmínku stojí studie poukazující na efekt odlišné látky, centrálního sympatomimetika methylfenidátu, v průměrné dávce titrované na 10 mg 2x denně. Prokázal účinek a dobrou toleranci v léčbě těžké deprese u starších pacientů v kombinaci citalopramem, navíc zmírnil jinak těžce ovlivnitelnou apatii pacientů a zátěž pečovatele, zlepšoval kognici a funkční status pacienta (23). Jeho nevýhodou je však možné posílení agitace a zhoršení nočního spánku, proto by měl být podáván pouze v nízkých dávkách. V zahraničí je též zkoušena kombinace dextromethorfan-chinidin, s prokázaným mírným, krátkodobým efektem v terapii rezistentní agitace (33).

Závěr

Přestože je AD častým onemocněním, jehož incidence vzrůstá dokonce rychleji, než stanovily původní prognózy, nemáme ani po 110 letech od jejího popsání k dispozici kauzální léčbu a také vývoj symptomatické terapie nepřinesl mnoho nového. I přes intenzivní výzkum byl posledním účinným lékem uvedeným na trh memantin v roce 2004. Základem farmakologické terapie tedy zůstávají 2 skupi-

ny kognitiv – inhibitory acetylcholinesterázy a memantin. Tato léčba zmírňuje průběh nemoci a oddaluje institucionalizaci nemocných. Kritéria úhrady kognitiv jsou však poměrně přísná a počty adekvátně léčených pacientů nízké.

V případě výskytu přidružených neuropsychiatrických poruch je farmakoterapie volbou po vyčerpání nefarmakologických opatření. Individuálně volíme mezi zástupci antipsychotik, antidepresiv, anxiolytik a dalších látek. Je však nutné rozlišovat mezi rozdílnou efektivitou a bezpečností jednotlivých látek a léčbu pravidelně přehodnocovat. Jedním z problémů je, že u podstatné skupiny pacientů jsou neuropsychiatrické poruchy velmi zatěžující a i přes vysokou rizikovost antipsychotik není možnost tuto léčbu přerušit.

Specifikem léčby AD je důraz na nefarmakologické metody sloužící k odstranění či mírnění symptomů nemoci a podpora pečujících osob, jejichž kvalita života a často i zdravotní stav jsou také dotčeny. Dostupnost kvalitních odlehčujících služeb, zdravotních i sociálních, by měla být jednou z priorit celkové péče o pacienty a jejich blízké.

LITERATURA

1. Mátl et al. Zpráva o stavu demence 2016. Česká alzheimerovská společnost, o. p. s., ISBN 978-80-86541-50-1, 2016, Dostupný z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>
2. Holmerová et al. Rizika a nevýhody podávání antipsychotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. Psychiatr. praxi 2014; 15(2): 58–61.
3. Vyhnálek et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. Neurol. praxi 2011; 12(5): 352–358.
4. Sheardová et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 28–31.
5. Česká lékárnická komora. Poradenství a péče o pacienty s Alzheimerovou chorobou. (Online) (Cit. dne: 4. 12. 2017) Dostupný z: [https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-](https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-poradenstvi-v-lekarnach/Poradenstvi-a-pece-o-pacienty-s-C2%A0Alzheimerovou-chor.aspx)

- poradenstvi-v-lekarnach/Poradenstvi-a-pece-o-pacienty-s-C2%A0Alzheimerovou-chor.aspx
6. Jiráček R. Alzheimerova choroba. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014, ISBN 978-80-260-5792-5.
7. Press D., Alexander M. Treatment of dementia. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 6. 12. 2017).
8. Press D., Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Databáze UpToDate. (Online) (Cit. dne: 4. 12. 2017).
9. Doody et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2001; 58(3): 427–433.
10. Small et al. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. Int J Clin Pract 2005; 59(4): 473–477.



11. Farlow et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010; 32(7): 1234–1251.
12. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract* 2002; Suppl 127: 45–63.
13. Brunovský M. Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci. *Neurol. pro praxi* 2007; 2: 112–117.
14. Reisberg et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63(1): 49–54.
15. Howard et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893–903.
16. Howard et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14(12): 1171–1181.
17. Scarmeas et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62(10):1601–1608.
18. Fick et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227–2246.
19. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. *Databáze UpToDate*. (Online) (Cit. dne: 23. 1. 2018).
20. Su M., Goldman M. Anticholinergic poisoning. *Databáze UpToDate*. (Online) (Cit. dne: 23. 1. 2018).
21. Wang et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(1): 101–109.
22. Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014, ISBN 978-80-260-5792-5.
23. Press D., Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Databáze UpToDate*. (Online) (Cit. dne: 6. 12. 2017).
24. Devanand et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(16): 1497–1507.
25. Turjap M., Juřica J. Terapeutické monitorování quetiapinu. *Čes a slov Psychiat* 2014; 110(2): 75–81.
26. Jibson DJ. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. *Databáze UpToDate*. (Online) (Cit. dne: 22. 12. 2017).
27. Farlow MR. Prognosis and treatment of dementia with Lewy bodies. *Databáze UpToDate*. (Online) (Cit. dne: 22. 1. 2018).
28. Franková V. Deprese u pacientů s demencí. *Psychiatr. praxi* 2013; 14(3): 127–129.
29. Dal Forno et al. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005; 57(3): 381–387.
30. Sepehry et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs Aging*. 2012; 29(10): 793–806.
31. Seitz et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2): CD008191.
32. McCleery et al. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 21(3): CD009178.
33. Cummings et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314(12): 1242–1254.
34. Ralph SJ., Espinet AJ. Increased All-Cause Mortality by Antipsychotic Drugs: Updated Review and Meta-Analysis in Dementia and General Mental Health Care. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2018; 2 (1), 1–26.



Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra

Jolana Marková, Rudolf Kotas

Neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Tento přehled shrnuje klinický obraz a možnosti léčby u tří nejčastějších primárních bolestí hlavy – migrény, tenzního typu bolesti hlavy a cluster headache. Akutní léčba migrenózních atak spočívá v užití jednoduchých analgetik, nesteroidních protizánětlivých léků, ergotaminu a triptanů. Pacienti s frekventními nebo dlouho trvajícími atakami vyžadují profylaktickou léčbu. Dosud se užívají beta-blokátory, antiepileptika, blokátory kalciových kanálů a antidepresiva. U chronické migrény snižují frekvenci atak injekce botulotoxinu A. Nejslibnějším novým přístupem v profylaktické léčbě migrény jsou monoklonální protilátky schopné blokovat buď CGRP nebo jeho receptor, jako je erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. Tenzní typ bolesti hlavy je nejčastějším typem bolesti hlavy. Je popsána léčba akutních atak a profylaktická léčba u časté epizodické a chronické formy. Cluster headache je typ primární bolesti hlavy ze skupiny trigeminových autonomních neuralgií (TACs). Je popsán klinický obraz i možnosti akutní, překlenovací a profylaktické léčby.

Klíčová slova: migréna, trigeminovaskulární systém, calcitonin gene-related peptid (CGRP), monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru, tenzní typ bolesti hlavy, cluster headache.

Primary headaches – treatment today and tomorrow

This systematic review summarizes the clinical manifestations and the existing knowledge about the treatment of the most frequent primary headaches – migraine, tension type headache and cluster headache. The acute treatment of migraine attacks consists in the use of simple anal-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jolana Marková, jolana.markova@ftn.cz

Neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice Praha, Vídeňská 800, 140 00 Praha

Převzato z: Neurol. praxi 2018; 19(3): 193–198

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2018

Článek přijat k publikaci: 1. 5. 2018



gesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergotamines and triptans. Patients with frequent or long lasting attacks require the prophylactic treatment. So far beta-blockers, antiepileptic drugs, calcium channel blockers and antidepressants are used. Injections of onabotulinumtoxin A reduce the frequency of attacks in chronic migraine. The most promising new approach in the prophylactic treatment are monoclonal antibodies able to block either CGRP or its receptor, such as erenumab, fremanezumab, galcanezumab, and eptinezumab. Tension type headache is the most frequent type of headache. The treatment of acute attacks and prophylactic treatment in frequent episodic and chronic forms are described. Cluster headache (CH) is a primary headache from the TACs group. The clinical manifestation and the existing knowledge about the acute, bridging and prophylactic treatment are described.

Key words: migraine, trigeminovascular system, calcitonin gene-related peptide (CGRP), monoclonal antibodies against CGRP or its receptor, tension-type headache, cluster headache, acute, bridging and prophylactic treatment of cluster headache.

Migréna

Migréna je třetí nejběžnější onemocnění na světě a je na předním místě mezi neurologickými onemocněními způsobujícími disability pacienta.

Klinický obraz

Rozlišuje se několik forem migrény. Při jejich popisu vycházíme z 3. vydání mezinárodní klasifikace bolestí hlavy z roku 2018 (Headache Classification Committee, 2018).

Migréna přichází v tzv. atakách (záchvatech). Rozlišují se čtyři různé fáze ataky, přičemž individuálně u jednotlivých pacientů mohou být přítomny jen některé z nich.

U některých pacientů se v průběhu 24 hodin před vlastním záchvatem manifestují **prodromy**. Patří sem pocit duševního napětí, předrážděnost, u některých je to euforie nebo naopak deprese, může se dostavit nadměrné zívání, únava, hlad nebo touha po jídle.

Asi u 30 % pacientů se vyskytuje **aura**. Podle toho, zda aura je nebo není přítomna, hovoříme **o migréně s aurou nebo bez aury**. Aura u migrény jsou ložiskové neurologické příznaky lokalizované do mozkové kůry nebo řídce do mozkového kmene obvykle předcházející nebo provázející bolest hlavy. Každý jednotlivý příznak aury trvá obvykle 5–60 minut, přičemž v průběhu jednoho záchvatu se může manifestovat i více příznaků po sobě. Nejčastější je **zraková aura** v podobě scintilačního skotomu nebo tzv. fotopsií, což jsou bílé, tmavé nebo barevné skvrny, tečky, jiskřičky nebo záblesky, které blikají, třpytí se nebo lesknou. Častá je též **senzitivní aura**. Nejčastěji se manifestuje paresteziemi v podobě brnění nebo mravenčení na ruce, které se pomalu stěhuje k rameni a případně i na tvář nebo větší či menší část příslušné poloviny těla, přičemž za sebou zanechává přechodnou necitlivost. Méně často tento jev začíná na chodidle a dolní končetině. Aura může být i **řečová**, nejčastěji v podobě expresivní fatické poruchy.

Zraková, senzitivní a řečová aura představují **tzv. typickou auru**. U některých pacientů typická aura je vždy následována migrenózní bolestí



hlavy, ale řada pacientů má kromě toho i ataky s aurou následované jen mírnou nebo dokonce žádnou bolestí hlavy. Někteří pacienti mají pak jen **typickou auru bez bolesti hlavy**. Méně často se aura manifestuje hemiparézou, což se označuje jako **hemiplegická migréna**. Ta může být **familiární**, jestliže alespoň jeden z příbuzných trpí stejnými příznaky, nebo **sporadická**, jestliže chybí rodinná anamnéza. Vzácně se lze setkat s **migrénou s kmenovou aurou** s příznaky aury pocházejícími z oblasti mozkového kmene. Jde o diplopii, dysartrii, závrať, tinitus, hypakusi, ataxii, může být i snížená úroveň vědomí. Nejsou přítomny parézy. **Retinální migréna** je charakterizována monokulárními zrakovými poruchami včetně scintilace a skotomu. **Vestibulární migréna** je spojená s vertigem a případně nauzeou.

Bolest hlavy se dostavuje nejčastěji po auře, je převážně jednostranná, může se v průběhu záchvatu rozšířit na obě strany. Často také začíná v týle s pocitem ztuhnutí krční páteře. Je zpravidla střední až silné intenzity, pulzujícího charakteru, trvá obvykle několik hodin až 3 dny. Je provázena nauzeou a/nebo zvracením, foto- a fonofobií. U některých pacientů je přítomna nesnášenlivost vůči některým vůním nebo pachům.

Po vymizení bolesti v pozáchvatovém období může přetrvávat pocit vyčerpání, letargie, netečnost, u jiných pacientů bývá předrážděnost a porucha koncentrace (Headache Classification Committee, 2018; Kotas, 2015).

Frekvence výskytu migrenózních atak tvoří kontinuum od epizodické migrény s nízkou frekvencí, přes epizodickou migrénu s četnými atakami až po tzv. chronickou migrénu.

Chronická migréna podle nové klasifikace tvoří samostatnou formu. Jde o léčebně svízelný stav. Pacienti s chronickou migrénou mají často v anamnéze klasickou epizodickou migrénu s několika záchvaty za měsíc

začínající ve 2. nebo 3. deceniu. Častěji jde o ženy s anamnézou migrény bez aury. Při typickém průběhu frekvence bolestí hlavy v průběhu měsíců až let narůstá, ale klesá intenzita. Významnou část bolestí pak tvoří tupé, tlakové bolesti připomínající tenzní typ bolestí hlavy. Kromě toho se vyskytují i záchvaty typických migrenózních bolestí pulzujícího charakteru. O chronické migréně mluvíme podle definice tehdy, jestliže se bolest hlavy vyskytuje alespoň 15 × nebo vícekrát za měsíc, z toho alespoň 8 × má migrenózní charakter reagující na léčbu ergotovými preparáty nebo triptany. Z ovlivnitelných faktorů, které přispívají k chronifikaci migrény, jde především o nadužívání akutní antimigrenózní medikace, jako jsou analgetika, zejména kombinovaná, antirevmatika, ergotové preparáty, ale i triptany. Pokud se bolesti hlavy vyskytují častěji než 15 × za měsíc a spotřeba jednoduchých analgetik je častější než 15 dnů v měsíci nebo příjem kombinovaných analgetik, opioidů, ergotů nebo triptanů je častější než 10 dní v měsíci, mluvíme také o **bolesti hlavy z nadužívání léčiv – MOH** (medication overuse headache). Dále větší sklon k chronické migréně mají pacienti primárně s vyšší frekvencí atak, obézní, pod vlivem stresujících životních událostí, s depresí a anxiétou (Kotas, 2015).

Komplikací migrény jsou **status migrenosus**, kdy záchvat bolesti trvá déle než 72 hodin, vzácně migrenózní infarkt, perzistující aura bez infarktu a migrénou spuštěný epileptický záchvat.

Léčba migrény v současnosti

Léčbu migrény lze rozdělit na **akutní a profylaktickou**. Cílem akutní léčby je co nejrychlejší potlačení bolesti hlavy a dalších doprovodných příznaků, zejména nauzey a zvracení, u již probíhající ataky migrény. Při výběru vhodného léku se řídíme hlavně intenzitou záchvatů (např. jed-



noduchá analgetika nebo antirevmatika u slabých nebo středně silných záchvatů, triptany event. námelové alkaloidy u středně silných a silných záchvatů). Při volbě vhodné aplikační formy přihlížíme zejména k tomu, zda pacient již také zvrací. Při zvracení volíme raději jinou aplikační formu než perorální, jako je intranazální sprej, čípky nebo forma injekční. Důraz se klade též na včasnost aplikace. Obecně platí, že čím dříve je lék podán, tím má pacient větší pravděpodobnost dobrého účinku léku. Problémem může být počínající bolest hlavy u pacientů, kteří trpí jak na migrénu, tak na tenzní typ bolesti hlavy. Zde odlišení na samém počátku může pro pacienta být obtížné a podání např. triptanu u tenzní bolesti hlavy je zpravidla bez efektu. Proto takovým pacientům doporučujeme podat lék v okamžiku, kdy jsou přesvědčeni, že migréna skutečně přichází.

Léky užívané v současnosti **při léčbě akutního záchvatu migrény** lze rozdělit na nespecifické, částečně specifické a specifické. Mezi nespecifické léky patří **jednoduchá analgetika**, jako je acetylsalicylová kyselina a paracetamol 500–1 000 mg p.o. a **nesteroidní protizánětlivé léky**, např. ibuprofen 400–800 mg p.o., diklofenak 50–100 mg p.o., indometacin čípky 50 nebo 100 mg p.r., naproxen 500–1 000 mg p.o., ketoprofen 100 mg p.o. a nimesulid 100–200 mg p.o. Tyto léky jsou účinné většinou u záchvatů menší nebo střední intenzity. Nedoporučuje se systematictější podávání kombinovaných analgetik pro zvýšené riziko závislosti a výskytu bolestí hlavy z nadužívání léčiv (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Námelové alkaloidy jsou v našich podmínkách zastoupené ergotaminem 1–2 mg p.o. nebo ve formě čípků p.r. Představují částečně specifická antimigrenika s vysokou afinitou k různým typům receptorů, kromě serotoninových také k dopaminerním a k adrenergickým. V našich podmínkách jsou relativně nedostupné. 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 vzniku bolestí hlavy z nadužívání ergotaminu se při chronickém nadužívání nebo po podání velké dávky mohou vyskytnout vážné poruchy cirkulace způsobené vazokonstrikcí. Dihydroergotamin u nás v současnosti není dostupný. Jejich užívání u nás je na ústupu. (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Mezi specifická antimigrenika patří **triptany**, což jsou agonisté 5HT_{1B/1D} receptorů. Jde o dosud nejúčinnější léky k potlačení akutního záchvatu migrény a užívají se úspěšně i u těžkých záchvatů. Jejich základním představitelem je sumatriptan s širokým spektrem lékových forem. Je k dispozici v tabletách 50 a 100 mg, v nosním spreji po 20 mg a jako subkutánní injekce 6 mg. Mezi další triptany dostupné u nás patří eletriptan v tabletách po 40 a 80 mg, zolmitriptan v dávkách 2,5–5 mg p.o., rizatriptan 5 a 10 mg p.o. a naratriptan 2,5 mg p.o. Frovatriptan a almotriptan nejsou v ČR k dispozici (Kotas, 2015; Mastík, 2007; Johnston et Rapoport, 2010).

Jak volit optimální triptan pro konkrétního pacienta? Podle dosavadních zkušeností nelze předpovídat, zda konkrétní pacient nebo konkrétní ataka migrény bude příznivě reagovat na určitý triptan. Studie ukázaly, že pacienti, u nichž nebyl účinný některý triptan, mohou dobře reagovat na léčbu jiným triptanem. Jestliže tedy první zvolený triptan neměl optimální klinický účinek, měly by se vyzkoušet jiné triptany.

Triptany se dělí do dvou podskupin podle jejich farmakokinetických vlastností: s rychlým nástupem účinku nebo s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Do skupiny s rychlým nástupem účinku patří sumatriptan, eletriptan, zolmitriptan a rizatriptan. Skupinu s dlouhým biologickým poločasem eliminace reprezentuje u nás dostupný naratriptan. U pacientů, jejichž ataky migrény dosahují vrcholu intenzity v krátké době a jsou silné,



jsou léky první volby triptany s rychlým nástupem účinku. Triptany s dlouhým biologickým poločasem eliminace jsou vhodné zejména u pacientů, jejichž ataky migrény se vyvíjejí pomalu, jsou mírnější intenzity a trvají dlouhou dobu (Savi, 2008).

Nežádoucí účinky jsou pro všechny triptany podobné. Je to spavost, malátnost, nauzea nebo zvracení, parestezie na končetinách i v obličeji, pocity horka. Největší pozornost je věnována tzv. hrudním příznakům (chest symptoms). Projevují se nejčastěji jako tlak až bolest na prsou, která se může propagovat do ramen, paží a krku. Trvají obvykle 15–60 minut.

Triptany jsou kontraindikovány u infarktu myokardu v anamnéze, u ischemické choroby srdeční, Prinzmetalovy anginy pectoris, u významných srdečních arytmií, cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky v anamnéze, u onemocnění periferních cév, při nekontrolované hypertenzi a u těžkého poškození jater. Triptany neužíváme při léčbě hemiplegické migrény a migrény s kmenovou aurou. Jsou rovněž kontraindikovány při současném podávání ergotaminu nebo derivátů ergotaminu včetně methysergidu, u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a při léčbě lithiem. Diskutuje se kontraindikace při současné terapii blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) pro určité riziko serotoninového syndromu. Klinické zkušenosti však ukázaly, že reálné riziko serotoninového syndromu u jedinců užívajících triptany a SSRI je nízké (Kotas, 2015; Mastík, 2007).

Zkušenosti ukazují, že ani triptany nejsou při častém užívání ušetřeny vzniku závislosti a bolesti hlavy z nadužívání léčiv. Proto u každého migrenika se při pravidelných kontrolách dotazujeme na frekvenci záchvatů a jak často užívá akutní medikaci. Pokud frekvence záchvatů začne stoupat a s tím i spotřeba akutních antimigrenik, včas nasadíme profylaktickou léčbu. Při léčbě záchvatů migrény se vyvarujeme užití opioidů.

Profylaktická léčba je indikována u pacientů, kteří trpí častými (na našich pracovištích obvykle čtyři a více atak za měsíc) nebo dlouhotrvajícími atakami (48 hodin a více). Další indikací je neúčinnost, závažné nežádoucí účinky nebo kontraindikace akutní terapie. Profylaktická léčba je indikována též u atak se zvýšeným rizikem trvalého neurologického deficitu, např. u hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou.

Cílem profylaktické léčby je snížit frekvenci a pokud možno i intenzitu a trvání záchvatů. Výsledkem by mělo být též snížení spotřeby akutní medikace a tím snížení rizika nadužívání akutních léků včetně vývoje chronické migrény a bolesti hlavy z nadužívání medikace.

Profylaktický lék se podává pravidelně denně. Profylaktikum se považuje za dobře účinné, poklesne-li frekvence záchvatů jakožto nejdůležitější parametr o 50 a více procent.

Za nevhodnější při zahajování léčby považujeme postupnou titraci dávky dle efektu, kdy vystoupáme nejprve na obvykle účinnou dávku léku (s přihlédnutím k váze pacienta), vyčkáme přibližně tři měsíce a teprve potom dávku eventuálně upravujeme. Hrubou chybou je lék vysadit po několikadenním užívání z důvodů domnělé neúčinnosti a nahradit jej lékem jiným. Ke změně profylaktického léku přistupujeme nejdříve po tříměsíční neúčinné léčbě, nemáme-li již další možnost úpravy dávky, nebo při přítomnosti výrazných nežádoucích účinků.

Co se týká délky podávání, opouštíme již paušální podávání léku po dobu 3–6 měsíců s následnými lékovými prázdninami. U migrény předpokládáme významnou genetickou dispozici a zkušenosti z klinické praxe ukazují, že po vysazení léku se záchvaty u většiny pacientů dříve či později navrátí. Návrat je obvykle tím rychlejší, čím těžší migrénou pacient trpí. Proto se dnes na našich pracovištích přikláníme k dlouhodobé až trvalé



profylaktické léčbě podobně jako u epilepsie s tím, že se snažíme vytitrovat minimální účinnou dávku léku. V individuálních případech při dlouhodobé kompenzaci se pak můžeme o vysazení léku pokusit.

V současnosti máme k dispozici **beta-blokátory** (ve světě zejména propranolol, který je u nás dostupný jen v magistraliter přípravcích a užívá se též k léčbě esenciálního tremoru, jinak v našich podmínkách lze užít také metoprolol v dávce 100 až 200 mg denně), **antiepileptika** (topiramát 50–100 mg denně a valproát nebo valprooová kyselina obvykle v dávce na našich pracovištích nejčastěji 300–600 mg denně), **blokátory kalciových kanálů** (v zahraničí flunarizin, u nás lze užít cinnarizin v denní dávce 50 až 100 mg nebo verapamil 180–240 mg denně), a **antidepresiva** (amitriptylin v dávce do 50–75 mg/den a venlafaxin v dávce 75–150 mg denně).

Tyto léky snižují frekvenci záchvatů alespoň o 50 % asi u 40–50 % pacientů. Spolupráce pacientů při jejich užívání ovšem není v řadě případů ideální i vzhledem k jejich nežádoucím účinkům. Zvláště je třeba se zmínit o valproátu nebo valproové kyselině pro možnost vyvolání ovariální dysfunkce v důsledku vývoje polycystických ovarí s nepravidelností menstruačního cyklu. Z tohoto důvodu se valproát u mladých žen nedoporučuje. Je rovněž kontraindikován v těhotenství pro teratogenní účinky (Diener et al., 2015; Kotas, 2015).

Svízelná je zejména **léčba chronické migrény**. Z profylaktik má kvalitní studie o účinnosti u chronické migrény pouze topiramát.

Kvalitativně novým typem léčby chronické migrény je **botulotoxin typu A (Botox)**, který je schválen k léčbě i v ČR. Při této léčbě se aplikují injekce do svalů čela, spánků a šíje v pevně stanovených místech. Dávkování se uvádí v botoxových jednotkách. Efekt byl potvrzen ve dvou rozsáhlých

dvojitě slepých, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích v rámci tzv. programu PREEMPT (Dodick et al., 2010; Lipton et al., 2011). V ČR je registrován k léčbě chronické migrény, avšak bez úhrady.

Cílem léčby chronické migrény je opětový přesmyk do epizodické formy s co nejnižší frekvencí a intenzitou záchvatů.

Léčba migrény v budoucnosti

Velkou pozornost farmaceutického průmyslu upoutává **CGRP a jeho receptor**. Jde o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilataje cerebrální i 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 injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti hlavy u migrény (Kotas, 2015).

Na základě znalosti o úloze CGRP v patogenezi migrény vyvinuly farmaceutické společnosti **monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP**, které, jak se zdá, budou v blízké budoucnosti představovat kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény. Studie druhé a v některých případech již třetí fáze testování ukázaly jejich účinnost u epizodické i chronické migrény. Jde o erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. První tři se podávají v subkutánních injekcích zpravidla jednou za měsíc, eptinezumab



v i.v. infuzi. Erenumab se zkouší v dávce 70 mg nebo 140 mg, fremanezumab v dávce 225 mg a 675 mg, galcanezumab v dávkách 120 nebo 240 mg (Brandes et al., 2017; Aycardi et al., 2017; Detke et al., 2017), eptinezumab 300 a 100 mg v i.v. infuzi (Goadsby et al., 2017). Přitom efekt po subkutánní aplikaci je patrný již v prvním týdnu po podání léku. Studie s erenumabem ukazuje, že lék je účinný i u pacientů s chronickou migrénou a nadužíváním medikace (Tepper et al., 2017) a dále i u pacientů, u kterých byla dosud neúčinná jiná profylaktická léčba (Ashina et al., 2017).

Vedlejší účinky monoklonálních protilátek jsou mírné a zahrnují infekce horních cest dýchacích nebo močové infekce, komplikace v místě vpichu injekce, jako je mírná bolest, pruritus a erytém v místě vpichu, dále únava, bolesti zad, artralgie, nauzea a zvracení. Nejsou dosud známa rizika dlouhodobé blokády CGRP. Jsou rovněž zapotřebí dlouhodobé studie, aby se zjistilo, zda se nevytvoří neutralizační protilátky proti léku (Deen et al., 2017).

Nástup monoklonálních protilátek se očekává někdy v létech 2019–2020, kdy má být do klinické praxe zaveden erenumab.

Je snaha užít antagonisty CGRP receptorů též k akutní léčbě atak. Jde o tzv. **gepanty**. Zatím však vývoj olcegepantu byl ukončen, neboť je k dispozici pouze v intravenózní formě, a telcagepant způsoboval významné zvýšení jaterních testů (ALT nebo AST) u některých pacientů. V současnosti probíhá klinické zkoušení ubrogepantu (Diener et al., 2015).

Při akutní léčbě atak migrény byl studován též agonista serotoninového 5-HT_{1F} receptoru **lasmiditan**, který byl signifikantně účinnější než placebo. Lasmiditan by mohl být vhodnou alternativou pro pacienty, kteří mají kardiovaskulární kontraindikaci užívání triptanů (Diener et al., 2015).

Pro některé pacienty s refrakterními bolestmi hlavy nebo pro pacienty, kteří netolerují profylaktickou medikaci nebo mají kontraindikace

by mohly být alternativou některé **neurostimulační metody**. Vyvíjí se 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 metod se užívají k akutní léčbě migrény, některé při profylaxi a některé pro obojí (Diener et al., 2015).

Tenzní typ bolesti hlavy (TTH)

Tenzní typ bolesti hlavy neboli **tenzní cefalea** (tension type headache – TTH) je nejčastější formou bolesti hlavy. Bolest hlavy je v typickém případě oboustranná tlaková nebo svíravá, nepulzující, mírné až střední intenzity. Nezvyšuje se běžnou fyzickou aktivitou. Není přítomna nauzea ani zvracení. Může být buď foto- nebo fonofobie. Dělí se na formu epizodickou a chronickou. **Epizodická forma** se manifestuje opakujícími se epizodami bolesti hlavy trvající hodiny až dny, přičemž celkový počet dní s bolestí hlavy je menší než 15 za měsíc. **Chronická forma** se vyznačuje bolestí hlavy vyskytující se 15 a více dní za měsíc (Kotas, 2013). Bohužel zatím marně čekáme na pokrok ve znalostech o patofyziologii či nové léčby u tohoto typu bolesti hlavy.

Léčba TTH

Léčba se rozlišuje jednak akutní a profylaktická. **Akutní léčbu** podáváme za účelem potlačení již probíhajících jednotlivých atak. Doporučují se **jednoduchá analgetika** jako je paracetamol 1 000 mg nebo acetylsalicylová kyselina 500–1 000 mg p.o. nebo **nesteroidní antirevmatika**, jako je ibuprofen 200–800 mg, ketoprofen 25 mg, naproxen 375–550 mg, diklo-



fenak 25–100 mg p.o. nebo nimesulid p.o. (Niedermayerová et al., 2016). Opět nedoporučujeme systematictěji užívat kombinovaná analgetika pro zvýšené riziko vývoje bolesti hlavy z nadužívání léčiv. Nepoužíváme rovněž triptany a opioidy (Bendtsen et al., 2010; Bendtsen et Jensen, 2011).

Profylaktická léčba se podává u pacientů s častou epizodickou nebo chronickou formou. Opět podobně jako o migrény jde spíše o léčbu dlouhodobou, kdy se snažíme vytitrovat nejnižší účinnou dávku léku. Individuálně při dlouhodobé kompenzaci, zejména pokud tento typ bolesti hlavy měl jasnou vazbu na psychologický stres, který již pominul, se můžeme pokusit o vysazení léčby. Důležitou součástí léčby je úprava životního stylu, zmírnění pracovní zátěže, popř. odstranění jiných stresujících faktorů, např. v rodině. V profylaxi se užívají **antidepresiva**. Lékem první volby je amitriptylin 25–75 mg p.o.. Pokud amitriptylin není účinný nebo jej pacient netoleruje, přistupujeme k lékům druhé volby, jako je mirtazapin 15–30 mg nebo venlafaxin 150 mg p.o. Mezi léky třetí volby patří klomipramin 75–150 mg, maprotilin 75 mg a mianserin 30–60 mg p.o. (Bendtsen et al., 2010; Bendtsen et Jensen, 2011).

CLUSTER HEADACHE (CH), syndrom nakupených bolestí hlavy

Cluster headache je primární bolest hlavy, patřící do skupiny **trigeminových autonomních neuralgií (TACs)**. Cluster headache a ostatní TACs jsou afekcí s významným dopadem na život postiženého člověka, intenzita bolesti při záchvatu je extrémní a znemožňuje jakoukoliv aktivitu během dne, někdy nenechá postiženého ani spát i několik nocí po sobě. Do této skupiny patří cluster headache, paroxysmální hemikranie, krátce trvající jednostranné neuralgiformní bolesti hlavy (SUNCT, SUNA) a hemikrania continua (Headache Classification Committee, 2013).

Jedná se o jednostranné záchvatovité bolesti hlavy se současně se objevujícími stejnostrannými autonomními projevy, jako je slzení, začervenání spojivek, kongesce nosní sliznice nebo sekrece z nosní dírky, mioza, ptóza. Většina TACs se projevuje v atakách, ale u některých pacientů zůstává i interparoxysmální bolest různé intenzity. Pro TACS je typická i periodicita atak (Dodick et al., 2000).

Slovo cluster znamená podle slovníku shluk, chomáč, trs, nakupení. Může to odpovídat lokalizaci bolesti, nakupené vždy kolem jednoho oka, nebo nakupení záchvatů bolesti v čase, které označujeme jako **perioda**. Perioda nejčastěji přichází jedenkrát do roka, ale jsou pacienti, kteří mají obtíže dvakrát ročně nebo naopak jedenkrát za dva roky nebo ještě méně často. Perioda trvá různě dlouho u různých pacientů, nejčastěji od 4 do 8 týdnů, pak bolesti mizí, stav se zklidní a pacient je zcela bez bolestí hlavy. Postižení jsou podstatně častěji muži než ženy, většinou se obtíže objevují poprvé ve věku kolem 30 let (Ekbom et al., 2002). Asi u 10 % pacientů se objevuje chronický typ CH, kde nedochází během jednoho roku k remisi, trvající déle než měsíc a záchvaty se vyskytují denně nebo ob den.

Klinický obraz CH

CH je charakterizována konstantně jednostrannými záchvaty velmi silné, šlehavé bolesti, často palčivého charakteru. Bolest je lokalizována striktně orbitálně či periorbitálně, typické jsou doprovodné příznaky, kdy se kromě bolesti objevuje i slzení oka, začervenání spojivky, kongesce nosní sliznice na příslušné straně, kde může být přítomen i inkompletní Hornerův syndrom s miózou a ptózou. Bolesti jsou v záchvatu tak silné, že pacient nevydrží sedět ani ležet, většinou období bolesti prochodí. Ataka trvá od 30 minut do 2 hodin, často se u jednoho pacienta objevuje ve stejnou



denní či spíše noční dobu. Typicky má záchvatová bolest predilekci v první REM fázi spánku, takže pacienta budí 60–90 minut po usnutí. Během 24 hodin může proběhnout i několik atak. V období periody záchvat bolesti spolehlivě vyprovokuje i požití alkoholu, nitroglycerin nebo histamin. Provokačním faktorem může být i pobyt ve vyšší nadmořské výšce.

Léčba CH v současnosti

Léčbu CH dělíme na akutní, překlenovací a profylaktickou. Lékem akutní bolesti první volby jsou **triptany**, ve formě tablet, kde je však relativně často efekt nedostatečný, nebo triptanů ve formě nosního spreje (Rosemig nosní sprej) či injekce (Imigran inj.). Spolehlivý efekt má i **dihydroergotamin**, který však není v současnosti v České republice na trhu ani ve formě nosního spreje ani ve formě injekcí. Zcela specificky při záchvatu CH pomáhá **inhalace 100% kyslíku**. Doporučená aplikace je rychlost 10 l/minutu po dobu přibližně 15 minut (Cohen et al., 2009). Rovněž je možné zkusit ovlivnit bolest i aplikací lokálního anestetika lidocainu do příslušné nosní dírky. Literatura zmiňuje i obstrukci n. occipitalis maior lokálním anestetikem či kortikoidy (Afridi et al., 2006).

Pro období začátku periody s častými a intenzivními atakami bolesti volíme tzv. překlenovací profylaxi (Dodick et al., 2000), užíváme **kortikoidy**, které dosahují efektu nejrychleji. Je doporučen methylprednisolon tbl. 60 mg na den, po dosažení úlevy po několika dnech léčby pak postupně klesat až na 20 mg v ranní dávce, na této dávce pak setrvat do odeznění obtíží. Pomalejší nástup účinku a obdobný efekt má léčba valproáty, kde je doporučováno a tolerováno dávkování 500–800 mg denně (Freitag et al., 2000) či topiramatem s doporučenou dávkou 50–100 mg denně (Lainez et al., 2003). Po prověření anamnézy kardiálních onemocnění i medikace je možné užít i betablokátory – ve světě zejména propranolol, který je u nás

dostupný jen v magistraliter přípravcích, jinak v našich podmínkách užíváme spíše metoprolol v dávce 100 až 200 mg denně (May et al., 2006) nebo verapamil v dávce 240 mg denně. Profylaktickou léčbu zahajujeme hned v začátku periody (nebo dalších period), v léčbě pokračujeme do doby, kdy bolest odezní a léčbu vysazujeme teprve po dvou týdnech, kdy je již pacient bez bolestí. V doporučených postupech EFNS (European Federation of Neurological Societies) je doporučována jako alternativní léčba i lithium nebo methysergid (May et al., 2006). Léčba lithiem může být problematická pro nutnost sledování hladin, jejich udržování v úzkém rozmezí a výskyt nežádoucích účinků léčby. Methysergid není v ČR vůbec registrován, při léčbě je nežádoucím účinkem riziko rozvoje retroperitoneální fibrózy.

V případě neefektivity různých typů profylaktické léčby u chronického typu CH zvažujeme i neurochirurgickou intervenci, jako je termokoagulace trigeminálního ganglia, léčba gama nožem s cílem ganglii sphenopalatini (Ford et al., 1998), stimulace ganglii sphenopalatini, stimulace okcipitálního nervu nebo v případě medikací neovlivnitelné chronické CH i stimulace ipsilaterálního hypothalamu implantovanou elektrodou.

Léčba v budoucnosti

Experimentální data svědčí pro významnou roli CGRP i v patofyziologii vzniku CH. Bylo prokázáno, že během záchvatu cluster headache dochází ke zvýšení hladiny CGRP v zevní jugulární žíle na stejné straně jako je strana bolesti. Tyto hladiny se vrací k normálním hodnotám po aplikaci sumatriptanu nebo po léčbě kyslíkem. Účinek léčby CH pomocí CGRP protilátek je nyní testován v šesti studiích III. fáze klinického zkoušení s užitím fremanezumabu a galcanezumabu (Khan et al., 2017), které by měly být ukončeny v roce 2018. Pak budeme vědět o možnostech užití i dávkování těchto látek mnohem více.



LITERATURA

1. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes: prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006; 122: 126–129.
2. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Leonardi D, Lenz R, Klatt J, Mikol D. Efficacy of Erenumab (a fully human Mab targeting the CGRP receptor) in chronic migraine patients with prior treatment failure: a subgroup analysis of the phase 2, randomized, Double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 326–327.
3. Aycardi E, Bigal M, Yeung P, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Silberstein S, Goadsby PJ and Dodick D. Efficacy and safety of 2 dose regimens of subcutaneous administration of Fremanezumab (TEV-48125) versus placebo for the preventive treatment of episodic migraine. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 343.
4. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G and Schoenen J. EFNS Guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2010; 17(11): 1318–1325.
5. Bendtsen L, Jensen R. Treating tension-type headache – an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(7): 1099–1109.
6. Brandes J, Diener H/Ch, Dolezil D, Freeman MC, Mcallister J, Winner P, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Nikol DD. Chronic migraine treatment with Erenumab: Responder Rates. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 36.
7. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. *JAMA* 2009; 302: 2451–2457.
8. Deen M, Correnti E, Kamm K, Keldermam T, Papetti L, Rubio-Beltran E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A and On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain* 2017; 18(1)96: p.1–9.
9. Detke HC, Wang Sh, Skljarevski V, Ahl J, Millen BA, Aurora SK, Yang DY. A Phase 3 Placebo-controlled Study of Galcanezumab in patients with chronic migraine. results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 338.
10. Diener HCh, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1010–1022.
11. Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PV, Silberstein SD. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 9: 787–803.
12. Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. PREEMT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PRE-EMT clinical program. *Headache*, 2010; 50(6): 921–936.
13. Ekbom K, Svensson DA, Traff H, Waldenlin E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 2002; 22(2): 94–100.
14. Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jenelle R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998; 38: 1–9.
15. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex sodium in the preventive treatment of cluster headache. *Headache* 2000; 40: 408.
16. Goadsby PJ, Smith J, Dodick D, Lipton R, Silberstein S, Cady R, Hirman J. Migraine prevention benefits of ALD 403 (eptinezumab) begin in the first 24 hours following intravenous administration. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 38–39.
17. Headache Classification Committee of The International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.
19. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for management of migraine. *Drugs* 2010; 70(12): 1505–1518.
20. Khan S, Olesen A, Ashin M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: systematic review of clinical data. *Cephalalgia* 2017; 0(0): 1–16.
21. Kotas R. Bolest hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015: 312s.
22. Kotas R. Tenzní typ bolesti hlavy – patofyziologie a léčba. *Bolest* 2013; 16(4): 157–160.
23. Lainez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 2003; 43: 784–789.
24. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, Mc Allister, Freitag F, Aurora SK. Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011; 77(15): 1465–1472.
25. Mastík J. Migréna. Praha: Maxdorf, 2007: 104.
26. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10): 1066.
27. Savi L. Lifestyle Therapy in migraine. Management and Therapeutic Strategies. Milano: One Way Publishing, 2008.
28. Tepper SJ, Diener H-Ch, Ashina M, Brandes JL, Friedman D, Reuter U, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Mikol DD. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl. 1): 33–34.



Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Pacienti s Parkinsonovou nemocí (PN), která je častou neurodegenerativní poruchou, trpí nejen poruchami hybností, ale též duševními poruchami, včetně poruch chování a psychózou. Tyto poruchy jsou těsně spojeny s dopaminergní léčbou PN. I když příznaky těchto poruch jsou známy, řada pacientů pravděpodobně není včas diagnostikována. Dalším problémem jsou lékové interakce, neboť pacienti s PN jsou léčeni pro přidružená onemocnění obvykle jinými lékaři, kteří si nemusejí být vždy vědomi lékových interakcí antiparkinsonik nebo antipsychotik s jinými běžně předepisovanými léky. Tento článek seznamuje lékařskou veřejnost s těmito problémy a ukazuje možná řešení.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika, antipsychotika, lékové interakce, quetiapin.

Antiparkinsonian drugs, mental disorders in patients with Parkinson's disease and drug-drug interactions

Patients with Parkinson's disease (PN), a common neurodegenerative disorder, suffer not only from movement disorder, but also from mental disorders including behavioral disorders and psychosis. These disorders are closely related to dopaminergic treatment of PN. Despite knowledge of the clinical features of these disorders, many patients may not be diagnosed in time. Another issue are drug-drug interactions, because patients with PN are treated for associated diseases usually by other physicians, who may not always be aware, that the antiparkinsonian or antipsychotic

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Prokeš, Prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a.s., Praha
Klokotská 833/1a, 142 00, Praha 4

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(2): 13–19
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2018



drugs interact with other commonly prescribed drugs. This article introduces the medical public to these problems and shows possible solutions.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, antipsychotics, drug interactions, quetiapine.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, které postihuje extrapyramidové složky regulace hybnosti. PN je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 % případů, zbylých 20 % má sekundární etiologii nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění CNS (1). PN se projevuje svalovou rigiditou, klidovým třesem, bradykinezi a v pozdějších stádiích i posturální instabilitou. Hlavním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem dopaminu ve striatu, což zapříčiňuje základní poruchu hybnosti. Uvádí se, že PN postihuje 1 % obyvatel nad 60 let (2), na základě údajů o počtu obyvatel podle věku dle Českého statistického úřadu by tedy v ČR mělo být zhruba 25 000 pacientů s touto nemocí. Diagnózu PN sice provádí neurolog a vede i terapii tohoto onemocnění, člověk s PN však obvykle trpí i jinými nemocemi, a tak se často obrací na svého praktického lékaře nebo na lékaře jiných oborů, kteří mu předepisují léky pro ostatní „přidružené“ choroby. Tento článek by měl těmto lékařům připomenout charakteristiky onemocnění PN, upozornit je na psychiatrickou problematiku PN a seznámit je s problematikou léků, které pacient pro PN užívá, včetně jejich lékových interakcí a nežádoucích účinků.

Současné způsoby terapie Parkinsonovy nemoci (PN)

Strategie léčby časného stadia PN (3) spočívá v podávání agonistů dopaminu (což umožní oddálit nasazení L-dopy), nebo L-dopy s inhi-

bitorem dekarboxylázy. U lehčích forem PN lze vystačit s monoterapií amantadinem nebo selegilinem, anticholinergika jsou vhodná v případě, že dominujícím příznakem je třes. Prvých 3–5 let léčby L-dopou pacient prožívá tzv. „honey-moon“ (líbánky) s L-dopou (2), kdy má z léčby maximální užitek obvykle bez nežádoucích projevů. Postupně s progresí choroby je však nutné dávky L-dopy stále zvyšovat nebo přidávat léčiva s dalších skupin, především inhibitory COMT. U některých pacientů dochází ke zkracování účinku jednotlivých dávek L-dopy, což může vyústit ve více či méně pravidelné střídání stavu dobré hybnosti (ON, neboli „zapnuto“) a špatné hybnosti (OFF, neboli „vypnuto“). V době „ON“ stavu je účinek L-dopy dostatečný nebo i nadměrný, což může způsobit dyskineze. Dyskineze jsou mimovolní, hyperkinetické pohyby choreatického charakteru zejména periorálních svalů, akrálních částí končetin, šíje a trupového svalstva. V době „OFF“ je účinek L-dopy nedostatečný a pacient „ztuhne“, typicky před další dávkou L-dopy. V pozdním stadiu léčby narůstá posturální instabilita pacienta, která vede k pádům, dále též náhlé zamrznutí na místě a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti. Část pacientů trpí psychiatrickými a jinými nemotorickými symptomy.

Antiparkinsonika a jejich lékové interakce

Pro PN má zvláštní význam účinek dopaminu (vytvářeného v neurolech substantia nigra) na D2 receptory a účinek acetylcholinu (vytvářeného

Tab. 1 Současná farmaka užívaná v běžné praxi k léčbě Parkinsonovy nemoci (PN) obchodovaná v ČR

Působení na:	Léková skupina	Léčivá látka	Názvy přípravků*
Dopaminergní systém	Prekurzor dopaminu: L-dopa a inhibitor dekarboxylázy	Levodopa (L-dopa) a inhibitor dekarboxylázy	Isicom, Madopar, Nakom a další
	Agonisté dopaminových receptorů	Ropinirol, pramipexol, rotigotin	Requip-Modutab, Rolpryna, Ropinirol (+ název firmy); Mirapexin, Oprymeia, Glepark, Calmonal a další; Neupro
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory MAO-B	Selegilin	Jumex
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory COMT	Entakapon, tolkapon	Comtan, Tasmar
Cholinergní systém	Anticholinergika	Biperiden, procykolidin	Akineton, Kemadrin
Excitační aminokyseliny	Amantadin		Viregyt-K, PK-Merz
Složené přípravky	L-dopa a inhibitor dekarboxylázy a inhibitor COMT		Stalevo, Corbilita, Stacapolio a další

* Pokud je na trhu více léčivých přípravků, byly vybrány ty s největší spotřebou v roce 2016

v interneuronech v corpus striatum) na muskarinové receptory. V průběhu PN se s degenerací dopaminergních buněk snižuje aktivace D2 receptorů a převažuje pak cholinergní působení acetylcholinu. Účinek většiny léků užívaných v terapii PN spočívá ve zvýšení aktivity dopaminergního systému, pouze v případě biperidenu a procykolidinu se využívá jejich anticholinergní působení. Přehled antiparkinsonik je uveden v tabulce 1.

Levodopa a inhibitor dekarboxylázy

Při deficitu dopaminu v určitých oblastech CNS nelze jako substituční lék podávat samotný dopamin, protože ten neproniká do CNS. Proto se

podává levodopa (L-dopa), která se v organismu v různých tkáních mění na dopamin dekarboxylací. Zpočátku se podávala L-dopa samotná, značná část dávky se však v těle přeměnila na dopamin mimo CNS, což vedlo ke značným nežádoucím účinkům postihující oběhový a zažívací systém. Tyto účinky byly pro terapii L-dopou limitující: poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, ortostatická hypotenze či hypertenze, nechutenství, nevolnost, zvracení a průjem. Proto se dnes podává L-dopa výhradně s inhibitorem dekarboxylázy (s karbidopou nebo benserazidem), který brání metabolizaci L-dopy dekarboxylací na dopamin mimo CNS. Tím se snížila potřeba podávat vysoké dávky L-dopy a zároveň klesla intenzita systémových nežádoucích



účinků L-dopy (respektive dopaminu). I tak se zmíněné nežádoucí účinky mohou vyskytovat a L-dopa může u pacientů s glaukomem úzkého úhlu vyvolat záchvat glaukomu, nežádka se vyskytují i psychické poruchy.

Lékové interakce

L-dopa výrazně interaguje s antipsychotiky, neboť jejich vzájemný mechanismus účinku na D2 receptory je protichůdný (viz níže). Ojedinelé kazuistiky napovídají, že psychotické příznaky při podávání L-dopy mohou být vzácně potencovány i antidepresivy, např. paroxetin (4), mirtazapin (5) nebo fluoxetin (6), proto je třeba pacienty sledovat. Účinky levodopy zvyšují agonisté dopaminových receptorů, inhibitory MAO i inhibitory COMT (všechny totiž vedou ke zvýšení dopaminergního působení), čehož se s výhodou užívá při léčbě PN. Byly popsány dvě kazuistiky pacientů užívajících L-dopu, u nichž nasazení imipraminu, respektive amitriptylinu (7) vyvolalo příznaky podobné serotoninovému syndromu (psychická agitovanost, tachykardie, zvýšení TK, třes prstů a generalizovaná rigidita svalů), který by se mohl objevit i při užívání SSRI. V jedné studii spiramycin snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 %. Levodopa i dopaminergní agonisté a metoklopramid mají vzájemně antagonistický účinek, proto je současné podávání metoklopramidu s uvedenými látkami kontraindikované.

Agonisté dopaminových receptorů

Pramipexol, ropinirol a rotigotin působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. Nasazení agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby oddaluje rozvoj pozdních hybných komplikací, především abnormálních mimovolných pohybů (dyskinéz). Tyto léky mají podobné nežádoucí účinky na kardiovaskulární a zažívací systém jako L-dopa (viz výše).

Zajímavé je, že ropinirol je metabolizován prostřednictvím CYP1A2 (jeden z isoenzymů cytochromu P450), jehož aktivita je indukována kouřením. Pokud pacient užívající ropinirol přestane kouřit, lze očekávat, že během několika dnů budou plazmatické koncentrace ropinirolu narůstat, proto je třeba pacienta sledovat a dávku ropinirolu případně upravit. Současné podávání metoklopramidu, který působí antagonisticky na D2 receptorech, je kontraindikované (viz výše). Ropinirol může zvýšit účinek warfarinu.

Inhibitory MAO

Selegilin i rasagilin (který však není v ČR na trhu) jsou selektivními inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS inhibicí jeho odbourávání. S výhodou se podávají v časných stádiích PN, ale i v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. Nevýhodou těchto léků je, že mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu, který může pacienta ohrozit na životě. Proto je jejich kombinace s jinými serotoninergními léky potenciálně riziková: typicky se jedná o antidepresiva typu SSRI, tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, duloxetin a vortioxetin a v neméně míře i analgetika tramadol a pethidin a antitusikum dextromethorfan. Nesmí se podávat se sympatomimetiky a s jinými inhibitory MAO, jako je antidepresivum moklobemid (Aurorix) nebo antibiotikum linezolid (např. Zyvoxid). Slabými inhibitory MAO jsou též třezalka tečkovaná a rozchodnice růžová, kterou někteří pacienti s PN užívají. Dlouhodobé podávání selegilinu může působit kardiovaskulární i psychotické komplikace, což může souviset s tím, že se selegilin částečně biotransformuje na amfetamin a methamfetamin (návykové látky). Omeprazol (a zřejmě i ostatní inhibitory protonové pumpy) zvyšují plochu pod křivkou plazmatických koncentrací moklobemidu a zároveň moklobemid zvyšuje plazmatické koncentrace omeprazolu (8, 9).



Karbamazepin snižuje plazmatické koncentrace moklobemidu, ale kyselina valproová nikoliv (10). Podávání methylfenidátu s moklobemidem je kontraindikované pro možnost zvýšení krevního tlaku.

Inhibitory COMT

Tolkapon a entakapon jsou selektivní inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS tím, že inhibují jeho odbourávání. Jejich podávání přispívá ke stabilizaci plazmatických koncentrací L-dopy a jejích účinků, což přispívá ke zkracování „off“ period, během kterých je hybnost pacientů výrazně snížena. Inhibitory COMT se podávají vždy s L-dopou. Nevýhodou tolkaponu je jeho potenciální hepatotoxické působení, proto je třeba pravidelně sledovat hodnoty ALT a/nebo AST, zejména v prvních 6 měsících od jeho nasazení. Entakapon je inhibitor CYP2C9, na kterém je metabolizován warfarin, proto u warfarinizovaných pacientů po zahájení léčby entakaponem je třeba častěji monitorovat INR. Nelze vyloučit, že stoupají plazmatické koncentrace i jiných léků, které jsou substráty CYP2C9, jako jsou deriváty sulfonylurey, antagonisté angiotenzinu II (např. losartan, kandesartan a další), nesteroidní antiflogistika a tricyklická antidepresiva; klinický význam těchto interakcí však dosud nebyl stanoven.

Amantadin

Přesný mechanismus účinku na PN není znám, zřejmě se na něm podílí inhibice glutamátových receptorů subtypu NMDA. Kromě toho je antivirotikem účinným proti chřipkovému viru A. Amantadin je vhodné podávat v časných stádiích PN, ale údajně účinkuje jen u malé části nemocných (3). Lze jej podávat i v kombinacích s jinými antiparkinsoniky, což ale může

vést k výskytu psychotických poruch. Amantadin má též anticholinergní účinky, neměl by se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Anticholinergika

Anticholinergika vyrovnávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích, respektive převahu acetylcholinergní inervace nad insuficientní dopaminergní aktivitou. Jejich žádoucí účinek je nevelký. Navíc jejich anticholinergní působení vyvolává příslušné nežádoucí účinky, a to jak na periférii (sucho v ústech, porucha peristaltiky, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku), tak i v CNS (deliria a postupně vznik demence). Jsou proto kontraindikována u starších pacientů a u pacientů s deteriorací kognitivních funkcí a nemají se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Praktický lékař sám může na úhradu pojišťoven předepisovat přípravky obsahující levodopu s karbidopou (ale nikoliv v kombinaci s entakaponem), dále anticholinergika biperiden (Akineton) a procykolidin (Kemadrin), ostatní antiparkinsonika mají omezení „L“ (delegovatelné) nebo „E“ (nedelegovatelné).

Psychické poruchy u Parkinsonovy nemoci

Deprese u PN

Deprese se dostavuje téměř u poloviny ze všech pacientů s PN, většinou se však nejedná o těžkou depresi, jak uvádí Marsh, 2013 (11). Některé



ze symptomů deprese se překrývají s příznaky PN, proto nemusí být jednoduché depresi správně rozeznat. Farmakoterapie je indikována, pokud symptomy deprese přetrvávají a pokud přispívají k utrpení pacienta nebo snižují jeho schopnosti ve smyslu provádění aktivit denního života, rehabilitovat, atd. Marsh uvádí, že v zásadě všechna běžně užívaná antidepresiva jsou pacienti s PN tolerována a jsou účinná, doporučují se SSRI (fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram a fluvoxamin) a také SNRI (např. venlafaxin, jehož úhrada je vázána na odbornost neurologa nebo psychiatra s možností delegace jiným lékařům). Pacienty je třeba klinicky sledovat, neboť se ojediněle vyskytly lékové interakce antidepresiv s některými antiparkinsoniky (viz výše) a také antipsychotiky (viz níže).

Poruchy chování u PN

Z výše uvedeného je patrné, že většina antiparkinsonik včetně L-dopy buď zvyšuje hladinu dopaminu, nebo působí přímo na dopaminové receptory D2. Tyto léky jsou podávány za účelem „dorovnání“ deficitu dopaminu, ale tento deficit existuje pouze v určitých oblastech mozku. Léčbou tak fakticky vytváříme nadbytek dopaminu v ostatních oblastech (respektive zvyšujeme aktivaci dopaminových receptorů D2), a to může způsobit určité problémy jako jsou poruchy chování nebo psychotické stavy (viz níže).

Syndrom dopaminové dysregulace

Pacienti s tímto syndromem kompulzivně nadužívají dopaminergní medikaci (nad úroveň, kterou potřebují k ovlivnění poruchy hybnosti), což má některé rysy závislosti na psychostimulanciích, jak udává Rektorová, 2009 (2) i Beaulieu-Boire et al, 2015 (12). Předávkování dopaminergní medikací může způsobit hypománii i panickou psychózu. Snížení dáv-

ky nebo vysazení dopaminergní léčby může vyvolat syndrom odnětí návykové látky.

Další projevy

Dalšími projevy kompulzivního chování jsou hypersexualita, patologická „žravost“, patologické hráčství nebo nakupování. Další poruchou je „punding“, což je nutkavé chování spočívající v provádění stereotypní psychomotorické aktivity, která nevede k žádnému specifickému cíli. Pacient neustále přerovnává věci v poličce, boty v botníku atd. Aktivita trvá i několik hodin denně. Rektorová, 2009 (2) udává, že prevalence této poruchy je až 14 %.

Psychóza u PN

Psychóza je definovaná jako porucha percepce a myšlení a obvykle zahrnuje halucinace, iluze, paranoidní symptomy a agitovanost (2). Psychotické projevy lze u PN klasifikovat jako symptomatickou duševní poruchu vznikající následkem onemocnění, poškození nebo dysfunkce mozku, nebo následkem somatického onemocnění. Mezi vyvolávající mechanismy zřejmě patří zvýšená stimulace dopaminergních a serotoninergních receptorů. Rozlišují se dva klasické obrazy:

- organická halucinóza, kdy se halucinace objeví izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu na chorobnost vjemů
- organický syndrom s bludy, kdy pacient ztrácí náhled, pacienty nelze od jejich přesvědčení odklonit

Kromě toho se s psychotickými projevy u PN můžeme setkat v rámci deliria. V tomto případě je vždy nutné ovlivnit spouštěcí faktory, které vedly k delirantnímu stavu (somatogenní, například infekce, nebo lékové).



Nejčastějším psychotickým projevem u PN jsou halucinace (2, 12), a to zpravidla zrakové. Tento stav lze pozorovat u 20–40 % pacientů s převážně pokročilou PN. Obvykle mu předchází barevné živé sny a noční můry. Halucinace jsou obvykle dobře formované, detailní a zahrnují obrazy známých i neznámých osob, zvířat nebo objektů. Bývají stereotypní, stále se opakují tytéž obrazy. Friedman, 2013 (13) zdůrazňuje, že řada pacientů s psychózou u PN má pouze „menší halucinace“, kdy na okraji zorného pole „zpozorují“ určitý přechodný fenomén, například stín utíkajícího zvířete (psa, kočky), nebo neurčité barevné záblesky. Jindy má pacient silný pocit, že nablízku je ukryta nebo že za ním stojí jiná osoba nebo zvíře. Na rozdíl od paranoidních poruch pacient nemá strach, že by byl napaden neviditelným nepřítelem. Třetím typem „menších halucinací“ jsou iluze, například kdy místo požárního hydrantu vidí muže se psem, nebo v obrázku květin zahlédne obličej. Takové omyly se mohou přihodit i normálním lidem bez psychózy, ale u pacienta s psychotickým onemocněním u PN se takové příhody vyskytují častěji a pacient je rozpoznává jako zřetelně abnormální (přitom nemá obavy z halucinací, ale o své duševní zdraví, když „vidí“ takové věci). Zrakové halucinace nebo iluze trvají zpravidla krátce, od několika sekund až po několik minut. U menší části pacientů s PN (cca 10 %) se mohou vyskytnout i sluchové halucinace. Na rozdíl od schizofrenie halucinace u PN nemívají emoční obsah (ať se jedná o halucinace zrakové nebo sluchové). Bludy provází psychózu u PN méně často, frekvence se udává mezi 5 % a 15 % pacientů s PN. Mají charakter bludné žárlivosti, nebo se jedná o paranoidní bludy (pacienti mají pocit, že s nimi v jejich bytě bydlí cizí lidé, že jim kradou věci atd.).

Psychóza se vyskytuje spíše u starších pacientů s delší anamnézou PN a u pokročilých forem pohybového postižení. Bývá spojována s demencí, kognitivní dysfunkcí, depresí, apatií a autonomní dysfunkcí (12). Ačkoliv se

na jejím vzniku může podílet jakýkoli lék ze skupiny antiparkinsonik, vždy je třeba pátrat po vyvolávajícím momentu, který může být somatického charakteru. Diagnostický a léčebný postup při výskytu projevů psychózy u PN je znázorněn v tabulce 2.

Tab. 2. Diagnostický a léčebný postup u psychózy při PN (podle Rektorová, 2009)

Ovlivnění spouštěcích faktorů (vždy v případě delirantních stavů!)
pátrat po infekci a léčit ji (plicní, močové, aj., cave skrytá sepse)
úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda), pátrat po skryté dekompenzaci kardiovaskulárního onemocnění
terapie poruch spánku
Snížení polypragmzie
sedativa, anxiolytika, antidepresiva s antimuskarinovým účinkem (tricyklická)
Snížení dávek antiparkinsonik
v případě nutnosti monoterapie levodopou v nízké dávce
Terapie atypickými antipsychotiky
Terapie inhibitory acetylcholinesterázy u pacientů s demencí*
*v současné době (rok 2018) je pro diagnózu demence při PN registrován pouze rivastigmin

Beaulieu-Boire et al (12) doporučují vysazovat antiparkinsonika v následujícím pořadí: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a teprve poté snižovat dávky L-dopy.

Antipsychotika a léčba psychózy u PN

Rozdělení antipsychotik je uvedeno v tabulce 3. Úvodem je třeba upozornit, že hlavní mechanismus účinku klasických antipsychotik (neu-

Tab. 3. Antipsychotika (zpracováno podle Anders 2009 (20))

Třída	Typ	Látka	Názvy léčivých přípravků	Omezení*
Klasická antipsychotika (neuroleptika)	Sedativní	chlorpromazin	Plegomazin inj.	-
		levomepromazin	Tisercin	-
		chlorprothixen	Chlorprothixen Léčiva	-
		zuklopentixol	Cisordinol	-
		flupentixol	Fluanxol	-
	Incizivní	haloperidol	Haloperidol Richter	-
		melperon	Buronil	-
		flufenazin	Afluditen inj.	-
Atypická antipsychotika	Selektivní antagonisté na dopaminových receptorech	sulpirid	Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol	některé L
		amisulprid	Amisulprid Mylan, Aktiprol, Amlia aj.	některé L
		tiaprid*	Tiapridal, Tiapra, Tiapralan aj.	-
	Antagonisté na serotoninových a dopaminových receptorech	risperidon	Risperidon (+ název firmy), Risperdal, Medorisper aj.	L
		paliperidon	Invega, Xeplion inj.	E nebo L
		ziprasidon	Zeldox, Zypsilan	E
		sertindol	Serdolect	E
	Multireceptoroví antagonisté	klozapin	Leponex, Clozapin Desitin	L
		olanzapin	Olanzapin (+ název firmy), Zyprexa aj.	L
		quetiapin	Quetiapin (+ název firmy), Kventiax, Derin aj.	E nebo L
		zotepin	Zoleptil	E
	Dopaminergní stabilizátory	aripiprazol	Abilify, aripiprazol (+ název firmy) aj.	E

* Omezení preskripční, respektive omezení na odbornost lékaře při preskripci na úhradu pojišťovnou. Pokud je uveden příznak „L“, specialista může preskripci delegovat na jiné lékaře (např. praktické), příznak „E“ takovou delegaci zakazuje.



roleptik) je blokáda postsynaptických dopaminových receptorů D2 a D3. To znamená, že klasická antipsychotika (a bohužel i řada atypických) působí opačně než L-dopa a většina ostatních antiparkinsonik, proto se **klasická antipsychotika pacientům s PN nemají podávat** (odkazy 1, 2, 12). Kazuistika autorů Lucca et al, 2015 (14) ukazuje, jak pokusy o takovou léčbu začínají a končí: žena ve věku 60 let s hmotností 52 kg tři roky bez problémů užívala kombinaci levodopa/karbidopa 300/30 mg denně a trihexyfenidyl 3 mg denně (anticholinergikum). Protože si stěžovala na bolesti hlavy a poruchy spánku, lékař ji předepsal haloperidol. Vzápětí došlo ke zhoršení parkinsonismu, musela být hospitalizována. Byla zjištěna těžká rigidita, excesivní slinění, samovolné pohyby horních a dolních končetin. Haloperidol byl vysazen, dávky levodopy byly sníženy na úroveň 200/20 mg denně a trihexyfenidylu na 2 mg denně. Osm dní poté došlo k výraznému ústupu výše popsaných symptomů, o tři dny poté byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování.

Bohužel **ani podávání většiny atypických antipsychotik nebývá dobře tolerováno**. Beaulieu-Boire et al, 2015 (12) nedoporučují podávat pacientům s PN risperidon, olanzapin, ziprasidon ani aripiprazol, kvůli zhoršení poruchy hybnosti. V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) autoři shrnují výsledky sedmi malých studií, ve kterých byl zkoumán přínos a rizika podávání **risperidonu** pacientům s PN, u nichž došlo k rozvoji psychózy. V některých z uvedených studií (s 9 pacienty, respektive se 17 pacienty s PN) byly výsledky léčby dobré a pacienti risperidon vcelku tolerovali, ale v jiné studii u 5 ze 6 pacientů bylo nutno risperidon vysadit pro netolerovatelné zhoršení parkinsonismu. Ještě horší výsledky přinesla studie autorů Breier et al, 2002 (16), ve které u 160 pacientů s PN léčených levodopou a s psychózou byl sledován vliv podávání **olanzapinu** nebo placebo na

potlačení příznaků psychózy. Po 4 týdnech sice bylo pozorováno určité zlepšení příznaků psychózy, ale k tomu došlo i ve větvi s placebem. Ve větvi s olanzapinem došlo k výraznému zhoršení motorických schopností pacientů ve smyslu poklesu UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) celkově, v motorické oblasti i v oblastech denní aktivity (Activities of Daily Living Scales).

Tiaprid (např. Tiapridal) je lék, který u nás bývá relativně často předepsán pro léčbu poruch chování ve stáří. Takové podávání tiapridu má být krátkodobé, jak vysloveně uvádí jeho výrobce (17). Zvyšuje mortalitu u pacientů s demencí a prodlužuje interval QT. Výrobce tiapridu upozorňuje, že **tiaprid by neměl být podáván u pacientů s PN**. Zhoršení příznaků PN u 15 ze 16 pacientů v jedné studii prokázali Lees et al, 1979 (18). Miyasaka et al, 1996 (19) popsali kazuistiku 78letého muže dlouhodobě užívajícího kombinaci levodopa/karbidopa pro Parkinsonovu chorobu. Poté se dostavily halucinace, nasazen byl tiaprid 25 mg denně, což způsobilo výraznou poruchu motorických funkcí a jednoho rána byl pacient nalezen mrtev, příčinou smrti bylo zadušení se aspirovanou potravou.

Antipsychotika doporučovaná u PN

Nejlepší důkazy dobré tolerance a účinnosti existují pro **klozapin**. Ve studii autorů Parkinson Study Group, 1999 (21) u 60 pacientů průměrného věku 72 let s Parkinsonovou chorobou léčených levodopou, u nichž došlo k rozvoji psychózy způsobené léky, byly nejprve sníženy dávky L-dopy na nejnižší tolerovanou úroveň a s dostatečným odstupem bylo započato podávání klozapinu v počáteční dávce 6,25 mg denně nebo placebo. Klozapin, respektive placebo, byly podávány po dobu 4 týdnů, průměrná denní dávka klozapinu na konci studie činila 24,7 mg denně.



Klozapin výrazně zmírnil příznaky psychózy, aniž by zhoršil symptomy Parkinsonovy nemoci, a dokonce zmírnil i stupeň tremoru. Také další studie přinesly podobně příznivé výsledky. Je však třeba upozornit na možný vznik agranulocytózy, která je vzácným, ale potenciálně fatálním nežádoucím účinkem klozapinu (22). Klozapin též může vyvolat myokarditidu, a to zejména v prvních dvou měsících léčby, vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie.

V současné době je preferovaným lékem první volby u psychotických poruch u Parkinsonovy choroby **quetiapin** (2). Důvodem je průkaz dobré tolerance tohoto léku u pacientů s PN a zkušenosti z klinických studií i z praxe. Ani tuto léčbu však nemusí všichni pacienti s PN snášet a ani žádoucí zklidnění příznaků psychózy se nemusí vždy dostavit, jak vyplývá z následujícího sdělení: V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) byly retrospektivně zjišťovány výsledky několika malých studií, ve kterých byli pacienti s PN a psychózou léčeni u psychózy quetiapinem. Celkem se jednalo o 106 pacientů léčených levodopou, průměrná doba sledování činila 15 měsíců. Průměrné dávky quetiapinu činily 60 mg denně, průměrné dávky levodopy 415 mg denně. Příznaky psychózy zcela vymizely u 35 % pacientů a byly zmírněny u 47 % pacientů, avšak u 18 % pacientů byl výsledek léčby neuspokojivý. Celkem 28 pacientů (26 %) léčbu quetiapinem ukončilo, a to z důvodů nedostatečné odpovědi (19 pacientů), zhoršení motorických funkcí (10 pacientů), z důvodů sedace, zmatenosti, hypotenze nebo vyrážky (8 pacientů). Celkem u 35 pacientů došlo k určitému zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby, změny však byly většinou mírného charakteru. Z toho vyplývá, že při neúspěchu quetiapinu musí lékař-specialista pro konkrétního pacienta pečlivě vybírat z řady dalších atypických antipsychotik, kterým může být nejspíše klozapin nebo v některých případech snad i risperidon, ziprasidon či jiné

léčivo. Je zajímavé, že někteří pacienti tolerují i melperon (který však byl ve dvou ze tří studií shledán neúčinným).

Lékové interakce quetiapinu

S pacienty užívajícími quetiapin se v běžné praxi setkáváme často, jedná se o druhé nejčastěji předepisované antipsychotikum v ČR. Proto je třeba připomenout, že tento lék má četné lékové interakce, z nichž některé jsou kontraindikované. Databáze lékových interakcí DrugAgency (23) identifikovala 76 interakcí quetiapinu síly 3 až 6 (tedy klinicky závažných).

Quetiapin je metabolizován na CYP3A4, což je jeden z izoenzymů cytochromu P450. Bylo zjištěno, že jiný silný **inhibitor CYP3A4** zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací quetiapinu 5 až 8krát. Proto výrobce quetiapinu (24) považuje jeho podávání s inhibitory CYP3A4 za kontraindikované, a to včetně klarithromycinu a azolových antimykotik, a vyhnout bychom se měli též kombinaci quetiapinu se středně silnými inhibitory CYP3A4. Naopak **induktory CYP3A4** urychlují metabolizaci quetiapinu a výrazně snižují jeho plazmatické koncentrace, což může způsobit neúčinnost takové léčby. Pokud by byla taková kombinace nezbytná, je třeba dávky léku pečlivě vytitrovat a pacienty sledovat. Tabulka 4 uvádí běžně užívané léky, které ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu.

Dalším problémem je, že **quetiapin prodlužuje interval QT**, a že u rizikových osob může způsobit arytmiu torsade de pointes (TdP), což potvrzují CredibleMeds®, které jsou referenčním standardem v této oblasti (23). Výrobce quetiapinu (24) doporučuje opatrnost při předepisování quetiapinu s léčivy, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších

Tab. 4. Běžně užívané léky, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace quetiapinu

Silné inhibitory CYP3A4	klarithromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol	↑ plazmatických koncentrací více než 5krát
Středně silné inhibitory CYP3A4	verapamil, diltiazem, dronedaron, flukonazol, grapefruitová šťáva, ciprofloxacin	↑ plazmatických koncentrací 2–5krát
Induktory CYP3A4	karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, dexamethason, třezalka tečkovaná a některá další fytofarmaka*	↓ plazmatických koncentrací

*Ukazuje se, že k fytofarmakům silně indukujícím CYP3A4 patří též šalvěj červeno-kořená, čajovec kapský a ostružiník sladký (22)

lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo hypomagneze-mií. Opatrnosti je též zapotřebí, když se quetiapin podává současně s léčiv, která mění elektrolytovou rovnováhu. U pacientů užívajících quetiapin nebo jiné léky prodlužující interval QT (25) se před nasazením dalšího takového léku doporučuje zkontrolovat EKG a zjistit plazmatické koncentrace kalia a magnézia, a tatáž vyšetření zopakovat cca za 5 dní po nasazení dalšího QT léku. Pacienty i jejich pečovatele je třeba upozornit, aby hlásili symptomy případné arytmie, k nimž patří krátká bezvědomí nebo stavy neurčitých závratí a pády. Léky prodlužující interval QT, u nichž byla prokázána potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (TdP), jsou antiarytmika amiodaron (např. Cordarone), dronedaron, sotalol, domperidon, ondansetron, z antibiotik

makrolidy a fluorochinolony, haloperidol, levomepromazin a chlorpromazin, z antidepresiv citalopram a escitalopram. Příspěť k arytmii TdP mohou mnohé další léky, problematika je blíže vysvětlena v článku Prokeš et al, 2014 (26), rizikem pro takové pacienty je hypokalemie.

Dále je třeba upozornit, že quetiapin může zvýšit účinky warfarinu. Bylo popsáno několik případů, kde zahájení podávání quetiapinu vedlo ke zvýšení INR a/nebo ke krvácivým příhodám.

Antibiotická léčba a pacient s PN léčený quetiapinem

Z makrolidových antibiotik lze u pacientů s PN léčených L-dopou a quetiapinem podávat pouze azithromycin a roxithromycin. **Klarithromycin** (Clarithromycin-Teva, Fromilid, Klacid) je jednoznačně **kontraindikován** a spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy přibližně na polovinu. Azithromycin a roxithromycin jsou slabé inhibitory CYP3A4 a tak lze předpokládat, že zvýšení koncentrací quetiapinu bude pouze v řádu maximálně desítek procent. Bohužel se ukazuje, že všechna makrolidová a fluorochinolonová antibiotika podobně jako quetiapin prodlužují interval QT, současné podání by zvýšilo riziko arytmie torsade de pointes. Proto lze doporučit, aby v případě nezbytnosti antibiotické léčby byla přednostně volena antibiotika z jiné skupiny a nikoliv makrolidy nebo fluorochinolony. Je třeba připomenout, že ani makrolidy, ani fluorochinolony nepatří mezi léky první volby u respiračních ani močových infekcí, takže by v praxi neměly vznikat vážné problémy.

Závěr

Pacienti s Parkinsonovou nemocí jsou zpravidla starší pacienti, kteří většinou trpí dalšími nemocemi, a kteří jsou v péči nejen neurologů, ale



těž praktických lékařů, internistů a dalších odborníků. Tito by měli vědět o možnosti vzniku psychotických příznaků a včas pacienty odeslat k příslušnému specialistovi. Podrobnější popis jiných komplikací Parkinsonovy nemoci bohužel přesahuje rozsah tohoto článku, proto doporučujeme prostudovat vynikající sdělení MUDr. Václava Dostála Pozdní komplikace

Parkinsonovy choroby (27). Dále doporučujeme, aby všichni lékaři, kteří předepisují léky pacientům, kteří jsou též léčeni pro PN, brali v úvahu lékové interakce jak s užívanými antiparkinsoniky, tak eventuálně i s antipsychotiky předepsanými k léčbě psychotického onemocnění a zejména aby pacientům s quetiapinem nepředepisovali klarithromycin.

LITERATURA

1. Masopust J, Vališ M. Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2004; 3: 155–159.
2. Rektorová I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurológia pre prax* 2009; 10 (Supl.2): 5–36.
3. Kraus J. Antiparkinsonika. In: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 207–220.
4. Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(12): 574–575.
5. Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 263–265.
6. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53(8): 278–282.
7. Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982; 226: 1447–1449.
8. Yu K-S, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–273.
9. Cho J-Y, Yu KS, Jang IJ, et al. Omeprazole hydroxylation is inhibited by a single dose of moclobemide in homozygotic EM genotype for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 393–397.
10. Ignjatović AR, Miljković B, Todorović D, et al. Moclobemide monotherapy vs. combined therapy with valproic acid or carbamazepine in depressive patients: a pharmacokinetic interactions study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(2): 199–208.
11. Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878671/pdf/nihms785730.pdf>
12. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30(1): 90–102.
13. Friedman JH. *Behavioral Neurology* 2013; 27(4): 469–477.
14. Lucca JM, et al. An adverse drug interaction of haloperidol with levodopa. *Indian J Psychol Med* 2015; 37(2): 220–222.
15. Fernandez HH, et al. Treatment of psychosis in Parkinson's Disease. *Drug Saf* 2003; 26: 643–659.
16. Breier A, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 438–445.
17. SPC: Tiapridal® (tiaprid), sanofi-aventis, 11/2016 http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=44133
18. Lees AJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 380–383.
19. Miyasaka H, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. *No To Shinkei* 1996; 48: 487–495.
20. Anders M. Antipsychotika, in: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 268–287.
21. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757–763.
22. SPC: Leponex®(klozapin), BGP Products, 3/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
23. Databáze lékových interakcí DrugAgency (dříve Infopharm), verze z října 2017.
24. SPC: Kventiax®(quetiapin), Krka, 2/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
25. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [18. 5. 2017], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA
26. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. *Med. praxi* 2014; 11 (1): 34–39.
27. Dostál V. Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby. *Neurologie pro praxi* 2013; 14(1): 28–32.



Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamu k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích

Aleš Franc, Jan Elbl, Jan Muselík, Kateřina Kubová, David Vetchý

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU

V současné době existují v celém světě miliony lidí závislých na benzodiazepinech. Forma somatické i psychické závislosti znemožňuje okamžité vysazení léčiv. Jedním z dlouhodobě osvědčených léčebných postupů je převedení pacientů na diazepam, který má dlouhý biologický poločas. Po stabilizaci následuje postupné snižování dávek až do stavu placeba. Vhodnou lékovou formou se jeví tvrdé želatinové tobolky, ve kterých mohou být kromě diazepamu obsaženy i další adjuvantní léčiva z řady antipsychotik, antidepresiv a betablokátorů, zmírňujících abstinenční příznaky. Vzhledem k nízkým dávkám léčiv musí mít tobolky vyhovující obsahovou stejnoměrnost dle požadavků ČL 2017. V běžné lékařské praxi se nepodařilo tomuto požadavku vyhovět. Při použití vhodného plniva a běžného kuchyňského mixéru je ale možné požadavek splnit. Výsledkem jsou tobolky s obsahem diazepamu v rozsahu 2,125 až 0,492 mg, určené ke snižování dávky o 15 %. Zvolená technologie zaručí způsobilost procesu, a je tedy schopna produkovat/vyrábět tobolky v rámci tolerovaného rozmezí hodnot pro hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost.

Klíčová slova: léková závislost, benzodiazepiny, Z-hypnotika, tvrdé tobolky, obsahová stejnoměrnost.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., franca@vfu.cz
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU
Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno

Cit. zkr.: Prakt. lékař. 2018; 14(4e): e50–e56
Článek přijat redakcí: 11. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2018



Preparation of hard gelatin capsules with decreasing diazepam content for treatment of benzodiazepines and Z-hypnotics addiction

At present, millions of people in the world are addicted to benzodiazepines. The form of both somatic and psychic addiction does not permit immediate discontinuation of these drugs. One of methods, which has been used successfully for long time, is to switch the patients to diazepam. Diazepam has long biological half-life and after stabilization, gradual dose reduction until placebo dose is reached can follow. Hard gelatinous capsules seem to be the most suitable dosage forms for this process because they may contain also other drugs alleviating abstinence symptoms – antipsychotics, antidepressants, or beta blockers. Because of low doses of these active substances, the capsules need to meet pharmacopoeial requirements for content uniformity of dosage units. In common pharmacy practice, it is very difficult to meet this requirement. If suitable filler and common kitchen mixer are used, it is possible and diazepam capsules containing 2.125 to 0.492 mg of active substance can be produced, allowing for dose reduction in 15% decrements. This technology guarantees the capability of the process, that is, capsules within required mass and content uniformity limits can be produced/manufactured.

Key words: drug addiction, benzodiazepines, Z-hypnotics, hard capsules, content uniformity.

Závislost na benzodiazepinech

V dnešní době postihuje závislost na sedativech a hypnoticích typu benzodiazepinů a Z-hypnotik v České republice (ČR) alarmující počet jedinců. Laický tisk odhaduje pravidelné uživatele na statisíce (1). Během roku 2016 uvedlo 9,9 % respondentů, že za posledních 12 měsíců požilo sedativum nebo hypnotikum, což činí 6,0 % mužů a 13,5 % žen. Ve věkové skupině 55–64 let činila prevalence užívání sedativ nebo hypnotik dokonce 14,3 %. Užití sedativ a hypnotik bylo ve stejném roce nejčastější příčinou nefatální intoxikace drogami, a to v celkově v 377 případech. Následoval pervitin s 297 případy (2). V celosvětovém měřítku se pak jedná o miliony ohrožených lidí, kteří tyto léky pravidelně a dlouhodobě užívají (3). Tyto závislosti jsou velmi rezistentní a není možné je řešit náhlým vysazením léku. Vzrůstající trend je pak výsledkem zejména nesprávné a neuvážené preskripce a je živěn internetovým prodejem

léciv. Mnozí adiktologové přitom tvrdí, že závislost na benzodiazepinech je nebezpečnější než závislost na opiátech, včetně heroinu, a má i trvalejší zdravotní následky (4). Samotné benzodiazepiny mají komplexní anxiolytické, sedativní, hypnotické a myorelaxační účinky, mají v krátkodobém horizontu velmi dobré terapeutické výsledky. Je to způsobeno tím, že komplexně ovlivňují GABA receptory. Podobné závislosti vytvářejí i Z-hypnotika (zolpidem, zaleplon, zopiklon a eszopiklon), i když jsou vzhledem ke GABA receptorům mnohem selektivnější (5). I když cílem tohoto článku není popis farmakologické charakteristiky, kterou je možné získat i z české odborné literatury (6, 7), přesto je nutné zmínit alespoň některé. Z hlediska tvorby závislosti je podstatný zejména biologický poločas jednotlivých léčiv a vztah jejich ekvivalentních dávek (viz Tab. 1). Obecně platí, že čím kratší je biologický poločas, tím nesnadněji se léky vysazují. Dochází přitom k vyššímu kolísání plazmatické hladiny a sná-



ze se projevují nežádoucí účinky, jako rebound fenomén, insomnie, tachykardie, agorafobie, tiky a dyskineze, úzkost, deprese, třes, křeče, psychotické stavy včetně halucinací, a při náhlém vysazení hrozí až epileptický záchvat, delirizace a někdy i smrt (8, 9). Pacienti jsou proto důrazně varováni před náhlým ukončením dlouhodobého užívání, a to i v případě neprokázané závislosti (10).

Způsoby detoxifikace

Byla popsána řada způsobů léčby lékové závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, ale zatím nejednodušší a nejbezpečnější se jeví převedení pacienta na diazepam v tzv. ekvivalentní dávce, která je rozdílná vzhledem k jednotlivým léčivům a způsobí relativně stabilní plazmatickou hladinu léku a jeho metabolitů (viz Tab. 1).

Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů (10, 11)

Převod pacienta na diazepam se obvykle provádí postupně tak, že pacient dostane nejprve svou obvyklou dávku léčiva, poté část původního léčiva a část diazepamu například formou dvou odlišných podání, a nakonec je dávka samotného diazepamu kaskádovitě snižována. Podrobnější popis snižování dávek včetně jednotlivých schémat vysazování uvádí například manuál profesorky Ashtonové, který je dostupný online (10). Během detoxifikačního režimu je k potlačení úzkosti a překonávání insomnie zároveň možné využít sedativních antidepresiv jako jsou mirtazapin nebo trazodon, případně atypických antipsychotik, jako je quetiapin nebo tiaprid. K prevenci epileptického záchvatu může posloužit valproát nebo karbamazepin a k eliminaci tachykardie je úspěšně využíván propranolol (12, 13).

Tab. 1. Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů

Léčivo	Biologický poločas (h)	Ekvivalent v mg (p. o.)
alprazolam	6–12	0,5
bromazepam	10–20	5
klobazam	12–60	20
klonazepam	18–50	0.5
diazepam	14–100	10
eszopiklon	6	3
flunitrazepam	18–26	1
chlordiazepoxid	5–30	25
medazepam	36–200	10
nitrazepam	15–38	10
oxazepam	4–15	20
prazepam	36–200	10–20
quazepam	25–100	20
temazepam	8–22	20
triazolam	2	0.5
zaleplon	2	20
zolpidem	2	20
zopiklon	5–6	15

Možnosti farmaceutické technologie

Základní komplikací při detoxifikaci je zatím absence vhodné lékové formy, která by zaručovala přesné dávkování, resp. snižování dávek

Obr. 1. Kuchyňský mixér Tefal Kaleo

diazepamu. V ČR existují tablety s obsahem 5 mg, jejichž púlením, resp. čtvrcením je možné získat dávku 1,25 mg, to však naráží na několik problémů. Závislý pacient je zde při snížení dávky psychicky stresován a navíc tento způsob neumožní snižování dávky o menší než právě toto množství. Při opakovaném dělení tablet není ani zaručena reprodukovatelnost dávky (14). Při ambulantní terapii rovněž nelze spoléhat na disciplínu pacienta, že snížení dávky opravdu zrealizuje (12). Pomineme-li samotný stres při rozpoznání závislosti a často průvodní blok navštívit psychiatra-adiktologa, pacient při detoxifikaci čelí několika dalším stresujícím faktorům. Má strach, jak bude snášet přechod na diazepam,

obává se každého snížení dávky a zpravidla největším problémem je vysazení nízkých, zbytkových dávek (tzv. syndrom prázdné ruky). Vedle toho se mu jako komplikace mohou jevit i další doprovodná léčiva (15). Elegantní řešení proto může zajistit lékárník metodou přípravy tvrdých želatinových tobolek, které budou obsahovat jak původní léčivo, tak substituční diazepam, včetně případných adjuvantních léčiv. Tobolka s různým obsahem bude vypadat vždy stejně, pacient si nemusí být vědom přechodu na další léčivo, přísady adjuvantních léčiv ani postupného snižování dávky. Podstatným aspektem lékové formy bude dobrá obsahová stejnoměrnost, kterou zajišťuje uniformita enkapsulované tobolkoviny a hmotnostní stejnoměrnost lékové formy (16).

K nalezení vyhovující obsahové stejnoměrnosti tobolkoviny byla experimentálně zvolena řada plniv a vyzkoušena technologie mísení v třence a v kuchyňském mixéru při různých časech mísení. Postup mísení v třence nebyl blíže specifikován, aby odrážel běžný, empirický postup při magistraliter přípravě. Ke zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti byla zvolena různá zhutnění tobolkoviny během enkapsulace. Celý design pokusu včetně výsledků byl publikován v časopise *European Journal of Hospital Pharmacy*, přičemž bylo zjištěno, že jako nejvýhodnější plnivo se jeví bezvodý fosforečnan vápenatý. Ten díky své vysoké hustotě a dobrým tokovým vlastnostem umožní rovnoměrnou distribuci léčivé látky v celém objemu tobolkoviny. Její zhutnění o 10 % během plnění pak zlepší hmotnostní stejnoměrnost, která s obsahovou stejnoměrností úzce souvisí (12).

Příprava a hodnocení lékové formy

Jednotlivé síly tobolek uvedené v Tab. 1 byly připraveny smísením diazepamu (Dr. Kulich Pharma, Hradec Králové, Česká republika) a bez-



vodého fosforečnanu vápenatého (Di-Cafos A60, Chemische Fabrik Budenheim, Německo). Látky byly odváženy a míseny po dobu 30 sekund při rychlosti 400 otáček za minutu v kuchyňském mixéru (Tefal Kaleo 676210, Francie). Jedna násada směsi činila 200,0 g tobolek a k rozplnění 30 tobolek se jí odvážilo vždy 32,43 g. Každá násada obsahovala takové množství diazepamu, aby odpovídalo deklarovanému obsahu v jedné tobolce (viz Tab. 1). Tobolkovina byla poté rozplněna do želatinových tobolek o velikosti 0 (Dr Kulich Pharma, Česká republika) pomocí ručního strojeku pro plnění třiceti tobolek (Heros, Olomouc, Česká republika). Velikost tobolek byla zvolena s ohledem na možnost enkapsulace dalších adjuvantních léčiv. Tobolky byly hodnoceny dle ČL 2017 na hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost (čl. 2.9.5, resp. čl. 2.9.6). Výše uvedený postup byl vyhodnocen z celé řady pokusů jako nejvýhodnější (17) a metodika odběru a zpracování vzorků, včetně analytických metod a statistického zpracování, jsou detailně popsány v publikovaném článku (12).

Výsledky a diskuze

Pacienti, kteří jsou závislí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, mohou konzumovat dávky ekvivalentní až stovkám miligramů diazepam (18). Vzhledem k dostupnosti tablet s obsahem 5 mg diazepam je do určité míry možné snižovat dávku počtem tablet. Samozřejmě i zde se, namísto konzumace řádově desítek tablet, jeví jako výhodné používat jedinou tvrdou želatinovou tobolku s vysokým obsahem diazepam. U takovéto dávky navíc nebude problém s obsahovou stejnoměrností, protože ta se zhoršuje až se snižováním množství léčiva, které je nutné smísit před enkapsulací s plnivem (19). Problém nastane u nízkých dávek.

Proto bylo jako počáteční dávka k přípravě tobolek zvoleno množství 2,125 mg v jedné dávce, což je množství získané rozpulením tablety (2,5 mg), snížené o 15 %. Pokud bude tato dávka dále snižována o stejný podíl, což je zároveň limitem pro lékopisnou obsahovou stejnoměrnost (průměr $\pm 15\%$), po deseti sníženích bude dosaženo dávky 0,492 mg, kterou je obvykle možné bezpečně vysadit (10). U senzitivních pacientů je možné dále pokračovat placebem, případně tobolkou s obsahem adjuvantních léčiv (16).

Z Tab. č. 2 je patrné, že všechny připravené síly ve formě tvrdých želatinových tobolek v rozsahu 2,125 – 0,492 mg diazepam odpovídají limitům pro hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost. Hodnota procesního indexu způsobilosti C_{pk} , vypočtená jako rozdíl průměrné hodnoty souboru a deklarované lékopisné meze, vydělený trojnásobkem směrodatné odchylky, určuje způsobilost procesu. Ve farmaceutickém průmyslu se obvykle považuje hodnota $C_{pk} \geq 1$ za vyhovující z hlediska Správné výrobní praxe pro jištění kvality pevných lékových forem (20). Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, všechny připravené šarže vyhověly lékopisným požadavkům na obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost a na základě výpočtu hodnot C_{pk} byla doložena způsobilost procesu. Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, pak všechny síly se statistickou významností ($C_{pK} \geq 1$) splňují dané limity. Lékopisné požadavky ovšem nebyly splněny při běžné přípravě tvrdých želatinových tobolek metodou mísení v porcelánové třence (13).

Uvedených poznatků ohledně vlivu způsobu mísení na obsahovou stejnoměrnost je možné i obecněji využít například v nemocničních

Tab. 2. Složení jednotlivých šarží a statistické hodnocení

Síla (mg)		2,125	1,806	1,535	1,305	1,109	0,943	0,801	0,681	0,579	0,492
Průměrná hmotnost (%)		101,8	98,3	102,2	98,6	101,7	99,7	101,8	99,0	101,7	99,1
Průměrná hmotnost (RSD)		1,79	1,51	1,18	1,00	1,70	1,61	1,38	1,91	1,28	1,62
Průměrný obsah (%)		101,7	105,5	103,9	103,6	99,1	103,8	103,3	106,2	105,8	102,9
Průměrný obsah (RSD)		5,00	3,24	2,53	4,24	2,97	4,78	4,24	3,49	6,83	4,88
Cpk ČL 2.9.5	92,5–107,5 % 1)	1,39	1,65	2,11	2,51	1,47	1,55	1,82	1,31	1,95	1,54
	85 – 115 % 2)	2,79	3,31	4,22	5,02	2,95	3,11	3,62	2,61	3,90	3,08
Cpk ČL 2.9.6	85 – 115 % 3)	1,00	1,54	1,97	1,18	1,69	1,05	1,18	1,43	1,28	1,03
	75 – 125 % 4)	1,67	2,57	3,29	1,97	2,81	1,74	1,96	2,39	1,22	1,71

1) Jedná se o limit pro minimálně 18 z 20 vzorků; 2) jedná se o limit pro všech 20 vzorků; 3) jedná se o limit pro minimálně 9 z 10 vzorků; 4) jedná se o limit pro všech 10 vzorků

lékárnách při přípravě většího množství tobolek s nízkým obsahem různých léčiv, kde při použití třenky nemusí být zajištěna produkce tobolek s vyhovujícím obsahem. Při použití vhodného plniva a kuchyňského mixéru s rychlým mísením lze očekávat rovnoměrnou distribuci léčivé látky v tobolkovině a opakovatelnost přípravy tobolek s ohledem na splnění lékopisných požadavků. Podrobnější informace o výběru plniva a času mísení je možné nalézt v literatuře (12).

Závěr

Magistraliter přípravou tvrdých želatinových tobolek se snižujícím se obsahem diazepamem vždy o 15 % až do koncentrace 0,5 mg, s případnou přísadou adjuvantních léčiv ve formě antipsychotik, antidepresiv, antikon-

vulziv a betablokátorů, je možné podstatně zlepšit compliance pacienta při ambulantní detoxifikaci u lékových závislostí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích. Tobolky během detoxifikace mají vždy stejný vzhled i tvar a pacient není vystaven stresu přechodem na diazepam, přísadou adjuvantních léčiv ani snižováním dávek. Při použití kuchyňského mixéru a vhodného plniva, v tomto případě bezvodého fosforečnanu vápenatého, je možné získat tobolky s vyhovující obsahovou stejnoměrností. Při přípravě tobolek je nutné vycházet vždy z plniva s deklarovanou distribucí velikosti částic.

V další léčbě je možné pokračovat placebem. V navazujícím výzkumu se zaměříme na možnost přípravy tvrdých tobolek z 1% triturátu diazepamem.



LITERATURA

1. Loskot T. Jímá mě hrůza, jak moc Češi zobou! říká primář psychiatrie. Týden.cz. 31. 07. 2018 - https://www.tyden.cz/rubriky/zdravi/jima-me-hruza-jak-moc-cesi-zobou-rika-primar-psychiatrie_490791.html
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, Janíková B, Leštinová Z, Rous Z, Kiššová L, Kozák J, Nechanská B, Vlach T, Černíková T, Fidesová H. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016. Praha: Národní monitorovací středisko pro drogy a závislost; 2017: 4–9.
3. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. JAMA 2015; 72: 136–142.
4. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 854–859.
5. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. Dtsch. Aerzteblatt 2015; 112: 1–7.
6. Vašutová K. Léčba nespavosti. Prakt. lékařství 2009; 5: 70–75.
7. Mikušová J. Závislost na benzodiazepinech - společensky závažný, zdravotně nebezpečný, ale stále podceňovaný jev. Edukafarm.cz 2010; 3: 14–15.
8. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1405–1412.
9. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. J. Subst. Abuse Treat. 1991; 8: 19–28.
10. Ashton HC. Ashton Manual - Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. benzo.org.uk 2002 - <https://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
11. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2716–2724.
12. Franc A, Kubová K, Elbl J, Muselík J, Vetchý D, Šaloun J, Opatřilová R. Diazepam filled hard capsules intended for detoxification of patients addicted to benzodiazepines and Z-drugs. Eur. J. Hosp. Pharm. 2016 in print.
13. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr. Opin. Psychiatry 2005; 18: 249–255.
14. Hill S, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. J. Manag. Care Pharm. 2009; 15: 253–261.
15. Hänninen V, Koski-Jännes A. Narratives of recovery from addictive behaviours. Addiction 1999; 94: 1837–1848.
16. Franc A. Lékárenská příprava vysoce uniformních tvrdých tobolek s klesajícím obsahem diazepamu k ambulantní detoxifikaci pacientů závislých na sedativech a hypnoticích. Prakt. lékařství 2018. 14 (Suppl A): 4.
17. Elbl J, Franc A, Kubová K, Vysloužil J, Muselík J, Šaloun J, Opatřilová R. Individually prepared diazepam hard capsules for benzodiazepines and z-drugs addiction treatment. The 2nd European conference on pharmaceuticals. Krakow, Poland, 3-4 April 2017.
18. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 36: 527–533.
19. Meza CP, Santos MA, Romaňach RJ. Quantitation of drug content in a low dosage formulation by transmission near infrared spectroscopy. AAPS PharmSciTech 2006; 7: 206–214.
20. Muselík J, Franc A, Doležel P, Goněc R, Krondlová A, Lukášová I. Influence of process parameters on content uniformity of a low dose active pharmaceutical ingredient in a tablet formulation according to GMP. Acta Pharm. 2014; 64: 355–367.



34. Lékárnické dny v krásném Písku, městě patriotů a studentů

Po létech jsme přivedli lékárnické dny do jižních Čech. Po Táboře a Českých Budějovicích bylo letos ve dnech 5.–7. října hostitelem třicetitisícové město Písek se zlatonosnou řekou Otavou a spoustou památek a zajímavých míst. A bylo hostitelem vpravdě štědrým. Krásné slunečné počasí, divadlo Fráni Šrámka i velký sál kulturního domu s přívětivým personálem přispěly nemalou měrou k příjemné atmosféře. Seč nám síly stačily, snažili jsme se k tomu přispět i my, organizátoři.

Páteční večer nám zpestřilo divadelní představení Hřbitovní aktovky spolku ochotníků Prácheňská scéna. Malé občerstvení v divadle bylo velmi milé. Další program lékárnických dnů se již konal ve velkém sále kulturního domu. Perfektní ozvučení i promítání svědčilo o zkušenostech techniků s pořádáním podobných akcí. Slavnostně dny zahájila starostka města Mgr. Eva Vanžurová. Pavel Grodza pak vzpomněl dva nedávno zesnulé kolegy prof. Jana Solicha Dr. Eugenii Trávníkovou. Přednášky pak probíhaly po dobu dvou dnů v sedmi blocích, celkem jich bylo devatenáct. První blok kardiovaskulární farmakoterapie zahrnul čtyři bezvadné přednášky. Doc. Josef Kořínek z VFN seznámil účastníky s terapií srdečního selhání dokonale včetně novinek (např. sakubitril-valsartan), doc. Jan Piřha z FN Motol přiblížil nové možnosti léčby hyperlipopro-

teinemií a aterosklerózy. Vrcholem bloku byla přednáška prof. Renaty Cífkové z Thomayerovy nemocnice na téma léčba hypertenze v těhotenství, autorka je hlavním garantem evropských doporučení. MUDr. Lukačšínová pak doplnila téma pohledem SÚKLu na nežádoucí účinky kardiovaskulárních léčiv.

Blok hematologie obsahoval rovněž čtyři zajímavá sdělení. Primář Petr Kessler z Pelhřimova probral úskalí léčby warfarinem i novými antikoagulanty včetně dietních opatření a zásadních lékových interakcí. Dr. Markéta Šťastná-Marková z UHKT měla přednášku o alogenních transplantacích kostní dřeně včetně doprovodné farmakoterapie. Byla v roce 2009 vyhlášena lékařem roku, její příjemné vystupování toho bylo důkazem. Mgr. Jana Martinásková pak doplnila mozaiku přednáškou o nežádoucích účincích léčiv na krev a krvetvorbu a Mgr. Magdalena Fabiánová přidala pohled SÚKLu na NÚ antikoagulanty a antitrombotik.

Po obědové pauze (účastníci kladně hodnotili podávání oběda přímo v sále) vystoupil se svou přednáškou o lékových příčinách nebezpečných pádů u seniorů dr. Josef Malý z hradecké farmaceutické fakulty. Dalším blokem bylo pak tradiční minisymposium firmy Fagron o přípravě léčiv v lékárnách. Přednášek se úspěšně zhostila

Obr. 1. Dějiště Lékárnických dnů

děvčata z Lékárny galenika v Praze Mgr. Martina Husárová a Kamila Červenková, DiS.

Podvečerní blok zahájil krásnou přehledovou přednáškou o refluxní chorobě jícnu prim. Karel Lukáš z VFN a závěrečnou sobotní přednášku měla dr. Jana Čepová z FN Motol o roli vitaminů D a K v terapii osteoporózy. Byla velmi vtipná, takže udržela pozornost i dosti unaveného auditoria, které však zůstávalo po celý den plné a aktivní.

Podvečerní program tvořila poutavá procházka městem s průvodci po nejzajímavějších místech Písku od kamenného mostu, nejstaršího v ČR, přes Putimskou bránu až po Hotel Dvořáček s freskami na motivy děl Mikoláše Alše. Společenský večer v kulturním domě pak završil dobrým

Obr. 2. Velký sál kulturního domu

jídlem, taneční muzikou i trochou pohybu na parketu a diskuzemi mezi přáteli úspěšný první den kongresu.

Neděle již byla opět plně pracovní. Poutavou přednáškou o moderních trendech léčby IBD ji zahájil dr. Martin Bortlík z 1. LFUK. Historický exkurz do života významného pražského lékárníka Emila Šedivého a jeho literárních sbírek provedla dr. Martina Lisá z VFN. Poznali jsme, že medaile ČFS udělovaná zasloužilým členům, která nese jeho jméno, je zasvěcena Šedivému oprávněně. Přednáška manželů Kotlářových z Hradce Králové objasnila kolegům problematiku

Obr. 3. *Dr. Ivana Sokolová a dr. Radek Oswald***Obr. 4.** *Dr. Lubomír Chudoba a dr. Radek Oswald***Obr. 5.** *Kamenný most*

aplikace protipadělkové směrnice v praxi z úst účastníka pilotního projektu.

Poslední blok přednášek byl tradičně věnován farmaceutickému školství a praxi. Vystoupili v něm děkani obou farmaceutických fakult prof. Tomáš Šimůnek (Hradec Králové) a doc. Radka Opatřilová (Brno) s přehledem novinek ve studiu i na fakultách. Závěrečnou přednášku o aktualitách z činnosti České lékárnické komory přednesl dr. Lubomír Chudoba, její prezident.

Na dvě přednášky z původního programu nakonec nedošlo, dr. Tomášková z MZd nakonec z vážných důvodů nepřijela a Mgr. Tomáš Cikrt si termín Písku zapsal do diáře na další víkend, jeho zděšení po telefonátu bylo veliké. Ale pochopili jsme, že i to se někdy stane.



Závěrem patří velký dík stosedmdesátičlennému publiku píseckých lékárnických dnů. Bylo vzorné a bylo poznat, že je přednášky zaujaly. Plynulo to i z hodnoticích dotazníků. Díky patří i celému týmu, který se podílel na zdárném chodu kongresu – J. Kotlářovi, I. Sokolové, A. Svobodovi, R. Oswaldovi, J. Kotlářové, A. Grodzové a v neposlední řadě kolegyni Lence Bártové z Písku, která nám zajistila krásné materiály

o jejím městě, napečení výborných prácheňských hnětýnek a další nezbytnosti.

Příštím hostitelem bude ve dnech 4.–6. října 2019 Ostrava, budeme se s vámi těšit na setkání.

Za organizátory PharmDr. Pavel Grodza



Významné životní jubileum prof. RNDr. Lud'ka Jahodáře, CSc.

Prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc., se narodil 17. prosince 1948 v Budyni nad Ohří. V Praze vystudoval Střední zdravotnickou školu, obor lékárenský laborant. Již od střední školy jej silně zaujala farmakognozie, věda o látkách přírodního původu ovlivňujících lidské zdraví, proto na sedm let přesídlil do Bratislavy na Univerzitu Komenského, aby mohl vystudovat farmacii (1967 až 1972) na tehdy jediné farmaceutické fakultě v Československu. Zde také složil i doktorát z přírodních věd (RNDr.). V Bratislavě potkal svoji životní partnerku, spolužačku ze studií, kterou následoval zpátky do východních Čech. V Hradci Králové se právě začala budovat Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, na jejíž půdě postupně realizoval svoje téměř padesátileté působení vysokoškolského učitele od vědeckého asistenta, přes docenta (1988, Bratislava), až po titul profesora farmakognozie, který získal na Univerzitě Karlově v Praze v r. 1995. Od roku 1997 až do roku 2014 působil jako vedoucí Katedry farmaceutické botaniky a ekologie. Děkanem Farmaceutické fakulty UK byl v letech 1994 až 1997, v tomto období se zásadním způsobem podílel na rozvoji a vybudování výukové budovy se skleníky na Zahradě léčivých rostlin. Významnou část svého života věnoval odborné spo-

lečnosti, řadu let vedl Sekci přírodních léčiv, dlouhou dobu působil ve výboru a předsedou výboru České farmaceutické společnosti ČLS JEP byl v období 2003 až 2014. Dlouhá léta byl rovněž členem Lékopisné komise či předsedou Poradního sboru pro léčivé rostliny MZ ČR. Více než 35 let se zabýval léčivými rostlinami a jejich metabolity, u nichž studoval chemickou strukturu a biologickou aktivitu. Výzkumným objektem mu bylo několik desítek rostlinných druhů, nicméně dominující postavení zaujal taxon z čeledi vřesovcovitých – medvědice léčivá, kterému se věnoval téměř 20 let. Přednášel farmaceutickou botaniku, fytotoxikologii, forenzní botaniku a vybrané kapitoly z fytoterapie. Je hlavním autorem řady oceňovaných publikací, např. Léčivé rostliny v současné medicíně (2010), Farmakobotanika – semenné rostliny (2006), Přírodní toxiny a jedy (2004), Makroskopický a mikroskopický atlas drog (1999), Rostliny způsobující alergie a otravy (1989). V roli školitele doktorského studia vychoval řadu odborníků v oborech Farmakognozie a Toxikologie přírodních látek. Doposud publikoval více než 100 vědeckých prací, přednesl téměř dvě stovky přednášek, třetinu z nich na kongresech v zahraničí, je autorem několika patentů a celé řady populárně naučných



pojednání. Během svého bohatého profesního života byl oceněn řadou vyznamenání, patří k nim zejména Zlatá medaile Univerzity Karlovy, Medaile VFU Brno, Medaile G. J. Camela Farmaceutické fakulty VUF Brno, Medaile Farmaceutické fakulty UKo Bratislava, Weberova cena Slovenské farmaceutické společnosti, Cena V. J. Žuffy Slovenské farmaceutické společnosti, Čestný člen Slovenské farmaceutické společnosti, Stříbrná medaile Univerzity Komenského Bratislava a Medaile Rudolfa Skarnitzla ČFS ČLS J. E. Purkyně. V letošním roce mu byl udělen čestný titul emeritního profesora UK.

Jménem výboru společnosti ČFS, jménem vedení fakulty, kolektivu Katedry farmaceutické botaniky a Katedry farmakognozie přejeme prof. RNDr. L. Jahodářovi, CSc., pevné zdraví, životní pohodu, dostatek času na záliby a hodně neutuchajícího elánu do dalších let.

*PharmDr. Jana Karličková, Ph.D., Katedra farmaceutické botaniky
doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc., Katedra farmakognozie
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D., předseda ČFS, proděkan
Farmaceutické fakulty v Hradci Králové*

Obr. 1. Prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.





Vzpomínka na prof. Jana Solicha

2. září 2018 zemřel nestor českého lékárenství, zakladatel oboru sociální farmacie, vysokoškolský učitel a velmi aktivní člověk prof. RNDr. PhMr. Jan Solich, CSc. Byl emeritním profesorem hradecké farmaceutické fakulty a česným doktorem Semmelweisovy Univerzity v Budapešti.

Z jeho kurikula: 1947 maturoval na klasickém gymnáziu v Ostravě. V letech 1947–1949 absolvoval aspirantskou praxi v lékárně „U anděla“ (PhMr. B. Vepřovský, Ostrava – Vítkovice), pak složil tyrocinální zkoušku s výsledkem valde bene. V letech 1949–1951 studoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity, obor farmacie – získal titulu PhMr. V letech 1951–1953 studoval Farmaceutickou fakultu Masarykovy univerzity v Brně – titul prom. farm. V letech 1955–1960 – externí aspirantura „Nauka o zdravotnictví“ (školitel prof. MUDr. Adolf Žáček, DrSc.) na lékařské fakultě MU Brno – získal titulu kandidát věd. Dne 8. 12. 1961 jmenován zástupcem docenta a v roce 1963 se habilitoval před VR Farmaceutické fakulty Komenského university a 1. 4. 1964 byl jmenován docentem pro obor lékárenský provoz. V letech 1963–1965 složil atestaci z lékárenství I. a II. stupně a nástavbu z ekonomiky a řízení. Roku 1966 získal titul RNDr., 14. 9. 1979 byl jmenován řádným profesorem pro obor „Nauka pro zdravotnictví“ s platností od 1. 10. 1979. 18. 10. 1988 byl jmenován „Doktor honoris causa“ na Semmelweisově univerzitě v Budapešti. Byl dlouholetým proděkanem Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové.

Z jeho dalších funkcí:

- **Česká Farmaceutická společnost:** člen výboru od r. 1961, místopředseda a 1986–1990 předseda
- **Lékařská společnost J. E. Purkyně** – člen ústředního výboru
- **Společnost sociálního lékařství** – člen výboru 1992–1998
- **Vědecká rada Ministerstva zdravotnictví** – člen 1982–1990
- **Zdravotní komise KNV H. K.** – 1976–1984
- **Českoslov. Farmacie** – člen redakční rady 1975–1990
- **Journal of Social Pharmacy – Stockholm** – člen redakční rady 1980–1996
- **Odborový svaz pracovníků ve zdravotnictví** – člen komise lékařských a farmaceutických fakult – 1974–1990
- **Avicenum, nakladatelství** – předseda komise pro farmacii 1982–1990
- **Svaz důchodců ČR** – člen ústřední rady 1994–2002, předseda do r. 2008
- **Rada seniorů ČR** – místopředseda 2005–2008
- **Rada vlády pro seniory** – člen 2006–2010
- **České zdravotnické fórum** – člen správní rady od r. 2009
- **Solutio-Medon** – redakční rada od r. 1995

S panem profesorem jsme se setkali v životě mnohokrát, vždy zaníceně komentoval současné dění v lékárenství, v poslední době moc nadšený nebyl. Vzpomínám na společnou oslavu 85. narozenin s doc. Václavem



Ruskem na brněnské fakultě. Byl pilným čtenářem všeho, co se ve farmacii vydalo. Sám jsem vydával v 80. letech Zprávy z klinické farmacie, byl pilným recenzentem a korektorem. Od těch časů jsem se pro termín léčivý přípravek naučil používat právě tento krásný český termín, a ne preparát, jak se mnohdy v odborném tisku dočteme. Závěrem bych si dovolil věc soukromou, poslední dopis pana profesora z 28. 5. letošního roku, který mi poslal:

„Vážený a milý kolego, nechce se mi věřit, že už jste dosáhl kmetského věku a začínáte bilancovat. Sleduji Vaši činnost coby stařík, a tak se domnívám, že za naši generaci – v troskách – měl bych Vám poděkovat co pro farmacii a hlavně farmaceutickou společnost jste vykonal a ještě vykonáte. Byl jsem potěšen, když jste obnovil Spolek v Ostravě, vyzdvihl práci Jeřábka i Květiny, držel pevnou rukou různé akce i tisk. S vývojem farmacie a hlavně lékárenství jsem po zkušenostech z různých pobytů počítal – je to zákonitý vývoj. Nečekal

jsem však takovou míru kšeftů – řada příslušníků profese se o to přičinila – jak kdysi zjistil Rusek: lékárníci na rozdíl od lékařů nikdy nedovedli táhnout za jeden provaz. Ale nebrečím nad rozlitym mlékem – věřím že se to v Evropě a světě změní a že lékárny nebudou jen obchodem s jedovatým zbožím. Rovněž i spolupráce s lékaři bude na úrovni, jak jsme si přáli a propagovali. Konečně studium farmacie tomu nasvědčuje.

Ale dost rozjímání staříka – který budoval 3 fakulty a i koníčkem mu byla farmacie. Ještě jednou si vysoce cením Vaší činnosti pro lékárenství a farmacii a přeji Vám a rodině pěkné prožití další etapy života“. Váš Jan Solich, emeritní profesor FaF UK.

Čest jeho památce!

PharmDr. Pavel Grodza, Místopředseda ČFSČLSJEP



Praktické lékárenství

Ročník 14, 2018, číslo 4e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

Poradní sbor:

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

**Časopis je vydáván ve spolupráci
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP**



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

IČ: 25553933

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

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

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

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

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

Předplatné:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

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

Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

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

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



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

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



www.praktickelekarenstvi.cz