

# Praktické lékárenství

5e  
2015

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)

ISSN 1803-5329

ROČNÍK 11.

*z obsahu*

## AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- Sekundární prevence u nemocných po ischemické CMP
- Kardiovaskulární riziko u diabetiků a diabetiček
- Vývoj rezistence invazivních bakterií v souvislosti se spotřebou antibiotik
- Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii
- Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa



Časopis je vydáván ve spolupráci s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION



Vážení a milí čtenáři,

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

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu *Praktické lékařství*

## V dalších číslech...



### ... co v tištěném časopisu nenajdete

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

### ... a co papír neumí

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

## Aktuální farmakoterapie

- 3 Renata Cífková, Peter Wohlfahrt, Alena Krajčoviechová  
**Sekundární prevence u nemocných po ischemické CMP**

- 10 Petr Žák, Miroslav Souček  
**Kardiovaskulární riziko u diabetiků a diabetiček**

- 21 Milan Kolář<sup>1</sup>, Pavlína Štrbová  
**Vývoj rezistence invazivních bakterií  
v souvislosti se spotřebou antibiotik**

- 29 Dana Syrová  
**Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii**

- 34 Peter Koliba  
**Výhody transdermálních forem HRT  
z pohledu gynekologa**



# Sekundární prevence u nemocných po ischemické CMP

**Renata Cífková<sup>1,2,3</sup>, Peter Wohlfahrt<sup>1,3</sup>, Alena Krajčoviechová<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a VFN, Praha

<sup>3</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

Etiologická klasifikace ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) je přínosná pro stanovení správné diagnózy a zahájení optimální léčby. Podle evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění i doporučení European Stroke Organisation je terapie kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu nebo clopidogrelem samotným terapií první volby u pacientů po nekardioembolické iCMP. Recentní americká doporučení připouštějí i samotnou ASA jako lék první volby. Pacienti s recentní iCMP a fibrilací síní mají vysoké riziko recidivy iCMP, je u nich indikována antikoagulační léčba, která se obvykle zahajuje do 14 dní od začátku symptomů. Antikoagulační terapie  $\geq 3$  měsíce je doporučena i u osob s iCMP, sinusovým rytmem a nálezem trombu v levé síni nebo v levé komoře. Farmakologická léčba hypertenze je doporučena u pacientů s iCMP nebo tranzitorní ischemickou atakou, kteří mají v prvních několika dnech po příhodě systolický krevní tlak (TK)  $\geq 140$  nebo diastolický TK  $\geq 90$  mm Hg; lze užít všechna účinná antihypertenziva. Současná doporučení se shodují v tom, že pacienti po iCMP mají být léčeni statiny.

**Klíčová slova:** TOAST klasifikace, kyselina acetylsalicylová (ASA), dipyridamol, clopidogrel, antihypertenzní léčba a statiny.

## Secondary prevention in patients surviving an ischemic stroke

Etiologic classification of ischemic stroke helps to establish correct diagnosis and initiate optimal therapy. The European guidelines for cardiovascular disease prevention and European Stroke Organization guidelines recommend, in patients with non-cardioembolic ischemic stroke, either a combination of aspirin and dipyridamole or clopidogrel alone as first-line therapy. Recent US guidelines also recommend aspirin alone as the drug of first choice. Patients with recent ischemic stroke and atrial fibrillation are at high risk of recurrent ischemic stroke, and are indicated for anticoagulation therapy to be usually initiated within 14 days of symptom onset. Anticoagulation therapy  $\geq 3$  months is also recommended in patients after ischemic stroke, in sinus rhythm, and with thrombus formation in the left ventricle or atrium. Antihypertensive medication is recommended in patients with ischemic stroke or TIA who, after the first several days, have an established BP  $\geq 140$  mmHg systolic or BP  $\geq 90$  mmHg diastolic; all drugs can be used provided BP is effectively lowered. Current guidelines agree in that statin therapy is recommended in patients with ischemic stroke.

**Key words:** TOAST classification, acetylsalicylic acid (ASA), dipyridamole, clopidogrel, antihypertensive medication, statins.



## Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve vyspělých zemích druhou nejčastější příčinou úmrtí a hlavní příčinou invalidity. Úmrtnost na CMP v posledních 30–40 letech ve vyspělých zemích sice klesá, ale vzhledem ke stárnutí populace a nárůstu incidence CMP s věkem lze v následujících 20 letech očekávat výraznou zátěž CMP pro celou společnost. Recidivy CMP představují čtvrtinu všech CMP, zhruba v polovině případů je lze považovat za selhání sekundární prevence (režimová doporučení, farmakologická léčba, event. intervenční výkony na karotickém řečišti). Ischemické CMP (iCMP) představují minimálně 85 % všech CMP. Tato práce s ohledem na omezený rozsah je zaměřena na antiagregační/antikoagulační, antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu u pacientů po iCMP.

## Etiologická klasifikace ischemických CMP

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) představuje z patofyziologického hlediska značně heterogenní skupinu onemocnění, lišící se prevalencí, mírou dědičnosti, rizikovými faktory, prognózou a terapeutickými postupy. Etiologická klasifikace iCMP je přínosná pro stanovení správné diagnózy a zahájení optimální léčby; má význam také pro výzkumné účely (1, 2).

Nejrozšířenější a nejpoužívanější klasifikační systém iCMP je TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment) klasifikace (1). Na základě přítomnosti klinických symptomů, zhodnocení morfologického zobrazení mozku, sonografie karotických tepen, angiografie mozkových tepen a echokardiografie rozlišuje TOAST klasifikace pět hlavních podtypů iCMP: 1. ateroskleróza velkých tepen, 2. embolizace z kardiálního zdroje, 3. okluze malých tepen (lakunární), 4. iCMP jiné

určené etiologie (zahrnuje vzácné příčiny iCMP, např. vaskulopatie, hyperkoagulační stavy nebo hematologická onemocnění), a 5. iCMP neurčené etiologie. Původním záměrem TOAST klasifikace bylo lépe kategorizovat pacienty v rámci klinického hodnocení účinnosti antikoagulancia danaparoidu u různých typů iCMP. I když tato studie neprokázala účinnost danaparoidu, TOAST klasifikační systém se stal široce používaným nástrojem v dalších epidemiologických a genetických studiích (3).

Pokrok v diagnostice a široká dostupnost diagnostických metod nám umožňuje u jednoho pacienta identifikovat více potenciálních mechanismů vzniku iCMP (např. fibrilace síní a stenóza *a. carotis* > 50 %), což komplikuje rozhodnutí o dalším postupu a léčbě. Novější SSS-TOAST klasifikační algoritmus, vycházející z originálního TOAST systému, integruje výsledky komplexního diagnostického postupu, a umožňuje tak stanovit nejpravděpodobnější mechanismus iCMP v případě přítomnosti více potenciálních mechanismů. Na základě síly důkazů a předem definovaných klinických a zobrazovacích kritérií byly první čtyři TOAST kategorie rozděleny na tři podkategorie, a to 1. zřejmá, 2. pravděpodobná, a 3. možná. Kategorie iCMP neurčené etiologie byla rozdělena na čtyři podkategorie, a to 1. kryptogenní embolizmus, 2. jiná kryptogenní, 3. nekompletně vyhodnocená, a 4. neklasifikovatelná z důvodu dvou a více zřejmých mechanismů (4). Automatizovaná verze SSS-TOAST klasifikace, tzv. CCS (Causative Classification System) klasifikace, je bezplatně dostupná pro akademické instituce na webových stránkách <https://ccs.mgh.harvard.edu>. Bylo dokumentováno, že snižuje intra- a interindividuální variabilitu klasifikace, a představuje tak rychle dostupný a spolehlivý nástroj vhodný i pro multicentrické studie (5).





Zastoupení jednotlivých podtypů iCMP je v různých souborech pacientů udáváno různě. U mladších nemocných je častá kryptogenní iCMP. V našem souboru 736 pacientů průměrného věku  $66 \pm 11$  let (věkové rozmezí 22–80 let, 58 % mužů) s dokumentovanou iCMP, kteří byli v letech 2009–2012 v akutní fázi hospitalizování v Thomayerově nemocnici v Praze nebo ve Fakultní nemocnici Plzeň, byla nejčastější známou příčinou iCMP embolizace z kardiálního zdroje (obrázek 1).

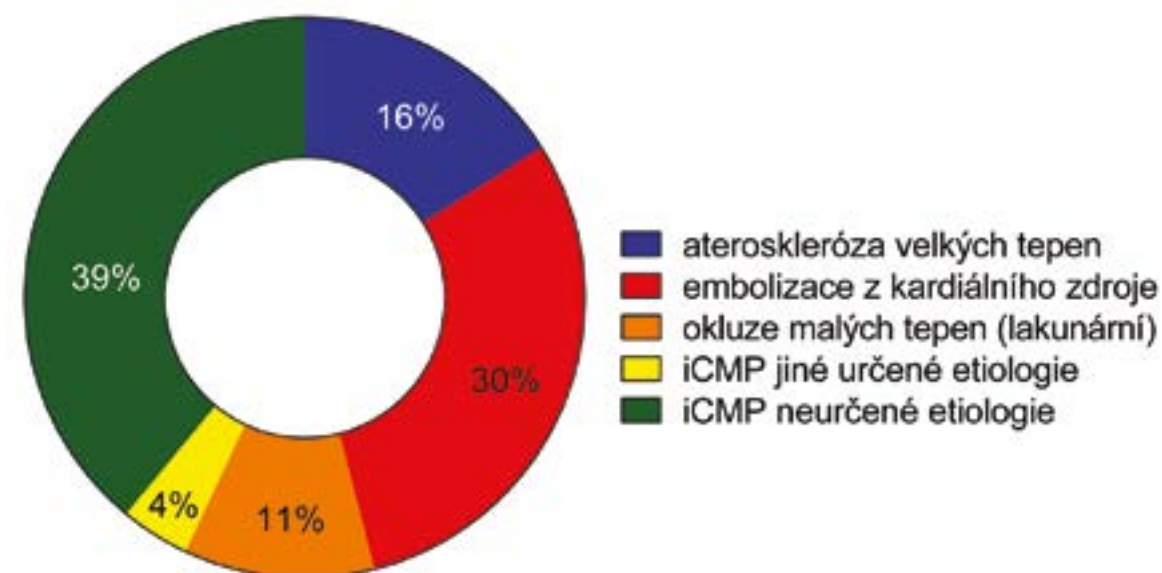
### Antiagregační terapie

V prevenci recidivy iCMP a dalších kardiovaskulárních příhod je u pacientů s nekardioembolickou iCMP upřednostněno podávání antiagregační léčby před léčbou antikoagulační.

Podle evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (6) i doporučení European Stroke Organisation (7) je terapie kombinací kyseliny acetylsalicylové (ASA) a dipyridamolu nebo clopidogrelem samotným terapií první volby u pacientů po nekardioembolické iCMP. V recentních doporučeních American Heart Association/American Stroke Association (8) je i samotná ASA lékem první volby stejně jako kombinace ASA/dipyridamol. Volba antiagregační terapie by měl být individualizována na základě rizikového profilu (riziko krvácení/ischémie) a snášenlivosti.

V sekundární prevenci po CMP snižuje ASA relativní riziko recidivy CMP o 15 % (9). Účinnost ASA je srovnatelná pro dávky v rozmezí 50–1 500 mg, přičemž se stoupající dávkou roste riziko gastrointestinálního krvácení. Ve studii CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) (10) byl u osob po IM, iCMP nebo s ischemickou chorobou dolních kon-

**Obrázek 1.** Zastoupení podtypů iCMP v našem souboru 736 hospitalizovaných pro první iCMP (podle klasifikace TOAST)



četin clopidogrel mírně účinnější než ASA v prevenci sledovaných kardiovaskulárních příhod ( $p = 0,043$ ). V analýze podskupin byl účinek clopidogrelu u osob po iCMP srovnatelný s ASA ( $p = 0,26$ ). Studie CAPRIE však nebyla navržena k určení superiority clopidogrelu. Ve studii PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes) (11) byl clopidogrel stejně účinný jako kombinace ASA/dipyridamol. Ve srovnání s ASA je podávání clopidogrelu spojeno s nižším rizikem gastrointestinálního krvácení, ale vyšším rizikem průjmu a vyrážky (rash). Ve studii ESPRIT (Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial) byla kombinace ASA/dipyridamol účinnější než terapie samotnou ASA (12). Kombinační terapie zabránila 1 příhodě ze 100 léčených po dobu jednoho roku. Nejčastějším nežádoucím účinkem dipyridamolu je bolest hlavy. Vzhledem k nežádoucím hematologickým účinkům se v současné době v sekundární prevenci iCMP upouští od podávání ticlopidinu.



## Antikoagulační terapie

### Pacienti s fibrilací síní

Pacienti s recentní iCMP a fibrilací síní mají vysoké riziko recidivy iCMP, které se pohybuje v rozmezí 7–10 % za rok (13). Toto riziko je nejvyšší v prvním měsíci. U většiny pacientů s iCMP a fibrilací síní se proto doporučuje zahájit antikoagulační terapii do 14 dní od začátku neurologických symptomů (7). Výjimku tvoří pacienti s vysokým rizikem hemoragické konverze (velké ischemické ložisko, přítomnost hemoragické transformace při vstupních vyšetřeních mozku pomocí zobrazovacích metod, nekontrolovaná hypertenze, vysoké riziko krvácení), u kterých je vhodné začít s antikoagulační terapií až po 14 dnech od vzniku neurologických příznaků. Nejdéle užívaným perorálním antikoagulačním lékem je warfarin (antagonista vitamínu K). Nevýhodou terapie warfarinem je interindividuální variabilita účinku, riziko lékových i potravinových interakcí, úzké terapeutické okno a nutnost laboratorní monitorace (stanovení protrombinového času). Doporučená cílová hodnota mezinárodního normalizačního poměru (International Normalization Ratio, INR) u pacientů s fibrilací síní je v rozmezí 2 až 3, běžný pacient se v průměru pohybuje z jedné třetiny mimo terapeutické rozmezí INR.

V současné době nejsou žádné důkazy o tom, že vyšší INR u pacientů s fibrilací síní a iCMP vzniklou s INR v terapeutickém rozmezí je spojeno s nižším rizikem recidivy iCMP. U pacientů po iCMP/tranzitorní ischemické atace (TIA) snižuje terapie warfarinem relativní riziko recidivy iCMP o 66 %. Terapie warfarinem u pacientů s fibrilací síní je o 40 % účinnější než terapie ASA (14) nebo kombinace ASA s clopidogrelem (15). Léčba warfarinem je relativně bezpečná. Roční výskyt velkého krvácení u pacientů léčených warfarinem je 1,3 % a 1 % u pacientů užívajících placebo.

Alternativou terapie warfarinem jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran) a plazmatického faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban). Tato nová antikoagulancia jsou srovnatelně účinná nebo účinnější než warfarin a mají lepší bezpečnostní profil. Jejich základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1. Nová antikoagulancia jsou v ČR hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj.: a) nemožnost pravidelných kontrol INR; b) nežádoucí účinky při léčbě warfarinem; c) nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0–3,0, tzn. 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí; d) rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku vyšší než 10 mg. Použití nových antikoagulancií je kontraindikováno v případě hypersenzitivity na léčivou látku, aktivního klinicky významného krvácení, jaterního onemocnění spojeného s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení (Child-Pugh B a C), chronickým renálním onemocněním (clearance kreatininu <30 ml/min v případě dabigatranu a < 15 ml/min v případě rivaroxabanu a apixabanu) a stavů spojených s významným rizikem závažného krvácení (např. recentní ulcerace gastrointestinálního traktu, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, recentní poranění mozku nebo míchy, intrakraniální krvácení v nedávné době).

### Další indikace antikoagulační terapie

Tříměsíční terapie warfarinem s cílovým INR 2–3 je indikována u pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným nástěnným trombem a iCMP. Léčba warfarinem v této skupině pacientů snižuje riziko kardioembolizační iCMP o 48 % ve srovnání s ASA (16). Antikoagulační terapie ≥ 3 měsíce je doporučena i u osob s iCMP, sinusovým rytmem a nálezem trombu v levé síni nebo v levé komo-



**Tabulka 1.** Základní charakteristiky nových perorálních antikoagulancií

|                                                 | Dabigatran                                                                                                                                     | Rivaroxaban                                                                                                                    | Apixaban                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanismus                                     | Přímý inhibitor trombinu                                                                                                                       | Přímý inhibitor faktoru Xa                                                                                                     | Přímý inhibitor faktoru Xa                                                                                                                                        |
| Prodrug                                         | ano                                                                                                                                            | ne                                                                                                                             | ne                                                                                                                                                                |
| Dávkování při FiS                               | 150 mg dvakrát denně                                                                                                                           | 20 mg jednou denně                                                                                                             | 5 mg dvakrát denně                                                                                                                                                |
|                                                 | 110 mg dvakrát denně u osob nad 80 let a u pacientů užívajících verapamil, pacienti s vyšším rizikem krvácení a nízkým trombembolickým rizikem | 15 mg denně u pacientů s clearance kreatininu 15–49 ml/min)                                                                    | 2,5 mg u pacientů s clearance kreatininu 15–29 ml/min nebo za přítomnosti 2 a více z následujících: věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg, sérový kreatinin > 133 μmol/l |
|                                                 | U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je terapie kontraindikována                                                                      | U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min je terapie kontraindikována                                                      | U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min je terapie kontraindikována                                                                                         |
| Biologická dostupnost                           | 6 %                                                                                                                                            | > 80 %                                                                                                                         | ≈ 50 %                                                                                                                                                            |
| Doba do dosažení maximální koncentrace v plazmě | 2 hod.                                                                                                                                         | ≈ 3 hod.                                                                                                                       | 1–3 hod.                                                                                                                                                          |
| Poločas                                         | 12–17 hod.                                                                                                                                     | 5–9 hod.                                                                                                                       | 9–12 hod.                                                                                                                                                         |
| Vazba na plazmatické proteiny                   | 35 %                                                                                                                                           | > 90 %                                                                                                                         | 87 %                                                                                                                                                              |
| Vylučování ledvinami                            | ≈ 80 %                                                                                                                                         | 33 % nezměněno<br>33% inaktivní metabolity                                                                                     | 25 %                                                                                                                                                              |
| Lékové interakce                                | Inhibitory P-glykoproteinů (např. verapamil) – snížit dávku; dronaderon – nepodávat; Induktory P-glykoproteinů* – nepodávat                    | Účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4† – nepodávat; Účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4‡ – doporučuje se opatrnost | Účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4† – nepodávat; Účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4‡ – doporučuje se opatrnost                                    |

FiS – fibrilace síní; \*induktory P-glykoproteinů: rifampicin, carbamazepin, fenytoin, třezalka (*Hypericum perforatum*), účinné inhibitory P-glykoproteinů a CYP 3A4: azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol), chloramfenikol, makrolidová antibiotika (např. claritromycin), inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, atazanavir); ‡ účinné induktory P-glykoproteinů a CYP3A4: fenytoin, carbamazepin, fenobarbital, *Hypericum perforatum*; CYP – cytochrom P450.





ře. Dalšími indikacemi antikoagulační terapie v sekundární prevenci iCMP jsou foramen ovale patens v kombinaci s potvrzenou hlubokou žilní trombózou, spontánní trombóza žilních splavů a recidivující kryptogenní iCMP u osob s vrozenou trombofilií. V současné době není jasné, zda u osob s extrakraniální disekcí karotické nebo vertebrální tepny je antikoagulační terapie stejně účinná nebo účinnější než antiagregační terapie.

### Léčba hypertenze

Léčba hypertenze je patrně nejdůležitější intervencí v rámci sekundární prevence iCMP. U dosud neléčených pacientů s iCMP nebo TIA, kteří mají v prvních několika dnech po příhodě systolický krevní tlak (TK)  $\geq 140$  nebo diastolický TK  $\geq 90$  mm Hg, se doporučuje zahájit farmakologickou léčbu hypertenze. Podobně je po několika dnech doporučováno znovuzahájení antihypertenzní léčby u pacientů, kteří byli již před iCMP medikamentózně léčeni pro hypertenzi a jejich medikamentózní léčba hypertenze byla v akutní fázi iCMP přerušena, protože pro její přínos v akutní fázi iCMP stále chybí důkazy; léčba hypertenze je v akutní fázi doporučována pouze při hodnotách TK  $> 220/120$  mm Hg. V současné době chybí důkazy, k jakým cílovým hodnotám snižovat TK po iCMP (17). Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze navrhují cílové hodnoty pro pacienty po CMP  $< \text{TK } 140/90$  mm Hg (18); u starších nemocných je možno akceptovat i vyšší hodnoty TK. V léčbě hypertenze lze užít všechna antihypertenziva za předpokladu účinného snížení TK.

### Léčba dyslipidemie

Velké klinické studie se statiny u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem prokázaly

snížení incidence CMP. Řada doporučení (6, 8, 18) se shoduje v tom, že pacienti po iCMP mají být léčeni statiny, ačkoliv přímé přesvědčivé důkazy pro toto doporučení zatím chybí. U pacientů po CMP dosud jediná velká klinická studie (SPARCL, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) (19) prokázala snížení recidivy CMP o 16% u pacientů léčených statiny (atorvastatin 80 mg vs placebo). Návrh studie nerozlišoval mezi iCMP a hemoragickou CMP jako příhodou podmiňující zařazení do studie. Významným nálezem studie SPARCL byla vyšší incidence hemoragických CMP u pacientů léčených statiny. Podobně v Heart Protection Study (HPS) (20) byla nalezena vyšší incidence hemoragických CMP u pacientů s již proběhlou CMP před randomizací. Nelze vyloučit, že rizikovou skupinu představují pacienti s předchozím intracerebrálním krvácením, u nichž by měly být statiny podávány uvážlivě. Žádná klinická studie dosud neporovnala více a méně agresivní snížení LDL-cholesterolu u pacientů po iCMP (17), nicméně doporučená cílová hodnota pro LDL-cholesterol je minimálně  $< 2,5$  mmol/l (8), event.  $< 1,8$  mmol/l.

*Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT 12102–4.*

### Literatura

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740.
2. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, et al. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes: a family history study. *Stroke* 2003; 34: 1364–1369.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.





4. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005; 58: 688–697.
5. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; 38: 2979–2984.
6. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
9. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, et al. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248–1253.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
11. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251.
12. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.
13. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–554.

14. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
15. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
16. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–974.
17. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens* 2014; 32: 1741–1750.
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
20. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 7. 1. 2015

Převzato a upraveno z *Med. praxi* 2015; 12(1): 8–12

**prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.**

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

[renata.cifkova@ftn.cz](mailto:renata.cifkova@ftn.cz)



# Kardiovaskulární riziko u diabetiků a diabetiček

**Petr Žák, Miroslav Souček**

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Kardiovaskulární (KV) onemocnění, zejména infarkt myokardu a akutní cévní mozková příhoda, jsou celosvětově hlavní příčinou mortality. Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) každý rok na KV onemocnění umírá přibližně 17 milionů obyvatel. Výsledky populačních studií u nemocných s diabetem nám ukazují asymetrii rizika KV onemocnění u žen v porovnání s muži, žena s onemocněním diabetem ztrácí svůj dosud příznivý KV profil. Mechanizmy spojující prediabetes a diabetes s KV onemocněními byly v minulosti podrobně zkoumány. Inzulinová rezistence a postprandiální glykemie (PPG) jsou primárně zodpovědné za akceleraci aterosklerózy u pacientů s diabetem 2. typu. Inkretinová antidiabetika jsou novou skupinou antidiabetik – zahrnují agonisty GLP-1 receptoru (GLP-1 RA) a inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (i-DPP4). Léčba inkretiny obnovuje narušený „inkretinový efekt“ u diabetu 2. typu. Léčba novým prandiálním agonistou GLP-1 receptoru (lixisenatidem) s nízkým rizikem hypoglykemie a těsnou kontrolou postprandiální glykemie (PPG) by mohla být spojovacím článkem mezi efektivní léčbou diabetu 2. typu a redukcí rizika vzniku KV onemocnění.

**Klíčová slova:** KV onemocnění, asymetrie KV rizika vázaná na pohlaví, inzulinová rezistence, PPG, agonisté GLP-1 receptoru.

## Cardiovascular risk in diabetics

Cardiovascular disease (CVD), particularly myocardial infarction and acute stroke, is the leading cause of death worldwide. According to Health Organisation (WHO) CVD is every year responsible for some 17 millions of deaths. Diabetic women are at particularly high risk of CVD; diabetes eliminates the usual female advantage for coronary disease mortality. Mechanisms linking pre-diabetes and type 2 diabetes with CVD has been extensively reviewed. Insulin resistance and postprandial glycemia (PPG) are likely to explain a major part of enhanced atherothrombosis in diabetes type 2. Incretins, recently approved class of therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), exert their actions through potentiation of incretin receptor signaling and recovery “incretin effect”. New prandial GLP-1 RA (lixisenatide) therapy is characterized with low risk of hypoglycemia and improved control of PPG, both effects could be a mechanism linking effective treatment of type 2 diabetes and reduction of cardiovascular risk.

**Key words:** CVD, gender differences in cardiovascular risk, insulin resistance, PPG, GLP-1 receptor agonists.

## Disproporce kardiovaskulárního rizika při diabetu vázaná na pohlaví

Kardiovaskulární (KV) onemocnění, zejména infarkt myokardu a akutní cévně mozková příhoda, jsou celosvětově hlavní příčinou

mortality (1). Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) každý rok umírá na KV onemocnění přibližně 17 milionů obyvatel. V roce 2030 se očekává úmrtí na KV onemocnění až u 25 milionů obyvatel (2). V obecné populaci je riziko KV onemocnění u mužů 2–5× vyšší než



u žen (3, 4). Výsledky populačních studií u nemocných s diabetem nám ukazují asymetrii rizika KV onemocnění u žen v porovnání s muži. Hyperglykemie, resp. diabetes více zvyšují riziko KV onemocnění u žen než u mužů (5). Uvedenou hypotézu podporují i výsledky studie Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) – po provedené multivariační adjustaci u 14 evropských kohort bylo relativní riziko (RR) KV onemocnění u nemocných diabetem u žen 3,29 vs. 1,40 pro muže (6). Stejná zjištění poskytla i studie Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC), kde RR KV onemocnění u žen bylo více než dvojnásobné v porovnání s muži 2,59 vs. 1,89 (7). Sattar et al. ve své práci obhajuje hypotézu, že žena s onemocněním diabetem ztrácí svůj dosud příznivý KV profil. Jinými slovy KV rizikové faktory se při přechodu z nediabetického období do diabetu více mění u žen než u mužů (8). U žen při manifestaci diabetu je přítomna větší inzulinová rezistence a větší vzestup v adipozitě v porovnání s muži. Souhrnem lze tedy konstatovat, že k onemocnění diabetem 2. typu u žen je třeba větší závažnost metabolické poruchy v porovnání s muži (9). V souladu s uvedenými závěry jsou i výsledky Logue et al., kde ženy musely dosáhnout statisticky významně vyšší hodnoty BMI k manifestaci diabetu 2. typu v porovnání s muži (10). Výrazně vyšší KV riziko u žen je přítomno i u diabetu 1. typu – studie High Risk of Cardiovascular Disease in patients With Type 1 Diabetes in the UK prokázala na studiové populaci s diabetem 1. typu ( $n = 7\,479$ ) a kontrolní skupině bez diabetu ( $n = 38\,116$ ) spárované dle pohlaví a věku nárůst RR pro ženy s diabetem oproti kontrolní skupině bez diabetu na 7,7 (5,5–10,7) ve srovnání s hodnotou RR pro muže 3,6 (95 % CI 2,9–4,5). Rozdíl v RR vázaný na pohlaví byl jednoznačně statisticky významný ( $p = 0,0007$ ) (11).

## **Efekt intenzivní kontroly jednotlivých rizikových faktorů na kardiovaskulární riziko**

Evropská odborná doporučení hodnotí 10leté riziko rozvoje fatální kardiovaskulární příhody  $\geq 5\%$  jako vysoké. Pacienti s diabetem 1. typu dosahují takového rizika přibližně ve věku 50 let, tedy zhruba o 10–15 let dříve než nediabetická populace. V červnu 2005 na výročním zasedání American Diabetes Association (ADA) byly prezentovány výsledky 17letého následného sledování účastníků studie The Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (DCCT/EDIC). U intenzivně léčené skupiny byla přítomna jasně signifikantní 57% redukce rizika sdruženého KV cíle (nefatální infarkt myokardu, akutní cévně mozková příhoda nebo smrt z KV příčin)  $p = 0,018$ . Tak významná redukce RR KV onemocnění intenzivně léčené skupiny byla přítomna i přes konvergenci kompenzace diabetu obou skupin posuzovaných dle hodnoty HbA1c od ukončení aktivní fáze DCCT v roce 1993 (12).

Dnes je známo více jak 300 rizikových faktorů KV onemocnění, jako klíčové můžeme označit hypertenzi, dyslipoproteinemii a diabetes, neovlivnitelná část rizika je dána věkem a pohlavím. V posledních dekádách se úsilí cílené na snížení KV rizika zaměřilo zejména na snížení hladiny LDL cholesterolu. Léčba statiny prokazatelně snižovala riziko KV onemocnění a byl prokazatelný efekt závislý na dávce. Post hoc analýza studie West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) poukázala na další možný benefit léčby statiny – snížení rizika vzniku diabetu (13). Nesporným zůstává efekt snížení hladiny LDL cholesterolu na pokles rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění. Pokles hladiny LDL cholesterolu o 1 mmol/l je spojen se snížením rizika kardiovaskulárního onemocnění o 23 %





(14). V některých klinických studiích byl prokázán ještě významnější přínos hypolipidemické terapie – ve studii JUPITER byla léčba statiny spojena s 39% redukcí primárního cíle (nefatální infarkt myokardu, cévně mozková příhoda, úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění) (15, 16). Vysoce riziková je současná přítomnost diabetu a hypertenze, ve Framinghamské studii z let 1952–1974 byl prokázán nárůst RR KV onemocnění pro pacienty s diabetem na 3,0. Po adjustaci na demografické parametry byla přítomnost hypertenze u pacientů s diabetem spojena se 72% nárůstem celkové mortality a 57% nárůstem rizika vzniku KV onemocnění (17). Vzhledem k tak výraznému nárůstu relativního rizika u diabetiků s hypertenzí bylo doporučováno dosáhnout farmakoterapií hodnot krevního tlaku pod 130/80 mm Hg. Jak ale ukázaly pozdější práce, pokud jsou cílové hodnoty krevního tlaku nastaveny příliš nízké, riziko kardiovaskulárních onemocnění paradoxně roste (efekt J křivky). Dané zjištění otevřelo otázku potřeby nového stanovení cílových hodnot krevního tlaku diabetiků s hypertenzí (18). Data získaná ze studie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala jednoznačný negativní vliv nekorigované hypertenze. U intenzivně léčené skupiny s kontrolou hypertenze (TK < 150/85 mm Hg) byl patrný jednoznačný pokles mortality – 32% ( $p = 0,019$ ) i rizika nově vzniklé cévně mozkové příhody – 44% ( $p = 0,013$ ) (19). V metaanalýzách klinických hodnocení u pacientů s diabetem nebo poruchou glukózové tolerance bylo akceptovatelné dosažení hodnot systolického krevního tlaku 130–135 mm Hg, s více agresivním cílem hodnot systolického krevního tlaku (< 130 mm Hg), docházelo sice k poklesu rizika cévně mozkových příhod, ale riziko dalších makro a mikrovaskulárních komplikací již dále neklesalo (20). V různých studiích u pacientů s diabetem 2. typu byly hodnoty krevního tlaku dosažené léčbou velmi rozdílné, proto nelze jedno-

značně určit cílovou hodnotu krevního tlaku. Česká společnost pro hypertenzi doporučuje cílovou hodnotu krevního tlaku u pacienta s diabetem 2. typu kolem 130/80 mm Hg (21). Evropská společnost pro hypertenzi ve svých doporučeních z roku 2013 doporučuje u pacientů s diabetem jako cíl léčby hodnotu krevního tlaku pod 140/90 mm Hg (22).

### **Těsná kompenzace diabetu a kardiovaskulární mortalita**

Přes významné pokroky v léčbě diabetu zůstávají kardiovaskulární onemocnění hlavní příčinou morbidit a mortality u diabetiků. Pacienti s diabetem 1. typu jasně profitují z intenzivní terapie cílené na těsnou kontrolu glykemií jak po stránce redukce mikrovaskulárních komplikací, tak i signifikantní redukcí KV rizika – jak prokázalo 30leté sledování ve studii DCCT/EDIC (12). U diabetu 2. typu vede těsná kompenzace také k jasné redukcí rizika u mikrovaskulárních komplikací, ale v oblasti redukcí KV rizika je situace výrazně složitější. Klinické studie zaměřené na těsnou kompenzaci diabetu neprokázaly jasnou souvislost mezi zlepšením kompenzace diabetu a redukcí kardiovaskulárního rizika. Ve studii Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD trial) došlo sice k nesignifikančnímu poklesu v primárním cíli (nefatální infarkt myokardu a cévně mozková příhoda), ale pro výrazný nárůst mortality u intenzivně léčené skupiny byla studie po 3,5 letech ukončena (23). Chybějící efekt těsné kompenzace diabetu na redukcí kardiovaskulárního rizika byl také pozorován ve studiích Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) (24) a Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with



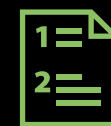


Type 2 Diabetes (VADT) (25). Ve studii UKPDS byla prokázána redukce KV rizika u intenzivně léčené skupiny o 33 % – což výrazně kontrastuje se vzestupem celkové mortality ve studii ACCORD incidence rate ratio (IRR) 1,27, 95 % CI 1,05–1,53. V následně publikované metaanalýze výsledků čtyř randomizovaných klinických studií (UKPDS, ACCORD, ADVANCE a VACSDM) intenzivní kontrola glykemií nevedla ke statisticky signifikantnímu rozdílu v celkové mortalitě – IRR 1,01, 95 % CI (0,86–1,18), nefatální cévně mozkové příhodě IRR 1,02, 95 % CI (0,88–1,20), byl ale prokázán signifikantní rozdíl v redukci rizika nefatálního infarktu myokardu u intenzivně léčené skupiny 0,86 (0,77–0,97)  $p = 0,015$  (26).

### Inzulinová rezistence, endoteliální dysfunkce a KV riziko

Pokud ale zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené poklesem glykovaného hemoglobinu (HbA1c) zřejmě není hledanou cestou k redukci kardiovaskulárního rizika, kterým směrem bychom měli obrátit svou pozornost? Jak prediabetes (zvýšená glykemie na lačno a porucha glukózové tolerance), tak i diabetes 2. typu jsou charakterizovány přítomností inzulinové rezistence. Patofyziologie vzniku a rozvoje inzulinové rezistence je komplexní, zahrnuje obezitu, zánět, mitochondriální dysfunkci, hyperinzulinemii, lipotoxicitu/hyperlipidemii, genetické pozadí, stárnutí, oxidační stres, hypoxii, lipodystrofii nebo těhotenství. Při rostoucí inzulinové rezistenci tuková tkáň ztrácí svou citlivost na inzulin a dochází ke zvýšení hladiny volných mastných kyselin (FFA) a triacylglycerolů (TG) v plazmě. Inzulinová rezistence roste s věkem, tento fakt bývá spojován s nárůstem centrální obezity u stárnoucí populace (27). Ruige

et al. provedl metaanalýzu publikovaných studií a poukázal na pouze slabou asociaci mezi přítomností hyperinzulinemie a kardiovaskulárními onemocněními. Vzhledem k provázanosti inzulinové rezistence a výše uvedených dalších složek metabolického syndromu statistické modely zřejmě podhodnocují skutečný význam inzulinové rezistence (28). Pokud ale použijeme matematický model (Archimedes model) k porovnání studiové populace s modelovanou populací s normální hodnotou inzulinové rezistence, můžeme izolovat provázanost sledovaného parametru s ostatními proměnnými a posoudit tak jeho vliv. Autorský kolektiv vedený Eddy D. využil data ze studie National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) k vytvoření simulované populace mladých dospělých a při normalizaci inzulinové rezistence model ukazoval dramatické snížení rizika infarktu myokardu o 42 %! Inzulinová rezistence by poté mohla být více významným rizikovým faktorem pro riziko infarktu myokardu než systolický krevní tlak (36 %) nebo HDL cholesterol (31 %) či LDL cholesterol (16 %) (29). Na souvislost inzulinové rezistence a rizika KV onemocnění ukazují ale i výsledky dalších studií. Ve studii potomků pacientů zařazených do Framinghamské studie (Framingham Offspring Study) byly vysoké hladiny von Willebrandova faktoru (vWF) – biomarkeru endoteliálního poškození – asociovány během 11letého následného sledování se zvýšením rizika vzniku nového kardiovaskulárního onemocnění (30). V Hoornově studii byly markery endoteliální dysfunkce a subklinického zánětu spojeny s 43% nárůstem rizika kardiovaskulární mortality u pacientů s DM 2 (31), na druhé straně zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů (hs-CRP, IL-6 a TNF alfa) predikují vznik diabetu 2. typu (32).



### Postprandiální glykemie a KV riziko

Klíčová role PPG jako dalšího rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění byla potvrzena v mnoha klinických studiích. Studie The Diabetes Intervention Study (NIDDM) během 11letého následného sledování prokázala PPG, nikoliv lačnou glykemií, jako rizikový faktor rozvoje infarktu myokardu a kardiovaskulární mortality (33). Role PPG po hlavním denním jídle jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění byla potvrzena v práci Cavalot et al., během 5letého sledování výskytu nově vzniklých kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem 2. typu (34). V době, kdy počet nově diagnostikovaných onemocnění diabetem již splňuje kritéria pro epidemii, tedy naléhavě hledáme nové skupiny antidiabetik, které nebudou pouze zlepšovat kompenzaci diabetu, ale i redukovat riziko vzniku KV onemocnění. Vzhledem k výše uvedeným nálezům z klinických studií by nová antidiabetika měla dobře kontrolovat PPG a příznivě ovlivňovat inzulinovou rezistenci.

### Farmakoterapie diabetu 2. typu ve vztahu ke KV riziku

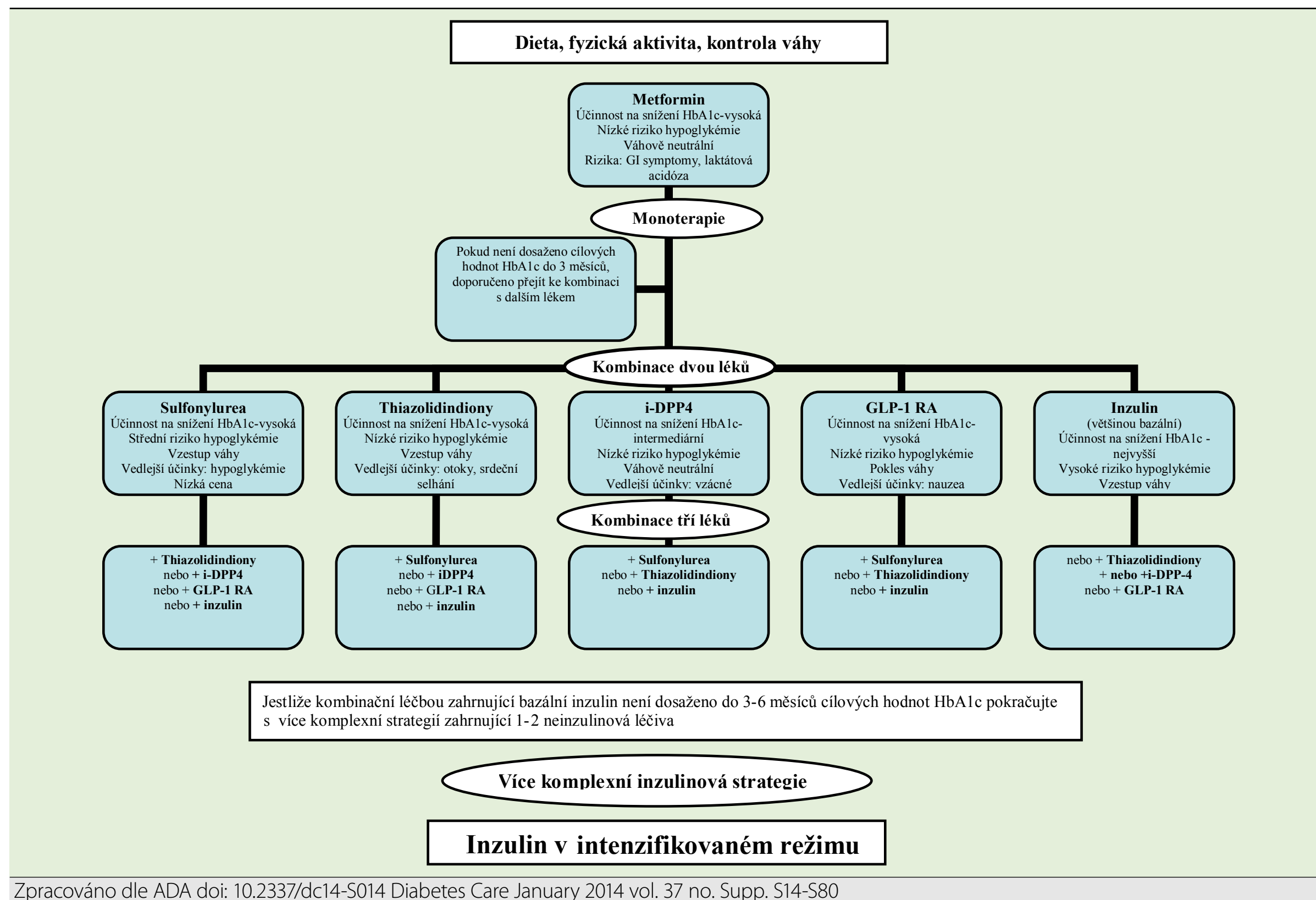
Metformin je současným základem farmakoterapie diabetu 2. typu, kardioprotektivní efekt metforminu byl prokázán již ve studii UKPDS (19) a znovu potvrzen v metaanalýze zpracované v roce 2011 zahrnující 35 klinických studií s celkovým počtem 7 171 pacientů léčených metforminem a 1 1301 pacientů v kontrolní skupině – signifikantní benefit terapie metforminem na sdružený KV cíl ( $p = 0,031$ ) (35). Metformin má příznivější KV profil zejména při srovnání se sulfonylureou. V rozsáhlém dánském registru bylo zahrnuto 107 806 pacientů s diabetem 2. typu léčených monoterapií sulfonylureou (SU) – glimepirid, glibenclamid, gli-

lipizid, tolbutamid nebo léčených metforminem. Monoterapie SU byla spjata v porovnání s metforminem s vyšším KV rizikem s výjimkou gliklazidu, kdy zvýšení KV rizika nedosáhlo hladiny statistické významnosti (36). Velké naděje byly vkládány do skupiny PPAR-gama agonistů-glitazonů, pro zvýšené riziko fraktur a zvýšení rizika infarktu myokardu byla FDA ukončena registrace rosiglitazonu a druhý zástupce z této skupiny pioglitazon byl podroben pečlivému sledování ve studii PROACTIVE. Studie PROACTIV naopak prokázala při léčbě pioglitazonem signifikantní 16% pokles KV rizika v oblasti sek. KV cíle (celková mortalita, nefatální infarkt myokardu, cévně mozková příhoda) ( $p = 0,027$ ) (37).

Bazální inzulin je, dle současných doporučení American Diabetes Association (ADA) 2014 (tabulka 1), ke zvážení již v dalším kroku, pokud monoterapie metforminem nevedla do 3 měsíců k dosažení cílových hodnot HbA1c (38).

Terapie bazálním inzulinem je účinná i bezpečná, jak prokázala studie Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN trial). Ve studii ORIGIN bylo zařazeno 12 537 pacientů s diabetem, poruchou glukózové tolerance nebo zvýšenou glykemií na lačno a následně randomizováno do skupiny s přidáním bazálního inzulinu glarginu nebo do kontrolní skupiny se standardní léčbou dle platných odborných doporučení. U skupiny s přidáním bazálního inzulinu glargin byla stanovena cílová hodnota lačné glykemie  $\leq 5,3$  mmol/l. Střední doba sledování byla 6,2 roku (5,8–6,7) (39). Ve sdruženém kardiovaskulárním cíli (nefatální infarkt myokardu, nefatální cévně mozková příhoda nebo smrt z kardiovaskulární příčiny) byla stejná míra rizika u skupiny léčené inzulinem glargin a u skupiny léčené standardní léčbou RR 1,02 95 % CI (0,94–1,11)  $p = 0,63$ . Pozoruhodné bylo 10% snížení



**Tabulka 1.** Současná doporučení léčby diabetu 2. typu – ADA 2014



rizika mikrovaskulárních komplikací při poklesu HbA1c o 0,33 % – u pacientů s HbA1c na počátku studie  $\geq 6,4\%$  (46,4 mmol/mol) (40). Dané zjištění koreluje s daty získanými u diabetiků 2. typu ze studie UKPDS, kde 0,9% snížení hodnoty HbA1c bylo asocio- váno s 25% redukcí mikrovaskulárních komplikací (41).

Velké naděje jsou vkládány do skupiny inkretinů – glukagon like peptid-1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid (GIP) – jsou hormony tenkého střeva, které stimulují sekreci inzulínu závisle na glukóze. Plazmatický GLP-1 je následně rychle degradován dipeptidylpeptidázou-4 (DPP-4). U diabetiků 2. typu bylo prokázáno snížení postprandiálního vzestupu GLP-1- dochází k porušení „in- kretinového efektu“. Inkretinová antidiabetika zahrnují inhibitory dipeptidylpeptidázy-4 (i-DPP4) a agonisty GLP-1 receptoru (GLP-1 RA) (42). Společnou vlastností i-DPP4 a GLP-1 RA je nízké riziko hypoglykemie. GLP-1RA snižují PPG třemi mechanismy – zvýšení sekrece inzulínu z beta buněk, suprese produkce glukagonu z al- fa buněk a zpomalením vyprazdňování žaludku. Zahájení léčby GLP-1 RA v jednotlivých klinických studiích bylo provázeno signi- fikantním poklesem HbA1c a váhy. Dané bylo potvrzeno i v ana- lýze 37 klinických hodnocení s GLP-1 RA ve srovnání s ostatními skupinami antidiabetik. Při hodnocení změn lipidového profilu je léčba GLP-1 RA provázena snížením hladiny celkového chole- sterolu a HDL cholesterolu při srovnání s léčbou inzulínem – 0,07 [–0,11; –0,03]  $p < 0,001$  a pioglitazonem – 0,10 [–0,16; – 0,04]  $p < 0,001$  (43). Přehled změn HbA1c a BMI při léčbě GLP-1 RA uvá- dí tabulka 2.

V současné době přichází na trh nový prandiální GLP-1 RA- li- xisenatid. Léčba lixisenatidem nesnižuje lačnou glykemii, ale PPG snižuje více než ostatní GLP-1RA. Snížení glykemických exkurzí

**Tabulka 2.** Změna HbA1c a BMI při léčbě GLP-1 RA vs. ostatní skupiny

**Změna HbA1c a BMI při léčbě GLP-1 RA vs. ostatní skupiny antidiabetik**

|                               | Placebo                | SU                     | IDPP-4                 | Pioglitaz on          | Inzulin                | Celkově                |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| HbA1c                         |                        |                        |                        |                       |                        |                        |
| Počet studií v délce 24 týdnů | (14)                   | (6)                    | (4)                    | (2)                   | (10)                   | (31)                   |
|                               | -0.88 [-1.01; -0.72]** | -0.16 [-0.36; -0.04]   | -0.46 [-0.58; -0.37]** | -0.04 [-0.33; -0.25]  | -0.03 [-0.19; -0.14]   | -0.40 [-0.54; -0.26]** |
| Počet studií v délce 52 týdnů | (2)                    | (5)                    | (2)                    | --                    | (3)                    | (12)                   |
|                               | -0.98 [-1.62; -0.34]** | -0.16 [-0.40; -0.08]   | -0.40 [-0.79; -0.07]*  |                       | -0.03 [-0.23; -0.16]   | -0.27 [-0.46; -0.18]*  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )      |                        |                        |                        |                       |                        |                        |
| Počet studií v délce 24 týdnů | (13)                   | (5)                    | (3)                    | (2)                   | (6)                    | (27)                   |
|                               | -0.58 [-0.89; -0.26]** | -1.25 [-1.56; -0.95]** | -0.58 [-1.15; -0.02]*  | -1.30 [-2.18; -0.42]* | -1.12 [-1.45; -0.79]** | -0.91 [-1.13; -0.70]** |
| Počet studií v délce 52 týdnů | (4)                    | (4)                    | --                     | --                    | (3)                    | (10)                   |
|                               | -0.03 [-1.23; -1.22]   | -1.92 [-3.50; -0.34]*  |                        |                       | -1.42 [-1.98; -0.88]** | -1.06 [-2.09; -0.04]*  |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$

Upraveno zdroj Diabetes, Obesity and Metabolism 2014;16: 35–47

při terapii lixisenatidem následně vede k poklesu glykemické variability (44). Glykemická variabilita zřejmě hraje klíčovou roli v rozvoji aterosklerózy a je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění (45). Spojovacím článkem mezi glykemickou variabilitou a poklesem kardiovaskulárního rizi- ka je zřejmě snížení oxidativního stresu (46). Terapie GLP-1RA agonisty je provázena zvýšením pocitu sytosti, což ve spojitosti se zpomaleným vyprazdňováním žaludku vede k redukcí ener- getického příjmu a poklesu váhy. V klinické studii GetGoal-X byla hodnocena non inferiorita zahájení léčby lixisenatidem ve srovnání krátce působícím exenatidem u pacientů s diabetem





2. typu neuspokojivě kontrolovaným na terapii metforminem. U léčby lixisenatidem ve srovnání s exenatidem byla nejenom lépe tolerována – nauzea 24,5 % vs. 35,1 %, zvracení 10 % vs. 13 %, ale také při léčbě lixisenatidem prodělalo symptomatickou hypoglykemii pouze 8 pacientů (2,5 %) vs. 25 (7,9 %) na léčbě exenatidem (47). Nízké riziko hypoglykemie v kombinaci s velmi dobrou kontrolou PPG při léčbě lixisenatidem by mohly ukazovat na příznivý KV profil. Definitivní data nám poskytne až probíhající studie ELIXA zaměřená na KV cíle (48). Přehled probíhajících studií zaměřených na KV cíle s dalšími GLP-1 RA uvádí tabulka 3.

Do skupiny inkretinů zařazujeme také inhibitory dipeptidyl-petidázy-4 (i-DPP4), u kterých inhibicí odbourávání GLP-1 a glukózo-dependentního inzulinotropního peptidu (GIP) dochází ke zvýšení sekrece inzulinu a snížení produkce glukagonu v alfa-buňkách pankreatu. Kombinací těchto dvou účinků se poté snižuje lačná i PPG (49). Při léčbě i-DPP4 vildagliptinem bylo prokázáno i zlepšení postprandiální lipemie (50). Léčba i-DPP4 je provázena nízkým rizikem hypoglykemie a je váhově neutrální, v případě léčby vildagliptinem byl prokázán i mírný pokles váhy (51). Data získaná z experimentů ukazují i na další účinky inhibice DPP-4. Substrátem pro DPP-4 jsou i peptidy s potenciálně kardio-protektivním účinkem, například stromal cell derived factor-1 alfa (SDF1), chemokin, který potencuje směřování progenitorových buněk do místa poškození a pozitivně stimuluje angiogenezi. V experimentu bylo u pacientů s diabetem 2. typu léčených i-DPP4 sitagliptinem prokázáno zvýšení hladiny cirkulujících endotelitálních buněk, progenitorových buněk a zmenšení velikosti infarktového ložiska (52).

**Tabulka 3.** Přehled studií s GLP-1RA s primárním KV cílem

| Přehled studií GLP-1RA s primárním KV cílem        |                       |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                    |                |                |                      |
|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| Generický název, frekvence aplikace, jméno výrobce | Studie                | Vstupní kritéria: DM2 a uvedené parametry                                                                                                                                                                              | Primární endpoint                                                  | Datum zahájení | Odhad ukončení | Koordinující centra  |
| Liraglutid (1xdenně)<br>Novo Nordisk               | LEADER<br>NCT01179048 | Věk více než 50 let, cerebrovaskulární, kardiovaskulární onemocnění, nebo srdeční selhání, selhání ledvin, HbA <sub>1c</sub> ≥7%, léčba PAD v kombinaci O-3, NPH inzulin, nebo dlouze působící inzulinový analog=9 341 | KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP<br><br>Celková mortalita | Srpen 2010     | Říjen 2015     | North Carolina, PHRI |
| Lixisenatid (1xdenně)<br>Sanofi                    | ELIXA<br>NCT01147250  | stav po akutním koronárním syndromu(STEMI, non-STEMI, NAPI), HbA <sub>1c</sub> 5,5–11%<br>n=6 000                                                                                                                      | KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro NAP   | Červen 2010    | Leden 2015     | Není známo           |
| Dulaglutid (1xtýdně)<br>Eli Lilly and Company      | REWIND<br>NCT01394852 | Věk více než 50 let a potvrzené cévní onemocnění, nebo více než 55 let a subklinické cévní onemocnění, HbA <sub>1c</sub> ≤9,5%, n = 9 622                                                                              | KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP                          | Červenec 2011  | Duben 2019     | PHRI                 |
| Exenatid (1xtýdně)<br>Bristol-Myers Squibb         | EXSCEL<br>NCT01144338 | HbA <sub>1c</sub> 6,5–10% a léčba kombinací PAD (O-3) nebo inzulinem v kombinaci s PAD (O-2)n=9 500                                                                                                                    | KV úmrtí, nefatální IM nebo nefatální CMP                          | Červen 2010    | Duben 2018     | Duke, Oxford         |

Zdroj: <http://ClinicalTrials.gov> Srpén 18, 2014

### Výsledky klinických studií zaměřených na kardiovaskulární benefit terapie inkretiny

Vzhledem k nízkému riziku hypoglykemie a neutrálnímu efektu na váhu byly poměrně velká očekávání výsledků dlouhodobých studií s i-DPP4 zaměřených na KV cíle. Ve studii Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (SAVOR-TIMI-53) při léčbě saxagliptinem nedošlo k ovlivnění primárního cíle (mortalita na KV onemocnění, ischemický iktus, infarkt myokardu) (53). Ve studii EXamination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE) byla prokázána pouze non inferiorita léč-



by alogliptinem na riziko KV onemocnění oproti placebo (54). Napjatě tedy budeme očekávat výsledky dalších v současné době probíhajících klinických studií zaměřených na kardiovaskulární benefit terapie i-DPP4 přidané k zavedené léčbě diabetu – studie Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CAROLINA) (55) a Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk (CARMELINA) (56)

Ze skupiny GLP-1 RA je dostupná analýza klinických studií zahrnující celkem 1071 pacientů s diabetem 2. typu léčených exenatidem a 2316 pacientů v kontrolních skupinách. Tato analýza zaměřená na KV cíle zahrnovala riziko vzniku cévně mozkové příhody, infarktu myokardu, mortalitu na KV příčiny a revaskularizaci. Kalkulace RR (0,7; 95 % CI 0,38, 1,31) s použitím Mantel-Haenszel metody neprokázala zvýšení KV rizika při terapii exenatidem v porovnání s kontrolními skupinami (57).

## Závěr

Závěrem můžeme konstatovat, že inkretiny a zejména GLP-1RA splňují veškeré požadavky kladené na moderní léčbu diabetu: léčba inkretiny efektivně snižuje hladinu glykovaného hemoglobinu při nízkém riziku hypoglykemie, vede k redukci váhy a je dobře tolerována. Léčba prandiálními GLP-1 RA těsně kontroluje PPG, dochází k poklesu glykemické variability a tedy i ke snížení oxidativního stresu. Snížení oxidativního stresu by mohlo být jedním z klíčů ke snížení KV rizika. Doufejme, že výsledky v současné době probíhajících klinických hodnocení zaměřených na KV benefit léčby inkretiny nám přinesou důkazy nejenom o jejich

non-inferioritě na KV morbiditu a mortalitu, ale i signifikantní snížení rizika vzniku KV onemocnění při léčbě touto nadějnou skupinou antidiabetik.

## Literatura

1. Adel El Etriby, Peter Bramlage B, Amany El, Nashar, et al. A report on the prevalence of lipid abnormalities in Egyptian patients on chronic statin treatment The Egyptian Heart Journal 2013; 65: 223–232.
2. WHO Cardiovascular diseases (CVDs) 2012; Fact sheet no. 317.
3. Chambless L, Higgins M, Kuulasmaa K, et al. WHO Monica Project, and ARIC Study sex difference in ischaemic heart disease mortality and risk factors in 46 communities: an ecologic analysis. Cardiovasc Risk Factors 1997; 7: 43–54.
4. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. Circulation 1999; 99: 1165–117.
5. Wilson PWF, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycaemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. Am Heart J 1991; 121: 586–590.
6. Qing Qiao MD. PhD DECODE Study Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of the fasting and the 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397–404.
7. Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 75: 2215–2222.
8. Sattar. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease Diabetologia 2013; 56: 686–695.
9. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. Diabetologia 2012; 55: 80–87.



10. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011; 54: 3003–3006.
11. Sabita S, Soedamah-Muthu, Fuller H, Henrietta E, et al. High Risk of Cardiovascular Disease in patients With Type 1 Diabetes in the U.K Diabetes Care 2006; 29: 798–804.
12. The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group *N Engl J Med*. 2005; 353: 2643–2653.
13. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
14. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
16. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
17. Chen G., McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 891–897.
18. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68.
19. Fujihara K1, Suzuki H, Sato A, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine, Japanese Atherosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combine (JALS-ECC) and Ma-

- ximum Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Coronary Artery Stenosis in Patients with Asymptomatic Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2014 Apr 8. [Epub ahead of print].
20. Ele Ferranini, William C, Cushman. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380: 601–610.
  21. Filipovský J, Widimský jr J, Ceral, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze-verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi.
  22. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).
  23. Henry N, Ginsberg MD. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid Trial What we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* May 34 no. 2011; Supplement 2: 107–108.
  24. Woodward M, Patel A, Zoungas S, et al. Does Glycemic Control Offer Similar Benefits Among Patients With Diabetes in Different Regions of the?: Results from the ADVANCE trial *Diabetes Care* 2011; 34: 2491–2495.
  25. C. Duckworth W, McCarren M, Abraira C. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial *Diabetes Care* 2001; 24: 942–945.
  26. Steven S, Kennedy F, House J. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2010; 7: 119.
  27. Jianping Ye. Mechanisms of insulin resistance in obesity, *Front Med*. 2013; 7: 14–24.
  28. Ruige JB., Assendelft WJ, Dekker JM, Konstense PJ, Heine RJ. Insulin and risk of cardiovascular disease: a metabolite analysis. *Circulation* 1998; 97: 996–1001.
  29. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, et al. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease a mathematical analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 361–366.





- 30.** Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2008; 118: 2533–2539.
- 31.** De Jager J, Dekker JM, Kooy A, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess of cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1086–1093.
- 32.** Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K. Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women. *Diabetes* 2003; 52: 942–947.
- 33.** Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. 1996 Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
- 34.** Cavalot A, Petrelli M, Traversa, et al. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 813–819.
- 35.** Lamanna C, Monami M, Marchionni N. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 221–228.
- 36.** Schramm TK, Gislason GH, Vaag A. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1900–1908.
- 37.** Holmann RR, Retnakaran R, Farmer A. PROactive study. *The Lancet* 2006; 367: 25–26.
- 38.** American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2014, *Diabetes Care* January 2014; 37: 14–80.

- 39.** ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155: 26–32.
- 40.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia (the ORIGIN Trial Investigators). *New Eng J Med* 2012; 367: 319.
- 41.** Early insulin treatment in type 2 diabetes: ORIGINAL sin or valuable choice as ORIGINAL treatment? an open debate on the ORIGIN study results. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 1007.
- 42.** Richard Shannon Incretin based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection? *J Endocrinol* 2014; 221: 17–30.
- 43.** Monami M, Dicembrini I, Nardini C. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16: 38–47.

### Další literatura u autora a na [www.medicinapropraxi.cz](http://www.medicinapropraxi.cz)

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2014  
Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2014

Převzato a upraveno z *Med. praxi* 2015; 12(1): 22–26

---

#### **MUDr. Petr Žák**

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
[petr.zak@fnusa.cz](mailto:petr.zak@fnusa.cz)

---





# Vývoj rezistence invazivních bakterií v souvislosti se spotřebou antibiotik

Milan Kolář<sup>1</sup>, Pavlína Štrbová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Ústav klinické farmakologie LF UP a FN Olomouc

Zvyšující se odolnost bakteriálních patogenů k antibiotické léčbě představuje důležitý zdravotnický problém. Je zřejmé, že nedílnou součástí výchozích zdrojů racionální antibiotické léčby je surveillance bakteriální rezistence. Cílem předložené práce byla analýza rezistence invazivních bakteriálních patogenů izolovaných z hemokultur ve vztahu ke spotřebě antimikrobních přípravků. Ze získaných výsledků vyplývá znepokojivá situace v rezistenci některých invazivních bakterií k antimikrobním léčivům. Přes pokles spotřeby cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů dochází ke zvyšování rezistence *Klebsiella pneumoniae* k těmto antibiotikům. Přímý vztah mezi nárůstem spotřeby a bakteriální rezistencí byl zaznamenán u piperacilin/tazobaktamu a karbapenemů. Pro další období je nezbytné provádění surveillance bakteriální rezistence a dodržování zásad racionální antibiotické léčby, protože jen tak je možné zpomalit tempo uvedeného negativního vývoje.

**Klíčová slova:** bakterie, hemokultury, rezistence, antibiotika.

## Development of resistance of invasive bacteria related to antibiotic consumption

Increasing resistance of bacterial pathogens to antibiotic therapy represents a serious health problem. It is apparent that an integral part of the sources of rational antibiotic therapy is surveillance of bacterial resistance. The present study aimed at analyzing the resistance of invasive bacterial pathogens isolated from blood cultures with respect to consumption of antimicrobial agents. The obtained results suggest a worrying situation concerning the resistance of certain invasive bacteria to antimicrobial drugs. Despite reduced consumption of third-generation cephalosporins and fluoroquinolones, the resistance of *Klebsiella pneumoniae* to these antibiotics continues to rise. A direct association between increased consumption and bacterial resistance was noted in piperacillin/tazobactam and carbapenems. In the following period, surveillance of bacterial resistance and adherence to the principles of rational antibiotic therapy are necessary to slow down the pace of this negative trend.

**Key words:** bacteria, blood cultures, resistance, antibiotics.

## Úvod

Vysoká odolnost bakteriálních patogenů k antimikrobním přípravkům patří k nejvýznamnějším problémům současné me-

dicíny z důvodu možného selhání antibiotické léčby a související vyšší morbidity i mortality (1–4). Je tedy zřejmé, že bakteriální rezistence by měla být velmi pečlivě sledována nejen v rámci

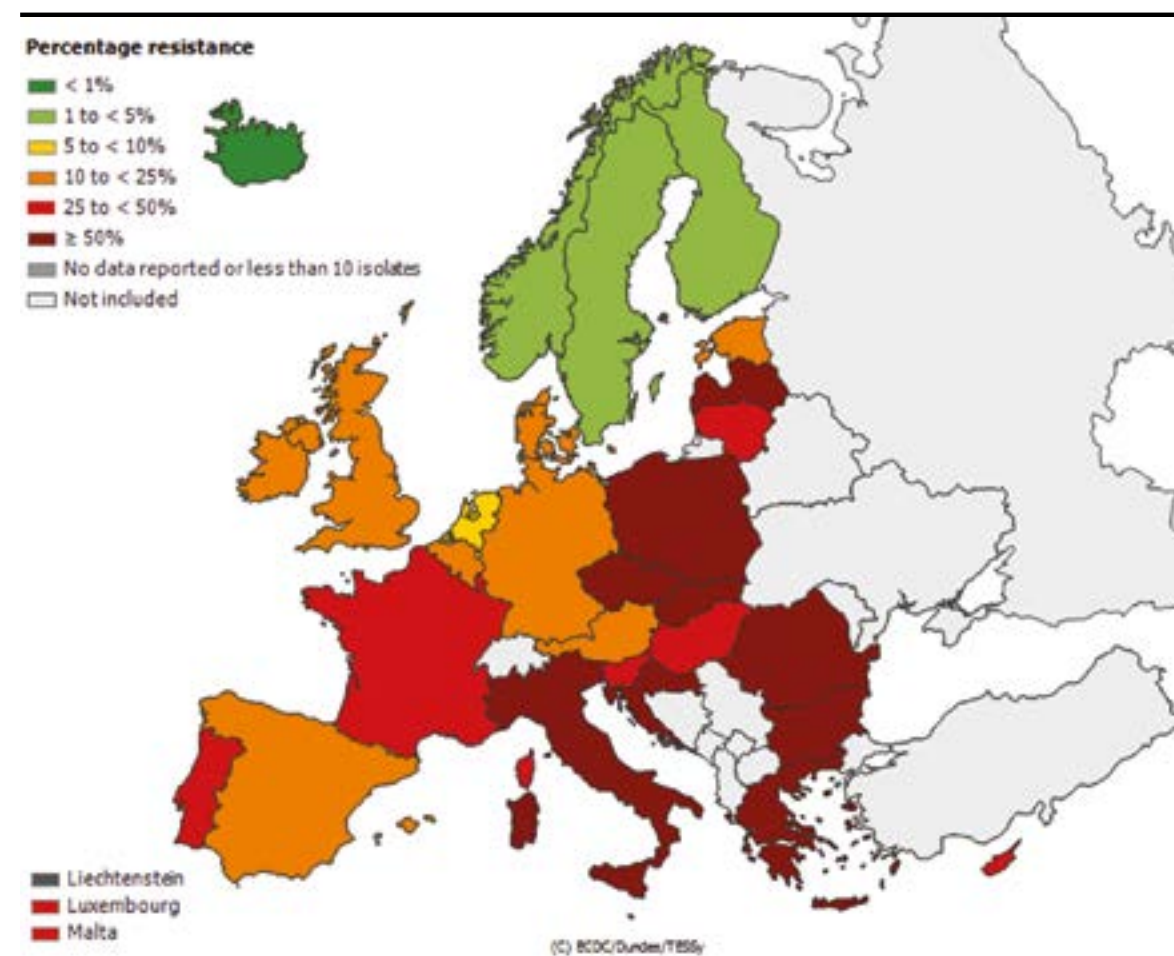


jednotlivých zdravotnických zařízení, ale současně ve větších epidemiologických jednotkách (5, 6). Jako příklad lze uvést surveillance bakteriální rezistence invazivních bakteriálních izolátů v Evropě (EARS-Net). Některé údaje uvedené v této databázi jsou alarmující a dokumentují významnost uvedeného problému (6). Například v případě *Klebsiella pneumoniae*, jednoho z nejčastějších nozokomiálních bakteriálních patogenů, přesáhla v roce 2013 rezistence k cefalosporinům III. generace u izolátů z krve hranici 50 % v celé řadě evropských zemí, včetně České republiky (obrázek 1).

Významnou příčinou vzniku a šíření bakteriální rezistence je aplikace antibiotik a jejich selekční tlak (7, 8). Z tohoto důvodu racionální antibiotická politika, ve smyslu restrikce určitých antimikrobních přípravků a příslušných antibiotických skupin s cílem omezit jejich selekční tlak, patří k možným řešením uvedeného problému. V poslední době se však v odborné literatuře objevují sdělení dokladující, že vztah mezi aplikací vybraných antibiotik a bakteriální rezistencí nemusí být ve vzájemné přímé souvislosti. Například Haller a kol. nepotvrdili pozitivní korelaci mezi bakteriální rezistencí k cefalosporinům III. generace s jejich vlastní spotřebou (9). Rovněž Htoutou Sedláková a kol. uvádějí pokles spotřeby cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů za současného zvyšování odolnosti bakterií k těmto antibiotikům (10).

K důležitým klinickým materiálům pro detekci bakteriálních patogenů patří krev, především v případě infekcí krevního řečiště a sepsí. Četnost invazivních bakterií izolovaných z krve a hodnocení vývoje jejich rezistence jsou významným zdrojem pro racionální antibiotickou léčbu. Cílem předložené práce byla analýza rezistence invazivních bakteriálních patogenů izolovaných z hemokultur ve vztahu ke spotřebě antimikrobních přípravků.

**Obrázek 1.** Rezistence invazivních izolátů *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace v Evropě ([http://www.ecdc.europa.eu/en/healt-topics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healt-topics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx))



## Materiál a metody

V období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2014 byla u vybraných bakteriálních patogenů, izolovaných z hemokultur pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL), stanovena rezistence k antibiotikům standardní diluční mikrometodou podle kritérií EUCAST (11). Referenční kmeny *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 byly použity k protokolované kontrole kvality.



Výběr kmenů byl realizován zařazením vždy jen jednoho kmeně daného bakteriálního druhu, který byl izolován z hemokultury příslušného pacienta jako první v časovém intervalu 90 dní. K identifikaci byly použity standardní mikrobiologické postupy, ve vybraných případech automatizovaný systém Phoenix (Becton Dickinson) a systém MALDI-TOF (Biotyper Microflex, Bruker Daltonics).

Absolutní spotřeba jednotlivých antibiotik byla vyjádřena v definovaných denních dávkách pomocí ATC/DDD systému a převedena na procentuální vyjádření v rámci příslušných antibiotických skupin (12).

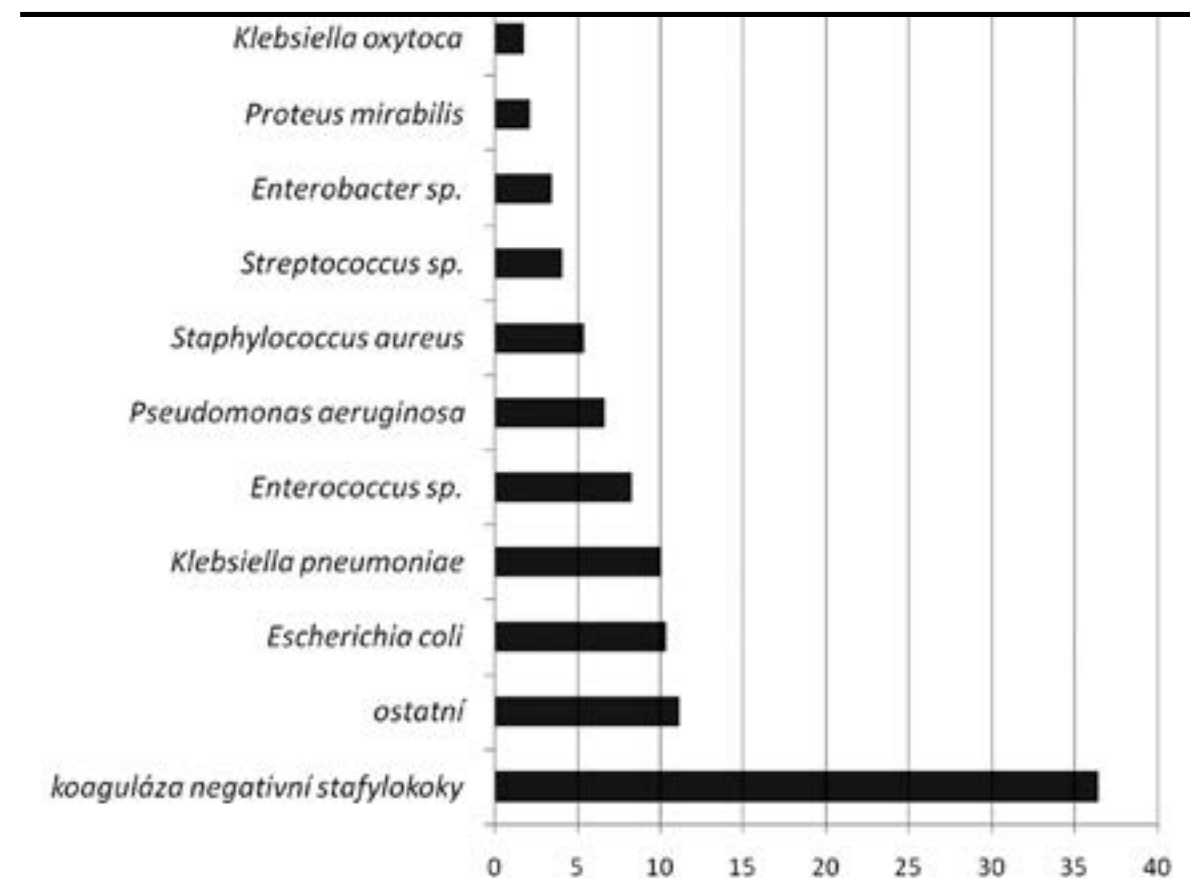
## Výsledky

Ve sledovaném období 8 let bylo z hemokultur pacientů hospitalizovaných ve FNOL izolováno celkem 11 025 bakteriálních kmenů. Graf 1 uvádí procentuální zastoupení jednotlivých bakteriálních druhů a skupin. Nejčastější byly koaguláza-negativní stafylokoky (KNS), které však vzhledem k zastoupení četných stafylokokových druhů a jejich obtížné klinické interpretaci nebyly hodnoceny z hlediska rezistence k antimikrobním přípravkům. Vedle KNS překročily hranici 5% četnosti kmeny *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* a enterokoky. V případě enterokoků se v 61 % jednalo o *Enterococcus faecalis*.

Tabulka 1 uvádí rezistenci gramnegativních invazivních bakterií s nejvyšší četností zachytu z hemokultur (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) k vybraným antibiotikům.

Z uvedených údajů je zřejmé, že ve sledovaném období došlo k významnějšímu nárůstu rezistence invazivních kmenů *Klebsiella pneumoniae* k ciprofloxacinu, cefuroximu, cefotaximu, gentamicinu a piperacilin/tazobaktamu. V případě *Pseudomonas aeruginosa* bylo zaznamenáno zvýšení četnosti rezistentních kmenů

**Graf 1.** Procentuální zastoupení bakteriálních druhů v hemokulturách



k ciprofloxacinu, ceftazidimu, gentamicinu, meropenemu a piperacilin/tazobaktamu. Naopak žádná podstatná změna nebyla prokázána u *Escherichia coli*.

Tabulka 2 popisuje vývoj rezistence kmenů *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*, izolovaných z krve pacientů hospitalizovaných ve FNOL, k příslušným antimikrobním přípravkům.

Z výsledků vyplývá, že došlo k navýšení četnosti erytromycin-rezistentních izolátů *Enterococcus faecalis*. V případě *Staphylococcus aureus* nebyla podstatná změna rezistence prokázána. Frekvence methicilin/oxacilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) se pohybovala v rozmezí 3–11 %.

Data o spotřebě antibiotických skupin ve FNOL jsou uvedena v tabulce 3. Lze dokumentovat, že dochází k nárůstu spotřeby



**Tabulka 1.** Rezistence invazivních gramnegativních bakterií k antibiotikům ve FNOL (v procentech)

| Bakteriální druh              | Rok         | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>Escherichia coli</i>       | Počet kmenů | 78   | 129  | 141  | 173  | 150  | 151  | 73   | 104  |
|                               | AMI         | 7,7  | 9,3  | 3,5  | 5,2  | 3,3  | 4,6  | 9,6  | 3,8  |
|                               | AMS         | 34,6 | 32,6 | 35,5 | 48,6 | 28,7 | 39,7 | 26,0 | 30,8 |
|                               | CIP         | 30,8 | 40,3 | 27,7 | 30,1 | 25,3 | 27,2 | 24,7 | 27,9 |
|                               | COL         | 0,0  | 0,8  | 0,7  | 0,6  | 0,7  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                               | CRX         | 19,2 | 17,8 | 17,0 | 23,1 | 16,0 | 15,9 | 13,7 | 11,5 |
|                               | CTX         | 12,8 | 12,4 | 11,3 | 15,6 | 11,3 | 13,9 | 11,0 | 11,5 |
|                               | GEN         | 9,0  | 11,6 | 12,1 | 7,5  | 10,7 | 15,9 | 8,2  | 8,7  |
|                               | MER         | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                               | PPT         | 12,8 | 10,1 | 12,1 | 17,9 | 14,7 | 17,2 | 8,2  | 13,5 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | Počet kmenů | 113  | 159  | 136  | 105  | 82   | 108  | 86   | 123  |
|                               | AMI         | 8,8  | 19,5 | 14,0 | 19,0 | 14,6 | 9,3  | 9,3  | 9,8  |
|                               | AMS         | 62,8 | 69,2 | 75,0 | 74,3 | 79,3 | 64,8 | 68,6 | 68,3 |
|                               | CIP         | 42,5 | 61,6 | 58,1 | 61,9 | 61,0 | 54,6 | 58,1 | 62,6 |
|                               | COL         | 0,0  | 0,0  | 2,2  | 3,8  | 6,1  | 6,5  | 5,8  | 4,1  |
|                               | CRX         | 54,9 | 64,8 | 61,0 | 61,9 | 69,5 | 56,5 | 60,5 | 66,7 |
|                               | CTX         | 24,8 | 51,6 | 51,5 | 49,5 | 63,4 | 51,9 | 57,0 | 62,6 |
|                               | GEN         | 30,1 | 49,7 | 56,6 | 51,4 | 58,5 | 50,9 | 54,7 | 61,8 |
|                               | MER         | 0,0  | 0,6  | 0,0  | 1,0  | 0,0  | 0,0  | 1,2  | 1,6  |
|                               | PPT         | 46,9 | 55,3 | 51,5 | 57,1 | 65,9 | 54,6 | 64,0 | 63,4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Počet kmenů | 93   | 108  | 111  | 93   | 86   | 106  | 68   | 105  |
|                               | AMI         | 3,2  | 1,9  | 4,5  | 1,1  | 5,8  | 5,7  | 2,9  | 3,8  |
|                               | CIP         | 44,1 | 43,5 | 45,9 | 51,6 | 45,3 | 50,9 | 57,4 | 55,2 |
|                               | COL         | 2,2  | 1,9  | 1,8  | 2,2  | 1,2  | 0,0  | 1,5  | 0,0  |
|                               | CTZ         | 26,9 | 32,4 | 33,3 | 34,4 | 30,2 | 24,5 | 39,7 | 37,1 |
|                               | GEN         | 21,5 | 31,5 | 32,4 | 35,5 | 37,2 | 36,8 | 45,6 | 41,9 |
|                               | MER         | 36,6 | 42,6 | 41,4 | 41,9 | 55,8 | 46,2 | 51,5 | 55,2 |
|                               | PPT         | 15,1 | 12,0 | 11,7 | 12,9 | 37,2 | 40,6 | 52,9 | 46,7 |

Legenda: AMI – amikacin, AMS – ampicilin/sulbaktam, CIP – ciprofloxacin, COL – kolistin, CRX – cefuroxim, CTX – cefotaxim, CTZ – ceftazidim, GEN – gentamicin, MER – meropenem, PPT – piperacilin/tazobaktam



**Tabulka 2.** Rezistence invazivních grampozitivních bakterií k antibiotikům ve FNOL (v procentech)

| Bakteriální druh             | ATB         | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|------------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Počet kmenů | 68   | 90   | 77   | 72   | 60   | 65   | 46   | 56   |
|                              | CIP         | 8,8  | 8,9  | 6,5  | 9,7  | 8,3  | 6,2  | 13,0 | 3,6  |
|                              | CLI         | 16,2 | 7,8  | 9,1  | 15,3 | 13,3 | 10,8 | 19,6 | 10,7 |
|                              | COT         | 2,9  | 1,1  | 2,6  | 0,0  | 1,7  | 0,0  | 2,2  | 0,0  |
|                              | ERY         | 20,6 | 11,1 | 10,4 | 19,4 | 21,7 | 16,9 | 30,4 | 19,6 |
|                              | GEN         | 5,9  | 4,4  | 3,9  | 5,6  | 5,0  | 15,4 | 6,5  | 10,7 |
|                              | OXA         | 5,9  | 6,7  | 3,9  | 6,9  | 8,3  | 3,1  | 10,9 | 5,4  |
|                              | TEI         | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                              | VAN         | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | Počet kmenů | 60   | 50   | 28   | 32   | 23   | 26   | 20   | 36   |
|                              | AMP         | 6,7  | 2,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                              | ERY         | 68,3 | 60,0 | 78,6 | 75,0 | 73,9 | 61,5 | 90,0 | 91,7 |
|                              | TEI         | 0,0  | 2,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                              | VAN         | 0,0  | 2,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |
|                              | TIG         | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  |

Legenda: CIP – ciprofloxacin, CLI – klindamycin, COT – kotrimoxazol, ERY – erytromycin, GEN – gentamicin, OXA – oxacilin, TEI – teikoplanin, VAN – van-komycin, AMP – ampicilin, TIG – tigecyklin

karbapenemů a piperacilin/tazobaktamu. Spotřeba cefalosporinů III. generace je relativně nízká s klesající tendencí. Rovněž aplikace fluorochinolonů klesla o 21 % při porovnání roků 2007 a 2014. Spotřeba ostatních antibiotických skupin je relativně stabilní.

Grafy 2 a 3 uvádějí pro názornost vývoj rezistence *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace a karbapenemů.

## Diskuze

Pojem bakteriální rezistence se objevil již s prvním použitím moderních antimikrobních přípravků a v současné době dospěl

do celosvětového a celospolečenského problému. Tento fakt podtrhuje skutečnost, že vývoj a šíření bakteriální rezistence k antibiotikům a dopady tímto vzniklé na lidstvo byly zahrnuty mezi největší globální rizika. Ve zprávě „Global Risk Report 2013“ je odolnost bakterií k účinku antibiotik uvedena jako riziko přímo ohrožující stabilitu světového zdravotnického systému, a to již v horizontu příštích deseti let (13).

Bakteriální rezistence není teoretický mikrobiologický pojem, ale skutečnost se závažnými negativními klinickými dopady. K nim patří především vyšší smrtnost a kratší přežívání pacientů s infekcemi způsobenými multirezistentními bakteriemi. Jako konkrétní



**Tabulka 3.** Struktura spotřeby vázaných antibiotik podle skupin ve FNOL v období 2007–2014 (v procentech)

| Antibiotická skupina        | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| kombinované aminopeniciliny | 42,8 | 43,1 | 42,5 | 44,8 | 43,4 | 41,1 | 40,1 | 37,5 |
| piperacilin/tazobaktam      | 1,1  | 1,4  | 2,1  | 2,2  | 2,1  | 2,5  | 3,4  | 3,6  |
| fluorochinolony             | 8,2  | 9,1  | 7,0  | 5,9  | 5,7  | 6,0  | 6,4  | 6,5  |
| karbapenemy                 | 1,3  | 1,9  | 2,6  | 2,4  | 3,0  | 3,5  | 3,8  | 5,4  |
| cefalosporiny I. generace   | 2,4  | 2,2  | 2,3  | 2,3  | 2,3  | 2,5  | 2,6  | 2,4  |
| cefalosporiny II. generace  | 8,2  | 8,5  | 7,4  | 8,2  | 8,9  | 7,9  | 8,7  | 9,2  |
| cefalosporiny III. generace | 3,4  | 3,1  | 2,3  | 2,4  | 2,4  | 2,2  | 2,0  | 1,9  |
| aminoglykosidy              | 5,3  | 5,2  | 5,7  | 4,5  | 6,0  | 6,0  | 6,0  | 5,4  |
| linkosamidy                 | 1,9  | 1,3  | 1,9  | 2,0  | 2,3  | 2,8  | 1,8  | 1,9  |
| glykopeptidy                | 2,1  | 1,9  | 1,7  | 1,5  | 1,4  | 1,7  | 1,8  | 2,4  |
| makrolidy                   | 6,5  | 7,3  | 8,4  | 7,6  | 7,2  | 7,8  | 7,3  | 7,5  |
| ostatní                     | 16,8 | 15,0 | 16,1 | 16,2 | 15,3 | 16,0 | 16,1 | 16,3 |

příklad lze použít například enterobakterie produkující beta-laktamázy ESBL, schopné inaktivovat účinek penicilinů a cefalosporinů se širokým spektrem účinku. Tumbarello a kol. popisují smrtnost pacientů s infekcí krevního řečiště způsobenou ESBL-pozitivními enterobakteriemi, která v případě neadekvátní antibiotické léčby dosáhla až 60 % (2). Hanulík a kol. dokumentují, že mortalita pacientů s nozokomiální pneumonií byla při správné iniciační antibiotikoterapii o 30 % nižší, než u pacientů léčených antibiotiky na které byla u určených bakteriálních původců stanovena rezistence (3).

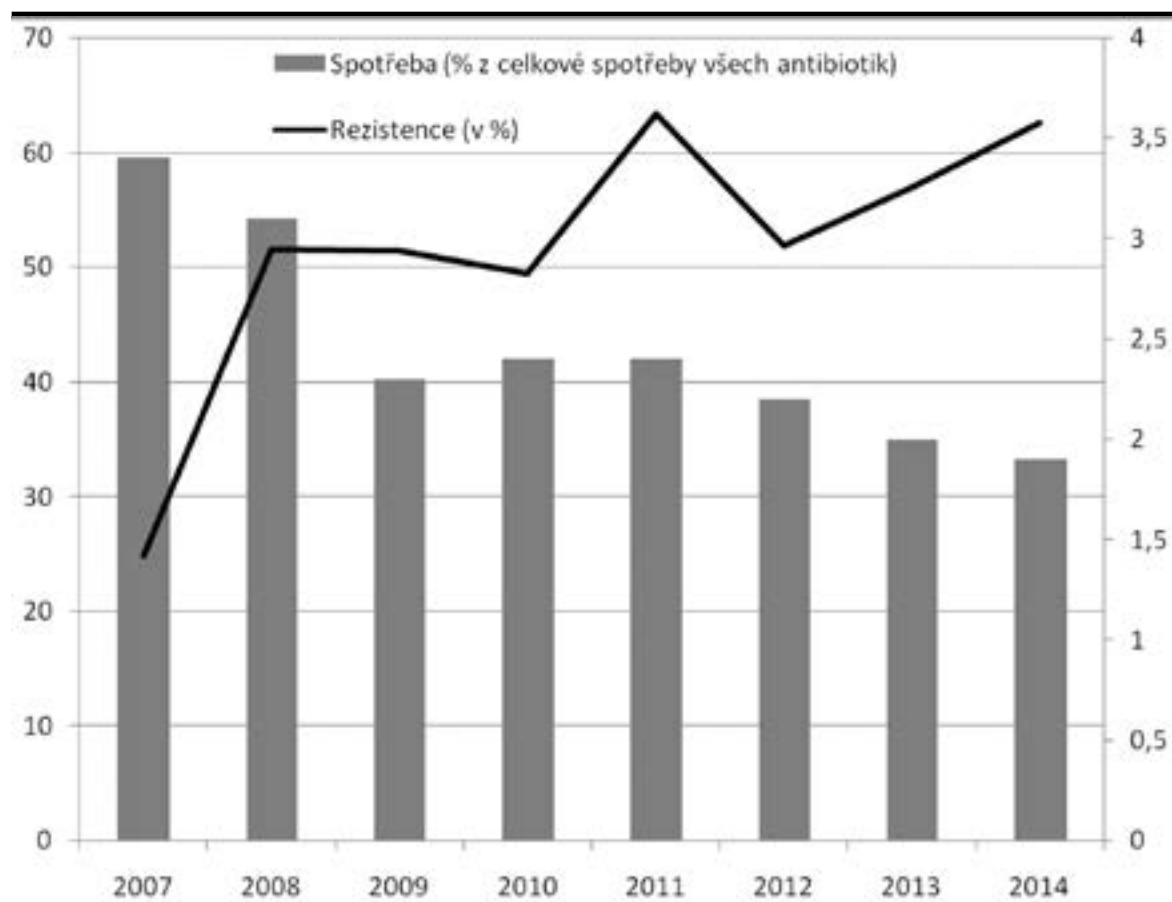
Problematika vztahu mezi selekčním tlakem antimikrobních přípravků a šířením bakteriální rezistence je velmi složitá a před-

stavuje komplexní systém, v němž má významnou roli celá řada dalších faktorů, jako například rekombinační bakteriální procesy. Stále se uplatňuje přímý příčinný vztah mezi spotřebou a bakteriální rezistencí, současně je však stále častěji dokumentován nepřímý vztah, kdy uvedená spojitost není zřejmá (9, 10, 14). Stoupající rezistence *Klebsiella pneumoniae* k ciprofloxacinu a cefotaximu při klesající spotřebě cefalosporinů III. generace a fluorochinolonů byla zaznamenána i v naší studii. Naopak zvyšující se spotřeba piperacilin/tazobaktamu je doprovázena nárůstem rezistence *Klebsiella pneumoniae* k tomuto antibiotiku. V případě *Pseudomonas aeruginosa* je zřejmá spojitost mezi





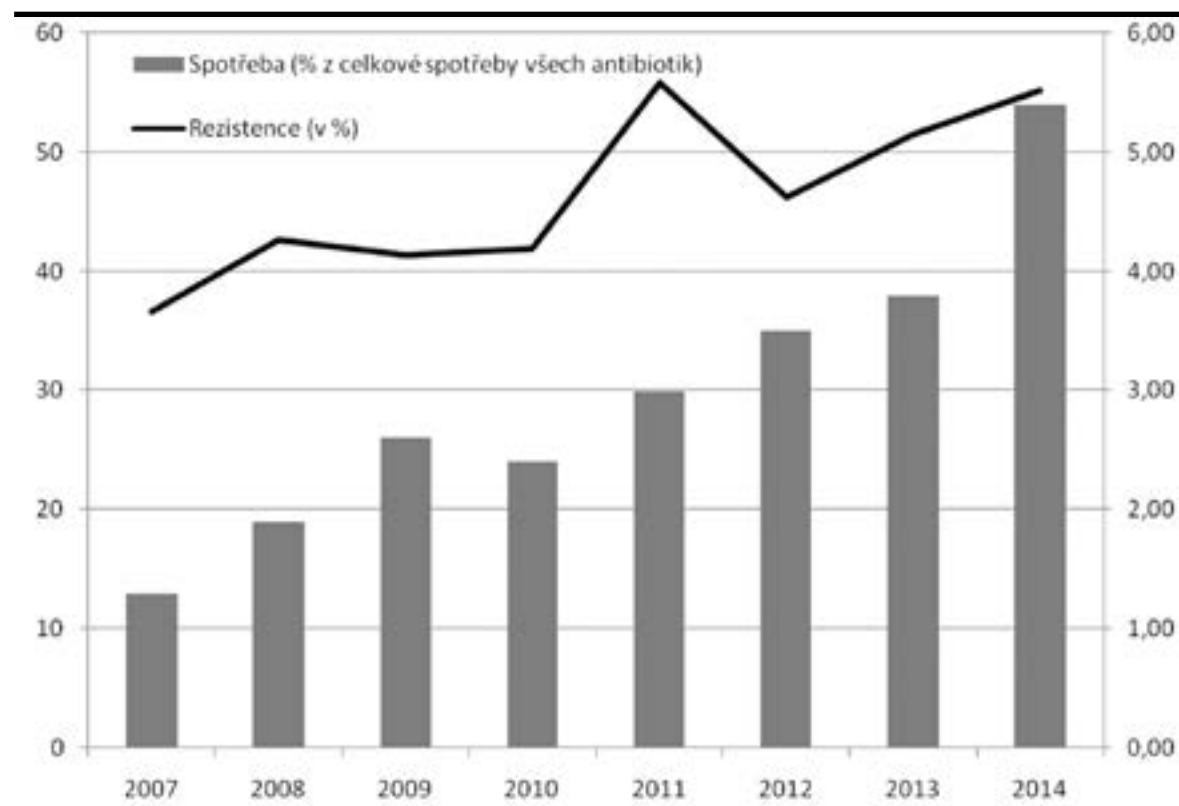
**Graf 2.** Rezistence *Klebsiella pneumoniae* k cefotaximu v souvislosti se spotřebou cefalosporinů III. generace



vysokou odolností tohoto species k meropenemu a spotřebou karbapenemů.

Z předložených údajů dále vyplývá vysoká četnost kmenů *Klebsiella pneumoniae* s rezistencí k cefalosporinům III. generace, která ve FNOL v roce 2014 dosáhla hodnoty 63 %. Pro porovnání, v roce 2013 byla tato hodnota v celé ČR na úrovni 52 % (6). Za velmi znepokojivou je nutné považovat 55% četnost meropenem-rezistentních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* ve FNOL v posledním roce studie. V roce 2013 bylo v ČR 16 % kmenů *Pseudomonas aeruginosa* rezistentních ke karbapenemům a je zřejmé, že situace ve FNOL je podstatně horší. Tato skutečnost zřejmě souvisí se zvyšující se

**Graf 3.** Rezistence *Pseudomonas aeruginosa* k meropenemu v souvislosti se spotřebou karbapenemů



spotřebou imipenemu a meropenemu, které je nutné aplikovat v případě těžce probíhajících bakteriálních infekcí vyvolaných enterobakteriemi s produkcí širokospektrých beta-laktamáz ESBL a AmpC. Frekvence MRSA v hemokulturách ve FNOL v roce 2014 byla 5 %, přičemž na úrovni celé ČR v roce 2013 byla zaznamenána 13% četnost těchto kmenů.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT 14398.

## Literatura

1. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111: 676–685.
2. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lacta-



mase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1987–1994.

**3.** Hanulík V, Uvízl R, Husičková V, Htoutou Sedláková M, Kolář M. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. Klin Mikrobiol Inf Léč 2011; 17: 134–139.

**4.** Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1545–1549.

**5.** Kolář M, Htoutou Sedláková M, Šenkyříková M, Hanulík V, Honig P. Vliv rezistence Pseudomonas aeruginosa na antibioterapii. Klin Farmakol Farm 2013; 27: 101–105.

**6.** European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).

**7.** Kolar M, Urbanek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 357–363.

**8.** Urbánek K, Kolář M, Lovečková Y, Strojil J, Šantavá L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive Klebsiella pneumoniae strains. J Clin Pharm Therapeutics 2007; 32: 403–408.

**9.** Haller P, Tschudin S, Dangel M. Increase of resistant Enterobacter isolates and correlation with antibiotic consumption at the ward level. Poster presented in 16. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, 2006. [http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT\\_ID=17620&XNSPRACHE\\_ID=2&XNKONGRESS\\_ID=26&XNMASKEN\\_ID=900](http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=17620&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=26&XNMASKEN_ID=900).

**10.** Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, Suchánková H, Kolář M. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. Klin Farmakol Farm 2012; 26: 61–66.

**11.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints).

**12.** Anatomical therapeutic chemical (ATC) index (including defined daily doses (DDD) for plain substances) Oslo: WHO collaboration centre for drug statistics methodology, 1996.

**13.** Global Risks 2013, Eighth Edition. World Economic Forum, [http://www3.weforum.org/docs/WEF\\_GlobalRisks\\_Report\\_2013.pdf](http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf).

**14.** Kolář M, Urbánek K, Hanulík V, Vojtová V. Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence. Klin Farmakol Farm 2010; 24: 181–183.

*Článek přijat redakcí: 2. 3. 2015*

*Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2015*

*Převzato a upraveno z Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 49–52*

---

**prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.**

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

[kolar@fnol.cz](mailto:kolar@fnol.cz)

---



# Současné uplatnění rituximabu ve farmakoterapii

**Dana Syrová**

Nemocniční lékárna VFN Praha

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

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

## Current application of rituximab in pharmacotherapy

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

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

## Úvod

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

Principem hybridomů je vytvoření nesmrtelných linií buněk vzniklých fúzí buněk myelomu a imunizovaných B-lymfocytů ze sleziny myši (1–3).

## Charakteristika rituximabu

Jedná se o chimérickou (myší-lidskou) monoklonální protilátku namířenou proti antigenu CD20, což je neglykolyzovaný fosfoprotein. Těžké řetězce jsou složeny z 451 aminokyselin a lehké mají 213 aminokyselin. Konstantní část protilátky IgG1 je lidská a zabezpe-



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

### Mechanismus účinku

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

### Indikace

První indikací po zavedení do praxe v roce 1997 byly nehodgkinské B-lymfomy. Na základě dalších výzkumů, klinických studií

a praktických zkušeností se jeho indikace postupně rozšířily i mimo oblast hematologické. V současné době mezi schválené terapeutické indikace patří:

#### Nehodgkinské lymfomy (NHL)

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

#### Chronická lymfatická leukemie (CLL)

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

#### Revmatoidní artritida (RA)

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

#### Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

- u pacientů k indukci remise v kombinaci s glukokortikoidy.





## Farmakodynamické vlastnosti

Podání rituximabu vede ke snížení počtu B-lymfocytů v periferní krvi již od první dávky. U pacientů s hematologickou malignitou je pokles velmi rychlý – do 3 dnů. Jejich počet se obnovuje v průběhu 6 měsíců po léčbě a k normálu se vrací během 12 měsíců po ukončení terapie. Koncentrace sérových imunoglobulinů zůstávají stabilní (4). Hluboká deplece B-lymfocytů byla pozorována u pacientů s RA po podání dvou infuzí rituximabu. Obnova začala obvykle od 24. do 40. týdne. U pacientů s granulomatózou s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou počet B-lymfocytů klesal po dvoutýdenním podání infuzí pod 10 buněk/ $\mu$ l (6). Obnova začala až po 6 měsících s návratem po 12 respektive 18 měsících. U malého počtu pacientů dochází k obnově po delší době trvající až 2 roky i déle.

## Dávkování

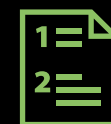
Při léčbě lymfomů je doporučená dávka intravenózně (i. v.) 375 mg/ $m^2$  tělesného povrchu dle předepsaného chemoterapeutického režimu. U CLL se podává v prvním cyklu léčby 375 mg/ $m^2$  a v každém dalším cyklu se pokračuje dávkou 500 mg/ $m^2$ . V indikaci RA se podávají celkem dvě infuze 1 000 mg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

## Způsob podávání

Léčivo se musí podávat na specializovaném pracovišti pod dohledem zkušeného lékaře s návazností na možnost inten-

zivní léčby včetně resuscitace. Podání je možné ambulantně s monitorováním vitálních funkcí. Před každou aplikací je nutno podat premedikaci: antipyretikum a antihistaminikum. U hematologických malignit se navíc přidává i glukokortikoid, pokud není součástí léčby. Pacientům s RA se doporučuje 100 mg methylprednisolonu i. v. (7, 8). U nemocných s granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou se doporučuje podat i. v. 1 000 mg methylprednisolonu 1 až 3 dny před první infuzí rituximabu. Poslední dávka může být v den infuze. Na ni by mělo navazovat perorální podávání, maximálně však 80 mg denně a postupně snižovat methylprednisolon dle klinického stavu.

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



## Nežádoucí reakce

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

Z mechanismu účinku vyplývá i možné riziko infekčních komplikací. Metaanalýza RCT provedených v revmatologii ukázala jen velmi mírné zvýšení rizika závažných infekcí oproti MTX (4,7 vs. 3,2 na 100 pacientoroků). Nebyl pozorován vzestup výskytu oportunních infekcí, tuberkulózy či reaktivace TBC infekce. Pacientům s akutní infekcí (např. sepse, oportunní infekce, tuberkulóza) by neměl být podáván. Použití rituximabu u pacientů s anamnézou opakovaných i chronických infekcí by mohlo přispět k větší náchylnosti k závažné infekci. Doporučuje

se monitorovat hladiny imunoglobulinů. Vyskytly se i případy reaktivace hepatitidy B a progresivní multifokální leukoencefalopatie (8, 12, 13). Bylo popsáno 57 případů progresivní multifokální encefalopatie (PML) po léčbě RTX, z toho ale v 52 případech onkologické léčby a pouze u 5 při léčbě autoimunitních onemocnění (3 u RA a 2 u SLE). Většina nemocných byla léčena dalšími imunosupresivními léky. PML se vyskytuje u nemocných s těmito diagnózami i bez léčby RTX. Rovněž má být zváženo podání u pacientů s anamnézou srdečního onemocnění pro možný výskyt kardiopulmonálních komplikací. Tito pacienti musí být pečlivě monitorováni. Není žádná evidence o tom, že by rituximab zvyšoval frekvenci malignit.

## Závěr

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



## Literatura

1. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497.
2. Papajík T, Faber E, Indrák K. Nové směry a perspektivy v léčbě hematologických malignit. *Interní Med* 2003; 2: 71–77.
3. Belada D. Monoklonální protilátky v léčbě lymfomů. *Remedia* 2008; 18(6): 416–423.
4. Vášová I, Mayer J, Navrátil M. Rituximab v léčbě lymfoproliferativních onemocnění. *Trendy ve farmakoterapii. Příloha Zdravotnických novin* 2002; 3: 7–9.
5. McLaughlin P. Rituximab perspective on single agent experience and future directions in combination trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 3–16.
6. EMEA, [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf), přistoupeno 22. 2. 2015.
7. Pavelka K. Rituximab v léčbě revmatoidní artritidy. *Remedia* 2007; 17: 440–447.
8. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatické artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Česrevmatol* 2007; 15: 73–90.
9. Rule S, Collins G, Samanta K. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics* 2014; 17(7): 459–468.

10. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer* 2013; 109: 1556–1561.
11. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, Berge C, Bittner B, Boehnke A, McIntyre Ch, MacDonald D. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet oncol* 2014; 15: 343–352.
12. Ryšavá R. Možnosti použití biologické léčby u nemocných s glomerulárními chorobami. *Urologie praxi* 2012; 13(6): 246–252.
13. Strojil J, Ciferská H. Vybrané aktuality v indikacích imunosupresiv. *Interní Med* 2009; 11(9): 402–404.

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2015

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

---

### PharmDr. Dana Syrová

Nemocniční lékárna VFN Praha,  
U Nemocnice 2, Praha 2  
[syrova.dana@vfn.cz](mailto:syrova.dana@vfn.cz)

---



# Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa

**Peter Koliba**

Gynartis, s. r. o., Ostrava – Vřesina

Přehledový článek o problematice menopauzální hormonální léčby, se zaměřením na transdermální formy této léčby. V období klimakteria dochází v organismu k řadě metabolických a psychických změn, které jsou součástí procesu stárnutí a mohou negativně ovlivnit kvalitu života ženy. Základem léčby akutního klimakterického syndromu je hormonální substituční terapie (HST), nověji menopauzální hormonální terapie (MHT). V České republice je na trhu k dispozici řada léčivých přípravků pro HRT v různých lékových formách. Tento článek popisuje výhody transdermálních lékových forem v léčbě klimakterického syndromu. Autoři po úvodu do problematiky zdůrazňují hlavní pravidla této léčby na základě posledního doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti z roku 2013.

**Klíčová slova:** menopauza, akutní klimakterický syndrom, hormonální substituční léčba, menopauzální hormonální léčba, transdermální hormonální substituce.

## *Advantages of transdermal forms of hormone replacement therapy from the perspective of a gynaecologist*

The review article on the issue of menopausal hormone therapy focuses on transdermal forms of treatment. In the period of menopause, many metabolic and psychological changes occur that are part of the aging process and can negatively affect the quality of life of women. The mainstay of the treatment of acute vegetative syndrome is hormone replacement therapy (HRT) and, more recently, menopausal hormone therapy (MHT). In the Czech Republic, a number of medications for HRT in various dosage forms are available on the market. This article describes the advantages of transdermal dosage forms in the treatment of climacteric syndrome. The authors underline the main rules of this treatment on the basis of the most recent advice according to the 2013 International Menopause Society recommendations.

**Key words:** menopause, climacteric syndrome, hormone replacement therapy, menopausal hormone therapy, transdermal hormone replacement therapy.

## Úvod

**Menopauza** představuje pro mnoho žen významnou životní změnu, která ovlivňuje kvalitu jejich života. Termínem me-

nopauza označujeme poslední menstruační krvácení v období přechodu, když už po něm žena rok nekrvácí. Menopauzou také nazýváme celé období, které po této události následuje (někdy





také *postmenopauza*). Období přechodu, které provází postupné vyhasínání činnosti vaječníků a ukončení menstruačního cyklu u ženy, také označujeme jako *klimakterium*, nebo *perimenopauza* (24). **Akutní klimakterický syndrom** se projevuje návaly horka, pocením, změnami nálad, nespavostí a depresemi. Tento stav je výsledkem postupného poklesu hormonální aktivity ovarií až vymizením produkce ženských pohlavních hormonů, který vede k poklesu plazmatických koncentrací estrogenů. U některých žen dochází k závratím, bolestem hlavy, časté jsou i příznaky psychických změn (deprese, plačtivost, poruchy koncentrace, zhoršení paměti). **Subakutní postmenopauzální syndrom** se rozvíjí během dvou až pěti let. Dochází k atrofizaci kůže, sliznic (snižuje se lubrikace pochvy, poševní stěna je náchylnější vůči infekcím), vyskytuje se i sexuální dysfunkce a ztráta libida (následek atrofie a dyspareunie). Svalovina pánevního dna ztrácí tonus, rozvíjí se stresová inkontinence moči. Příznaky, které představují **chronický metabolický postmenopauzální syndrom**, se objevují 8–12 let po menopauze. V tomto období dochází ke změnám glycidového a lipidového metabolismu, které vedou ke zvýšení celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL cholesterolu, přičemž HDL cholesterol klesá. Snížené plazmatické koncentrace estrogenů mají vliv na krevní tlak a cévní rezistenci. Vlivem poklesu estrogenu dochází také k poklesu kostní denzity (3, 4). Tento stav označujeme také jako **estrogen deficitní syndrom** (24).

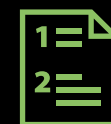
**Akutní klimakterický syndrom** je dnes hlavní indikací nasazení hormonální substituční léčby (HRT = hormonal replacement therapy). Podle doporučení Mezinárodní menopauzální společnosti (IMS = International Menopause Society), které bylo publikováno v červnu 2013, je vhodnější používat termín **menopauzální**

**hormonální léčba – MHT (Menopausal Hormone Therapy)** (18, 20). Obecné výhody MHT a příznivé ovlivnění zdravotního stavu postmenopauzálních žen jsou dnes dostatečně dobře známy.

V roce 2013 žilo v ČR více než 5 350 tisíc žen, z toho téměř 2,5 milionu bylo ve věku nad 45 let (19). V devadesátých letech užívalo v ČR více než 12 % těchto žen hormonální léčbu, v některých evropských zemích a USA dokonce až 20 %. WHI a další studie prokázaly přínos dlouhodobého užívání MHT v případě snížení osteoporotických zlomenin. Užívání po dobu pěti let vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24 %, snížení rizika proximálního femuru o 34 % (14). Po negativní medializaci a pozastavení jedné větve studie WHI (Women's Health Initiative study) v roce 2002 došlo k dramatickému poklesu užívání MHT, a to nejenom v ČR, ale celosvětově. Po přehodnocení výsledků této studie ale i dalších studií IMS přijala hlavní pravidla této léčby, která pravidelně aktualizuje. Je nutné zvážit všechna zdravotní rizika, včetně rodinné anamnézy, které mohou ženu ohrožovat. Léčeny by měly být pouze pacientky s již vzniklým deficitem hormonů (2, 20).

### Základní principy MHT

MHT by neměla být doporučena bez jasné indikace, tj. když žena nemá významné příznaky nedostatku estrogenu. Před nasazením léčby je nutné důkladné vyšetření ženy, které zahrnuje odběr podrobné anamnézy, gynekologické vyšetření včetně odběru cytologického stěru z děložního čípku (u žen s dělohou) a vaginální sonografie. U pacientky pravidelně sledujeme krevní tlak (TK), váhu a body mass index (BMI). Tato vyšetření, stejně jako předpis hormonální terapie, provádí gynekolog. Nezbytnou podmínkou preskripce je negativní výsledek mamografie (MMG),



kteřá se provádí jako screening u všech žen ve věku nad 45 let pravidelně co 2 roky. Vzhledem k věku pacientek se doporučuje preventivní prohlídka u praktického lékaře, který by měl zajistit laboratorní vyšetření krve a moči (jaterní testy, glykemie, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy), popř. densitometrie. Obecně však platí, že vyšetření nad rámec běžné prevence z důvodu předpisu MHT nejsou nutná, pokud nejsou indikována u dané pacientky z jiných důvodů.

Postmenopauzální MHT nemá jednotný režim. MHT musí být předepisována individuálně a podle míry symptomů, ale i vzhledem na osobní a rodinnou anamnézu, výsledky vyšetření a s ohledem na preference a očekávání ženy. U žen s předčasným ovariálním selháním (před 40. rokem věku) se doporučuje systémová MHT minimálně do průměrného věku přirozené menopauzy. Tyto ženy mají vyšší riziko kardiovaskulárních chorob, osteoporózy a zvýšené riziko vzniku afektivních poruch a demence. MHT je nejúčinnější léčba závažných symptomů menopauzy a je prospěšná při nasazení před 60. rokem věku, do 10 let po menopauze. U žen s akutním klimakterickým syndromem je důležité zahájit užívání MHT včas, jako to dokazují výsledky studie Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) (1, 18, 20, 22, 23).

### Dávka MHT

Při stanovení dávky platí, že dávka má být tak nízká, aby se zabránilo nežádoucím účinkům, a dostatečně vysoká, aby byla zajištěna účinnost léčby. Původně byla léčebná perorální dávka 1–4 mg estradiolu (estradiolvalerát, 17 $\beta$ -estradiol) nebo 0,3–1,25 mg konjugovaných estrogenů denně. Odpovídající transdermální forma byla aplikována jednou nebo dvakrát týdně ve formě

transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího dle preparátu 25–100  $\mu$ g estradiolu denně nebo jedenkrát denně ve formě gelu (1,5 mg estradiolu). *Nízkodávkovaná MHT* obsahuje poloviční dávky (1, 21). Nižší dávky MHT mohou také potlačit příznaky a být dostatečně účinné pro zachování kvality života. Dlouhodobé údaje o nižších dávkách, pokud jde o zlomeniny nebo rizika nádorů a kardiovaskulárních chorob, stále chybí. Nižší dávky MHT mohou být dostatečné na udržení kvality života. Léčebný režim HRT se řídí především zdravotním stavem ženy. Ženám se zachovanou dělohou podáváme estrogeny spolu s gestageny, pro jejich protektivní účinek na dělohu (prevence karcinomu endometria). Ženy po hysterektomii léčíme samotným estrogenem, bez přidávání gestagenů, s výjimkou případů, kdy byla u ženy diagnostikována endometrióza. Pokud si pacientka přeje menstruovat, podáváme MHT cyklicky, pokud po menopauze krvácet nechce, upřednostníme kontinuální léčbu. Krvácení často rozhoduje o compliance (přehled registrovaných LP v tabulce).

*Léčba u žen s dělohou* – by měla být doplněna progestageny po dobu 12 až 14 dnů. Omezuje riziko vzniku endometriální hyperplazie indukované estrogenem. *Léčba u žen bez dělohy* – u žen po hysterektomii se nedoporučuje doplnění léčby progestagenem s výjimkou případů, u kterých byla diagnostikována endometrióza.

### Kontraindikace MHT

Kontraindikací MHT je neléčený karcinom endometria a prsu, hepatopatie, akutní žilní trombóza, krvácení z dělohy nejasné etiologie. Dříve se jako relativní kontraindikace HRT uváděla hypertenze,



**Tabulka 1.** Transdermální léčivé přípravky pro hormonální substituční terapii (Česká republika) (zdroj: www.sukl.cz, (Online)) 1/2015 (25)

| Účinná látka                                       | Název léčivého přípravku | Počet náplastí/množství účinné látky v 1 ks náplastí | Aplikace                                                       |
|----------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Estradiol hemihydrát                               | Climara 50               | 4 × 3,9 mg                                           | 1 × týdně                                                      |
|                                                    | Dermestril 25            | 8 × 2 mg                                             | 2 × týdně                                                      |
|                                                    | Dermestril 50            | 8 × 4 mg                                             |                                                                |
|                                                    | Dermestril-Septem 25     | 4 × 2,5 mg                                           | 1 × týdně                                                      |
|                                                    | Dermestril-Septem 50     | 4 × 5 mg                                             |                                                                |
|                                                    | Estrahexal 25            | 6 × 2 mg                                             | 2 × týdně                                                      |
|                                                    | Estrahexal 50            | 6 × 4 mg                                             |                                                                |
|                                                    | Estrapatch 40 MCG/24 hod | 4 × 40 mcg                                           | 1 × týdně                                                      |
|                                                    | Estrapatch 60 MCG/24 hod | 4 × 40 mcg                                           |                                                                |
|                                                    | System 25                | 8 × 1,6 mg                                           | 2 × týdně                                                      |
|                                                    | System 50                | 8 × 3,2 mg                                           | 1 × týdně                                                      |
| OESTROGEL gel                                      |                          |                                                      | 1 × týdně 1 dávka = 2,5 g gelu, což odpovídá 1,5 mg estradiolu |
| Kontinuální režim se sekvenčním podáním progestinu |                          |                                                      |                                                                |
| Estradiol hemihydrát/<br>norethisteron-acetát      | SystemSequi              | 4 + 4/3,2/11,2 mg                                    | 2 × týdně                                                      |

Pozn. Náplasti je nutno aplikovat na neporušenou, suchou kůži hýždí nebo trupu. Nesmí se aplikovat na prsa a jejich okolí, opakovaně na stejné místo.

ischemická choroba srdce, migréna, diabetes mellitus, endometrióza, myom dělohy. Tato onemocnění již v dnešní době nepředstavují překážku v předepsání MHT, s výjimkou případů výrazné dekompenzace základního onemocnění (1, 7). V prvních měsících léčby může dojít k nežádoucím účinkům, jako je bolest prsou, retence tekutin, bolest hlavy, krvácení ze spádu. Tyto nežádoucí účinky jsou

nejvýraznější při perorální léčbě. V případě použití transdermální MHT se vyskytují v menší míře, nebo se nevyskytují vůbec.

### Lékové formy MHT

Lékové formy podávání MHT můžeme rozdělit na: perorální, transdermální, perkutánní, injekční, vaginální, subkutánní im-



plantáty, nazální, IUD s levonorgestrem. Perorální podání MHT je z pohledu užívání nejstarší. Při perorálním podání estrogenů je nutné podat vyšší dávku léčiva vzhledem k tomu, že dochází ke konverzi estradiolu na estron již ve střevě a léčivo dále podléhá intenzivnímu jaternímu first-pass efektu. Část estradiolu se mění na méně účinný estron, dochází ke konjugaci na sulfáty a glukuronidy. Estrogeny v játrech vyvolávají změny v metabolismu lipidů, složení žluči, změny ve tvorbě koagulačních faktorů. Gestageny (progestiny) jsou naopak nejčastěji syntetické. Jediným užívaným přirozeným gestagenem je mikronizovaný progesteron (5, 6).

### Rozdíl mezi transdermální a perorální formou MHT

Zásadní rozdíly transdermální a perorální formy plynou z rozdílného způsobu vstřebávání. Z transdermálních preparátů přechází estrogen přímo do krevního řečiště; na rozdíl od perorálních forem je tedy eliminován zmiňovaný first-pass efekt a jejich vstřebávání není ovlivněno aktuálním stavem zažívacího traktu. Transdermální preparáty dodávají estrogen do krve přímo kůží, proto může obsahovat menší množství hormonů, než je tomu u pilulek. Hormony v náplasti se vstřebávají přímo. Při orální aplikaci přicházejí tedy do jater vyšší koncentrace estrogenu. Rozdílný účinek je na lipidové spektrum – podání p.o. vedlo ke snížení LDL-cholesterolu, zvýšení HDL-cholesterolu, snížení lipoproteinu (a) a zvýšení triglyceridů. Transdermální estrogeny v krátkodobém podání neovlivňují lipidové spektrum tak výrazně, v dlouhodobém podání byl jejich efekt srovnatelný s perorálními. Transdermální systémy navíc uvolňují hormony kontinuálně a brání tak nárazově vysokým sérovým koncentracím. Relativně nízká rychlost jaterního metabolismu způsobuje, že transder-

mální podávání udržuje příznivější poměr estradiolu k méně účinnému estronu. Studie ERA poukázala na snížení LDL a zvýšení HDL u pacientek s MHT. Hormonální substituční léčba se zdá být také účinnou prevencí infarktů u žen (1, 4, 5, 15).

### Kdy je vhodnější transdermální aplikace?

*Hepato-biliární poruchy.* Při perorálním podání MHT dochází ke zvýšení koncentrace cholesterolu ve žluči. Pokud má pacientka porušené jaterní funkce, nebo jaterní onemocnění v anamnéze, je zde prospěch transdermální lékové formy zřejmý (13).

*Kuřáčky* – mají zvýšené riziko předčasné menopauzy vzhledem k tomu, že kouření cigaret nepříznivě ovlivňuje metabolismus estrogenů, navozuje indukci jaterních enzymů, které metabolizují i estrogeny a snižují jejich biologickou dostupnost. Kuřáčky mají také vyšší riziko výskytu osteoporózy (22).

*Tromboembolická nemoc.* Transdermální formy neindukují proteiny hemokoagulační kaskády a ovlivňují hemokoagulaci minimálně ve srovnání s perorální formou. Předpoklad zbývá potvrdit kontrolovanými studiemi. TEN je multifaktoriální onemocnění (dochází ke zpomalení toku krve, porušení endotelu a hyperkoagulačnímu stavu). Při perorálním podání MHT dochází k výraznějším prokoagulačním změnám – vzestupu hladiny faktoru VII a faktoru VIII a poklesu proteinu S a antitrombinu III. V různých studiích se RR pohybuje od 1,4 do 4,0. Studie WHI poukazuje na signifikantně zvýšené riziko TEN, s RR 2,89. Studie HERS uvádí RR 2,08 a zvýšení rizika o 108 % (11, 12, 16). Pokud chceme předepsat HRT u žen, které mají v anamnéze TEN, potřebujeme k tomu vážný důvod a vždy preferujeme transdermální aplikaci.





*Polypragmazie.* Počet užívaných léků je velice závažným faktorem z hlediska lékových interakcí. Průměrný počet druhů užívaných léků byl 4,2; variační šíře 1–17. U žen byl průměrný počet užívaných léků 4,4. Ženy užívající více léků ve formě tablet uvítají možnost transdermálního podání, nepřibude zde další zatížení jater a trávicího ústrojí.

*Transdermální forma MHT je vhodná hlavně:*

- 1. při nesnášenlivosti perorálního podání,
- 2. při poruchách jaterních funkcí,
- 3. při hyperlipoproteinemii, hypertriglyceridemii,
- 4. u pacientek s diabetes mellitus.

## Transdermální systém

Transdermální terapeutický systém (TTS) je v Evropě distribuován od roku 1985 a jejich výhody byly opakovaně prokázány (23, 24). Jde zejména o dosažení stejného léčebného efektu při podstatně nižších terapeutických dávkách a vyrovnané plazmatické koncentraci uvolňovaných hormonů. Z transdermálních systémů obsahujících estrogeny jsou dostupné jak polotuhé přípravky – gely, tak náplasti aplikované přímo na pokožku s absorpcí aktivního hormonu přes kůži do systémové cirkulace. Výhodou náplastí je možnost jejich výměny jen jednou za 7 dní, což umožňuje technologie řídicí membrány a rezervoár s léčivou látkou. Nevýhodou je pak riziko odlepení náplastí. Pokud se tak stane, musí pacientka porušenou náplast odstranit a ihned nalepit náplast novou. Může se také objevit podráždění pokožky v místě aplikace způsobené intolerancí adhezivní složky přípravku. Pro část pacientek je pak limitujícím faktorem také estetika, vzhled a velikost náplastí (8).

Gely obsahující estrogeny musí být aplikovány častěji, obvykle denně. Účinná látka z gelu se ukládá do korneální vrstvy epidermis a odtud pomalu difunduje cestou kapilár do oběhu. Právě stratum corneum (nejsvrchnější vrstva kůže) plní funkci bariéry. Skládá se ze 75–80 % proteinů, 5–15 % lipidů, dalších organických složek a vody. Obsah lipidů, jež je soustředěn v mimobuněčné části, tvoří hlavní cestu penetrace léčiv. Novinkou v této oblasti je transdermální krém Pentravan® (vyvinutý společností Fagron), což je krémový základ – olej ve vodě s lipozomálním matrixem pro magistraliter přípravu transdermálních krémů. Do lipozomů se rozptýlí léčivo, které proniká rohovou vrstvou kůže. Přesné dávkování nám v tomto případě zajistí systém Topi-Click®, aplikátor, který zvukem signalizuje odměření 0,25 ml krému (9, 10, 17).

## Závěr

Cílem léčby klimakterického syndromu je zmírnit obtíže neurovegetativního charakteru. Léčba klimakterických obtíží vždy vyžaduje komplexní přístup. Posouzení vhodnosti HMT by měla být součástí celkové strategie, životního stylu, včetně doporučení týkajících se výživy, cvičení, odvykání kouření a bezpečných limitů spotřeby alkoholu v zájmu zachování zdraví peri- a postmenopauzálních žen. Důležitá je úprava životosprávy, dostatek vitamínu D a kalcia, nezanedbatelná je i přiměřená fyzická aktivita (20). Vhodný je i pohovor s psychologem, případně podpůrná léčba psychofarmaky. Podávání estrogenů (u žen bez dělohy), estrogenů v kombinaci s gestageny (ženy s dělohou) představuje nejúčinnější možnost ve zmírnění neurovegetativních příznaků a zlepšení atrofizace sliznic urogenitálního traktu. Zdravé ženy, mladší než 60 let, by se neměly neoprávněně obávat bezpečnosti



MHT, v případech, kde jsou indikace pro jeho použití. Studie KEEPS jasně ukázala bezpečnost a přínosy časně aplikace HRT (22, 23). Upřednostnění transdermálních forem je dáno vyloučením first-pass efektu perorálního podání a z něho vyplývající menší zátěže jaterní buňky, lepší biologickou dostupností a dosažením vyrovnaných plazmatických koncentrací účinné látky v séru. V tomto případě proto může být podána nižší dávka estrogenu, než při perorálním podání. I přesto jsou v České republice nejvíce předepisovány perorální preparáty, transdermální systémy představují asi třetinu preskripce MHT. V případě, že je menopauzální hormonální léčba indikována, představují největší benefit pro takovou pacientku transdermální preparáty (20).

## Literatura

1. Fait T. Klimakterická medicína, Edice: Farmakoterapie pro praxi, Maxdorf 2013, ISBN 978-80-7345-342-8.
2. Vlček J, Vytršalová M, a kol. Klinická farmacie II, GradaPublishing 2014, ISBN 978-247-4532-9.
3. Beral V, Banks E, et al. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, The Lancet 2002; 360: 942–944.
4. Kubíková D. Menopauzální symptomy a hormonální substituční terapie, Prakt. Lékař. 2014; 10(2): 68–73.
5. Vráblík M. Kardiovaskulární riziko a hormonální substituční léčba v menopauze. Interní medicína pro praxi 2009; 11(5): 207–210.
6. Kim JM, Kim TH, et al. Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity, J Menopausal Med, 2014; 20(1): 1–6.
7. Ruiz AD, et al. The effectiveness of sublingual and topical compounded bioidentical hormone replacement therapy in postmenopausal women: an observation cohort study, Int J Pharm Conpd. 2014; (1): 70–77.
8. 1. Istransdermal menopausal hormone therapy a safe roptionthan oral therapy? CMAJ. 2013; 185(7): 549–550.
9. Pentravan, <https://cz.fagron.com/cs/produktove-inovace/pentravanr>, leden 2014.
10. Polonini HC, et al. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids in topentravancream., Int J Pharm Compd 2014; 18(4): 332–340.
11. Eisenberger A, et al. Hormone replacement therapy and venous tromboembolism: J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 76–82.
12. L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronised progesterone a safer HRT, Climacteric 2013; 16(Suppl 1): 44–53.
13. Sumino H. Investitation of atherosclerosis in postmenopausal women: alteration of atherosclerosis-associated factors and vascular atherosclerosis by oral and transdermal estrogen replacement, Rinsho Byori, 2013; 61(3): 256–262.
14. Machens K, et al. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone replacement therapy: an epidemiological dilemma? Hum Reprod: 2003; 18(10): 1992–2010.
15. Park S, Yang MJ. Effective Anti-Aging strategies in an Era of Super Aging, J Menopausal Med. 2014; 20(3): 85–89.
16. Grady D, Applegate W, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods and baseline characteristics, Control Clin Trials. 1998; 19(4): 314–335.
17. Siegelová V. První komplexní řešení hormonální substituční léčby v transdermální formě. Medicína, 2000; 7: 19.
18. T. J. de Villiers, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013; 16: 316–337.
19. Český statistický úřad: na [http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/obyvatelstvo\\_lide](http://www.czso.cz/csu/redakce.nsf/i/obyvatelstvo_lide).



- 20.** Koliba P. Aktualizované doporučení IMS k hormonální léčbě. Lékařské listy. 2012; 6: 15–17. Volně přeloženo z CLIMACTERIC 2011; 14: 302–320.
- 21.** Fait T. Klimakterium a hormonální substituční terapie. Moderní babictví [2003]. 2004; 3: 3–12. ISSN: 1214–5572.
- 22.** Fait T, Donát J, Jeníček J, et al. Doporučení pro hormonální substituční terapii v postmenopauze. Čes Gynek 2010; 75(2): 109–110.
- 23.** Harman SM, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. Climacteric, 2005; 8(1): 3–12.
- 24.** Donát J. Hormonální substituční terapie, DoMeNa, Hradec Králové 1999: 75.
- 25.** SÚKL [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), (Online) 1 2015, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2015  
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2015

Převzato a upraveno z Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 80–83

---

**doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.**

Gynartis, s. r. o.

Malá Strana 70, 742 85 Ostrava – Vřesina

[koliba@gynartis.cz](mailto:koliba@gynartis.cz)

---



## Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

## Redakční rada:

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

## Poradní sbor:

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

Časopis je vydáván ve spolupráci  
s Českou farmaceutickou společností ČLS JEP



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

**Adresa redakce:** SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc  
tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, [www.solen.cz](http://www.solen.cz)

**Odpovědná redaktorka:** Mgr. Kateřina Dostálová,  
[dostalova@solen.cz](mailto:dostalova@solen.cz), tel. 582 330 438

**Grafická úprava a sazba:** Aneta Mikulíková, [mikulikova@solen.cz](mailto:mikulikova@solen.cz)

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

## Předplatné:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa  
na rok 2014 je 840 Kč. Časopis můžete objednat:  
na [www.solen.cz](http://www.solen.cz), e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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 displays a digital document titled "Praktické lékárenství" (Practical Pharmacy) on page 1 of 56. The interface includes a sidebar with thumbnails of document pages, a main content area, and a bottom toolbar with various navigation and utility icons. Green lines and labels point to specific features:

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

Additional elements visible in the interface include a "Thumbnails" header in the sidebar, a "Praktické lékárenství 4e" title on the first thumbnail, and a "Nápověda" (Help) icon in the bottom right corner.

[www.praktickelekarenstvi.cz](http://www.praktickelekarenstvi.cz)

