

Praktické lékárenství

2021

2^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 17 | 2021

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Léčivé látky s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci

Léčba hypertenze u cévních mozkových příhod

Neuroprotektivní účinky statinů

KOMENTÁŘ

K článku „Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19“

NEMOCIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

Stanovení bakterií rodu *Ralstonia* v čištěné vodě (Aqua purificata)



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je vydáván
ve spolupráci
s Českou farmaceutickou
společností ČLS JEP



SLOVO ÚVODEM

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

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékařství

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

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

... a co papír neumí

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

Obsah

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 3** Jana Martinásková

Léčivé látky s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci

- 14** Barbora Nussbaumerová

Léčba hypertenze u cévních mozkových příhod

- 19** Ivana Štětkářová, Aleš Dvořák

Neuroprotektivní účinky statinů

KOMENTÁŘ

- 28** Vladimír Bíba

K článku „Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19“

NEMOCNIČNÍ LÉKÁRENSTVÍ

- 32** Dana Baudišová, Ivana Kohoutová, František Kožíšek

Stanovení bakterií rodu *Ralstonia* v čištěné vodě (Aqua purificata)



Léčivé látky s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci

Jana Martinásková

Lékárna FN Ostrava

Zejména v jarních a letních měsících bychom měli klást důraz na podání informace ohledně ochrany před slunečním zářením při výdeji léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem. Na úrovni lékáren takto můžeme minimalizovat riziko rozvoje fotosenzitivního nežádoucího účinku a snižovat pravděpodobnost vysazení podávaného léčiva a s tím spojených následných komplikací v léčbě. Článek přináší souhrn vybraných léčivých látek a lékových skupin, u kterých bylo prokázáno klinicky významné riziko rozvoje fotosenzitivní reakce.

Klíčová slova: léčivy vyvolaná fotosenzitivní reakce, fototoxicita, fotosenzibilizující potenciál.

Drugs with potencial to induce photosensitivity

Especially in the spring and summer months, we should emphasize the provision of information on sun protection when dispensing drugs with a photosensitive potential. At the level of pharmacies we can minimize the risk of developing adverse photosensitive drug reaction and reduce the probability of discontinuation of administered drug and associated following complications in treatment. The article presents a summary of selected medication and drug groups for which a clinically significant risk of photosensitivity reaction development has been demonstrated.

Key words: drug-induced photosensitivity, phototoxicity, photosensitizing potential.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Jana Martinásková, jmartinaskova@seznam.cz
Lékárna FN Ostrava
17. listopadu 1 790/5, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e2): e3–e13
Článek přijat redakcí: 14. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 13. 5. 2021



Fotosenzitivní reakce vyvolaná léčivy

Fotosenzitivní reakce je v klinické praxi rozpoznávána jako sluncem vyvolaná dermatitida. Vyvolávací příčinou může být kromě užívání léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem také vlastní onemocnění kůže, jako například xeroderma pigmentosum, pelagra, porphyria, lupus erythematodes a chronická aknézní dermatitida. Aktuální vědecké poznatky ukazují, že léčivé látky s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci tvoří významnou a dříve poddiagnostikovanou příčinu vzniku nežádoucí kožní reakce po expozici slunečnímu UV (ultrafialovému) záření. Ve větší míře je rizikové UVA 320–400 nm, následně UVB 290–320 nm spektrum záření a s nejmenší mírou viditelné světlo 400–700 nm (1). Fotosenzitivní nežádoucí kožní reakce můžeme rozdělit na fototoxické a fotoalergické.

Fototoxické kožní reakce se vyskytují častěji. Projevy na pokožce probíhají pod klinickým obrazem pálení, svědění, zčervenání, otoku a olupování kůže s následnou hyperpigmentací zhojených míst. Kožní reakce se vyskytuje pouze na místech exponovaných slunečnímu záření. Reakce vzniká bezprostředně (5–20 hodin) po expozici nechráněné pokožky slunci v průběhu užívání léčiva či po jeho topické aplikaci. Záření vyvolá excitaci fotosenzibilizujícího léčiva distribuovaného v pokožce, dojde k tvorbě volných kyslíkových radikálů, které přímým poškozením buněčné membrány případně zasažením DNA způsobují apoptózu. Rizika rozvoje fototoxického nežádoucího účinku závisí na velikosti dávky, délce užívání léčiva a na základních farmakokinetických vlastnostech léčivé látky. Míra zasažení vrstev pokožky od epidermis po stratum corneum se může lišit v závislosti na distribuci fotosenzibilizujícího léčiva v rámci jednotlivých struktur pokožky.

Fotoalergická kožní reakce se vyskytuje vzácněji, avšak se závažným poškozením pokožky. Fotoalergická reakce závisí na individuálním

imunologickém vybavení jedince. V průběhu života se může vyvinout díky pozměněné schopnosti pokožky reagovat na kombinaci fotosenzibilizujícího léčiva a slunečního záření. Klinické projevy zahrnují zčervenání, ekzém a/nebo tvorbu drobných puchýřků, které se mohou vyskytovat i na místech bez přímého dopadu slunečního záření. Tento typ reakce nastupuje 24–72 hodin po expozici léčivé látce a slunečnímu záření. Předpokládá se, že po excitaci fotosenzibilizujícího léčiva dochází k jeho vazbě na proteiny epidermálních buněk a následně dochází k rozvoji alergické reakce IV. typu (2).

Vzhledem k nárůstu počtu léčivých látek s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci byla v rámci Evropské unie v roce 2012 přijata mezinárodní doporučení, která mají za cíl zvýšit fotobezpečnostní profil nových léčiv na základě vztahu klinických studií a registrace nových léčivých látek a pomocných látek.

Faktory ovlivňující fotosenzibilizující potenciál léčiv:

1. Absorpce záření v rozsahu vlnových délek 290–700 nm.
2. Schopnost tvorby kyslíkových radikálů po expozici slunečnímu záření.
3. Distribuce léčiva a jeho výsledná koncentrace ve tkáních exponovaných slunečnímu záření.

Pro komplexnost nežádoucích účinků léčiv ve vztahu ke slunečnímu záření je třeba ještě zmínit fotogenotoxicitu a fotokancerogenitu. V současné době probíhají klinické studie, které mají za cíl predikovat fotogenotoxicitu léčivých látek. Interpretace údajů týkajících se potenciální fotogenotoxicity léčivých látek není zatím v klinické praxi použitelná (3).



Na základě epidemiologických studií byl prokázán vztah zvýšeného rizika rakoviny kůže a užívání léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem (4).

Z hlediska rozvoje fotosenzitivní polékové reakce můžeme za rizikové považovat pacienty starší 60 let. S přibývajícím věkem dochází ke změnám spojeným se stárnutím pokožky, která se ztenčuje, je křehká a ztrácí své ochranné schopnosti. Fyziologické změny stárnoucího organismu ovlivňují farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv. Vlivem těchto faktorů se zvyšuje koncentrace léčiv ve tkáních, prodlužuje se doba jejich působení a díky tomu roste riziko fotosenzitivního nežádoucího účinku. Dále u pacientů vyššího věku stoupá pravděpodobnost užívání více druhů léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem (5). Velmi zajímavý byl výsledek prevalence rozvoje fotosenzitivní reakce ve vztahu k fototypu pacienta. Nejvyšší riziko pro rozvoj fotosenzitivní reakce představovali pacienti fototypu II a fototypu III. Paradoxně nebyli nejvíce ohroženi pacienti fototypu I, u kterých bychom to předpokládali (6). Možným vysvětlením by bylo, že lidé fototypu I jsou nuceni dbát více na prevenci a ochranu před slunečním zářením v rámci běžné péče o pokožku náchylnou ke spálení (pozn. autora).

Léčivé látky s fotosenzibilizujícím potenciálem

Historicky první léčivé látky s popsáním fotosenzibilizujícím potenciálem

Sulfonamidová chemoterapeutika patří mezi první skupinu léčiv, u které byla krátce po zavedení na trh během II. světové války popisována fotosenzitivní reakce. V průběhu terapeutického a profylaktického užívání sulfonamidových chemoterapeutik se vyskytly v místech vysta-

vených slunečnímu záření kožní reakce zahrnující mírné i závažné projevy. Některé závažné projevy byly doprovázeny oční reakcí projevující se konjunktivitidou a otokem víček (7). V padesátých letech 20. století byl do terapeutické praxe zaveden chlorpromazin a po určité době užívání byla zdokumentována jeho fototoxicita. V průběhu dalších let byla zjištěna i fototoxicita jeho metabolitů a prokázána fototoxicita celé skupiny fenothiazinových derivátů (8).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé látky

Nesteroidní protizánětlivé léčivé látky (NSAID) podávané topicky jsou známy svým potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakce jak fotoalergické, tak fototoxické. Již v 80. letech, krátce po zavedení topických protizánětlivých přípravků na trh, došlo k nárůstu případů fotosenzitivních kožních reakcí, vztahujících se k celé třídě NSAID (9).

Ketoprofen je odpovědný za fotoalergické dermatitidy s progresivními, těžkými a přetrvávajícími reakcemi. Rekurentní fotosenzitivita je možná i po letech. K senzibilizaci může dojít cestou topického podání i systémové aplikace léku. Kvůli těmto nežádoucím účinkům byl v rámci Evropské unie od 1. 5. 2011 změněn způsob výdeje u všech léčivých přípravků s obsahem ketoprofenu určených k topické léčbě. Výdej těchto přípravků je možný pouze na lékařský předpis. Při výdeji v lékárně platí nutnost dispenzačního optima ohledně správného používání přípravků s obsahem ketoprofenu za účelem minimalizace rizika vzniku fotoalergické reakce (10). Nejvyšší potenciál vyvolat fotosenzitivní reakci při topickém podání mají NSAID patřící do skupiny derivátů kyseliny propionové – ketoprofen, dexketoprofen, naproxen a ibuprofen. Ketoprofen v porovnání s ibuprofenem vykazoval signifikantně vyšší vliv



na poškození buněk pokožky. Riziko fotosenzitivní reakce po topickém podání NSAID se vyskytuje častěji než po podání systémovém (11). Po systémovém užití NSAID a působení UV záření jsou kromě fotosenzitivní reakce pokožky hlášeny případy fotoonycholýzy – oddělení nehtové ploténky od nehtového lůžka (12).

Tetracyklinová antibiotika

Systémově používaná tetracyklinová antibiotika, zejména doxycyklin a minocyclin (neregistrován v České republice), jsou riziková z hlediska možnosti vyvolání fototoxické reakce. Tento nežádoucí účinek byl již v 60. letech popsán u tetracyklinu, který je zástupcem první generace (13). Tetracyklin hydrochlorid může být předepisován do topických mastí a past připravovaných magistraliter.

Fluorochinolonová chemoterapeutika

Fluorochinolonová chemoterapeutika mohou vyvolat jak fototoxickou, tak i fotoalergickou reakci pokožky. S výraznou četností (4–15 % léčených pacientů) se tento nežádoucí účinek vyskytuje u fleroxacinu, lomefloxacinu, sparfloxacinu, které nejsou v České republice registrovány. S nižší četností mohou fotosenzitivní reakce indukovat levofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin a ofloxacin. Moxifloxacin vykázal ve studiích rovněž nízké riziko vyvolání fotosenzitivní reakce (9).

Deriváty sulfonamidů

V souvislosti s chemickou strukturou odvozenou od p-aminobenzoové kyseliny mají všechna sulfonamidová analoga potenciál vyvolat fotosenzitivní reakci.

Sulfonamidové chemoterapeutikum sulfamethoxazol je účinná látka používaná v synergické kombinaci s trimethoprimem, obě látky mají potenciál vyvolat fotosenzitivní reakci.

Antidiabetika (deriváty sulfonylurey) v klinické praxi již pomalu ustupují z používání. V České republice jsou v této skupině registrovány: glipizid, gliklazid, glimepirid, glibenklamid.

U **antituberkulotika** dapsonu byly rovněž popsány případy fotosenzitivní reakce, zejména ve spojení s hypersenzitivním syndromem, který je charakterizován exantémem s puchýři, teplotou, bolestí břicha, žloutenkou a schváceností (9).

Střevní protizánětlivé proléčivo sulfasalazin má potenciál vyvolat fotosenzitivní reakci projevující se difúzní hyperpigmentací míst exponovaných slunečnímu záření (9, 17).

Diuretika obsahující sulfonamidovou skupinu – hydrochlorothiazid a indapamid jsou riziková pro svůj potenciál vyvolat fotosenzitivní reakci. Pokud se u pacienta vyskytne fototoxicita při užívání hydrochlorothiazidu a je nutné lék vysadit, lze použít kličkové diuretikum s nižším fototoxickým potenciálem, např. furosemid (14).

Antiarytmika

Velmi častá je fototoxicita vyvolaná užíváním amiodaronu, která se může projevovat jako pocit pálení a zčervenání pokožky. Při dlouhodobém užívání amiodaronu dochází ke změně pigmentace pokožky na břidlicově šedivou v místech exponovaných slunci až u 75 % pacientů. Po přerušení léčby mohou projevy fotosenzitivity přetrvávat několik dalších měsíců kvůli velmi pomalému eliminačnímu poločasu vysoce lipofilní molekuly amiodaronu a jeho metabolitů nahromaděných ve tkáních (2).



Psychofarmaka

Ačkoliv se literatura zaměřuje především na nežádoucí účinky chlorpromazinu, který již není v České republice na trhu, ostatní léčivé látky celé skupiny klasických neuroleptik mají rovněž potenciál vyvolat fotosenzitivní reakce (15).

V současné době jsou preferována při léčbě schizofrenie atypická antipsychotika, u léčiv této skupiny není popsáno mnoho případů fotosenzitivních reakcí a léčiva se z tohoto pohledu jeví jako bezpečná. U klopazinu přinesla postmarketingová farmakovigilanční hlášení několik málo případů rozvoje fotosenzitivní reakce u pacientů. Ovšem vzhledem ke složitosti nastavení léčby psychických onemocnění je důležité předcházet riziku rozvoje fotosenzitivní reakce vhodnou edukací pacienta ohledně fotoprotekce (16).

Antimykotika

Mezi antimykotika s prokázaným potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci řadíme vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol a griseofulvin. Zejména vorikonazol je spojen se závažným kožními nežádoucími účinky, z nichž fototoxicita je pouze jedním z nich. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán ke kožnímu lékaři. Spinocelulární karcinom kůže byl hlášen u pacientů užívajících vorikonazol, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce (17).

Antiepileptika

Závažné nežádoucí kožní reakce jsou hlášeny jako méně časté při užívání lamotriginu, nicméně vedou k hospitalizaci a ukončení léčby. Dle doporučení

Evropské lékové agentury z roku 2020 bude do souhrnu údajů o přípravku s obsahem lamotriginu nově vnesena informace o riziku fototoxické reakce a nutnosti ochrany před slunečním a umělým UV zářením (18).

Retinoidy

V průběhu systémové i topické léčby retinoidy je třeba zamezit vystavení pokožky intenzivnímu slunečnímu záření nebo jinému typu UV záření (17). V České republice jsou registrovány účinné látky izotretinoin a acitretin pro systémové užití. V topické léčbě se používají tretinoin a adapalen.

Antihypertenziva – ACEI, AT₁ blokátory

Jsou evidována jednotlivá hlášení fotosenzitivních reakcí týkající se kaptoprilu, chinaprilu, ramiprilu a enalaprilu. Pro celou skupinu inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) je popsán výskyt fotosenzitivních reakcí jako velmi vzácný (17).

Výskyt fotosenzitivních reakcí byl hlášen u téměř všech blokátorů receptoru pro angiotenzin II (AT₁ blokátory). Nejčastěji se hlášení týkala losartanu a valsartanu. Vzhledem k podobnosti chemické struktury sartanů je možné považovat riziko fotosenzitivních reakcí za efekt celé terapeutické třídy (18).

Cytostatika

Klasická cytostatika mají fotosensibilizující potenciál s kožními projevy různého klinického charakteru (17).

V posledních letech byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí po novějších typech léčiv cílené terapie, zejména při užívání inhibitorů proteinových kináz, jako je například imatinib, vemurafenib a dabrafenib (2).

Tab. 1. Souhrn vybraných léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem

Léková třída	Terapeutická skupina	Účinná látka	Frekvence výskytu fotosenzitivní reakce	Upozornění pacienta na riziko fotosenzitivity*
ACE inhibitory		Enalapril	Velmi vzácně	
		Chinapril	Velmi vzácně	
		Kaptopril	Velmi vzácně	
		Ramipril	Velmi vzácně	
AT ₁ blokátory		Losartan	Není známo	
		Valsartan	Není známo	
Antiarytmika		Amiodaron	Velmi časté	✓
Antibiotika/chemoterapeutika pro systémovou aplikaci	Fluorochinolony	Ciprofloxacin	Vzácně	✓
		Moxifloxacin	Není známo	✓
		Norfloxacin	Vzácně	✓
		Ofloxacin	Velmi vzácně	✓
		Pefloxacin	Méně časté	✓
	Sulfonamidy	Sulfamethoxazol/ trimethoprim	Velmi vzácně	
	Makrolidy	Azitromycin	Méně časté	
	Tetracykliny	Doxycyklin	Velmi vzácně	✓
Antidiabetika	Deriváty sulfonylurey	Glibenklamid	Velmi vzácně	
		Gliklazid	Není známo	
		Glimepirid	Není známo	
		Glipizid	Není známo	
Antiepileptika		Lamotrigin	Hlášení případů	✓



Antimykotika		Ketokonazol	Není známo	
		Itrakonazol	Není známo	
		Vorikonazol	Méně často	✓
Antivirotika		Aciklovir	Časté	
Cytostatika	Antimetabolity	Fluorouracil	Méně časté	
		Kapecitabin	Méně časté	
	Alkylační látky	Dakarbazin	Méně časté	
	Rostlinné alkaloidy	Paklitaxel	Méně časté	
	Cytotoxická antibiotika	Epirubicin	Není známo	
	Inhibitory proteinkináz	Imatinib	Časté	✓
		Vemurafenib	Velmi časté	✓
		Dabrafenib	Časté	✓
Diuretika		Furosemid	Časté	
		Indapamid	Není známo	✓
		Hydrochlorothiazid	Není známo	
Imunosupresiva		Azathioprin	Není známo	✓
		Cyklosporin	Není známo	✓
		Fingolimod	Není známo	✓
		Methotrexát	Často	
		Mykofenolát mofetil/ sodný	Není známo	✓
		Takrolimus	Méně časté	✓



Nesteroidní protizánětlivá léčiva – systémové podání		Dexibuprofen	Velmi vzácně	
		Dexketoprofen	Není známo	
		Diklofenak	Velmi vzácně	
		Ibuprofen	Není známo	
		Ketoprofen	Není známo	
		Naproxen	Méně časté	
Nesteroidní protizánětlivá léčiva – topické podání		Diklofenak	Velmi vzácně	✓
		Ibuprofen	Není známo	
		Ketoprofen	Vzácně	✓
		Naproxen	Není známo	✓
Psychofarmaka	Klasická antipsychotika	Flufenazin	Není známo	
		Flupentixol	Méně časté	
		Haloperidol	Méně časté	
		Chlorprotixen	Méně časté	
		Levomepromazin	Není známo	
		Zuclopentixol	Méně časté	
	Atypická antipsychotika	Klozapin	Není známo	
Retinoidy – systémové podání		Acitretin	Méně časté	
		Izotretinoin	Velmi vzácně	✓
Retinoidy – topické podání		Adapalen	Méně časté	✓
		Tretinoin	Méně časté	✓

**Dle informace uvedené v Souhrnu údajů o přípravku se v bodě 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití přímo doporučuje pacientům opatření v rámci prevence fotosenzitivní reakce.*



Imunosupresiva

Imunosupresivní terapie zvyšuje vnímavost k nežádoucím účinkům vyvolaným slunečním zářením v první řadě díky svému farmakologickému účinku. Pacienti léčení imunosupresivy jsou obecně vystaveni zvýšenému riziku výskytu rakoviny kůže (zejména nemelanomové rakoviny kůže). Riziko roste s intenzitou a délkou trvání léčby. Studie u **azathioprinu a cyklosporinu** prokázala, že zvýšené riziko rakoviny kůže není zapříčiněno pouze imunosupresivním působením, ale zároveň souvisí i s fototoxickým potenciálem daným chemickou strukturou. Starší imunosupresiva jako azathioprin a cyklosporin jsou spojena s vyšším rizikem rozvoje kožních malignit oproti novějším látkám, jako je takrolimus nebo mykofenolát mofetil/sodný (19).

Oční fototoxicita

V současné době stále chybí studie týkající se oční fototoxicity v souvislosti s užíváním léčiv, která mají fotosenzibilizující potenciál. S věkem klesají ochranné faktory oka vůči světelnému záření. Pokud k tomuto faktoru připočteme užívání fotosenzibilizujících léčiv, vzrůstá riziko poškození oční sítnice nebo nebezpečí rozvoje katarakty. Míra rizika poškození oka fotosenzibilizujícími léčivy závisí na schopnosti jejich vazby na tkáň očních struktur, jako jsou bílkoviny čočky, melanin a buněčná DNA, a na schopnosti překonat krevně-oční bariéru. Oko je po pokožce nejzranitelnějším orgánem z hlediska poškození zářením (20).

Vybrané přírodní látky s fotosenzibilizujícím potenciálem

Furokumarinové sloučeniny (bergapten, 8-methoxypsoralen) přítomné u rostlin čeledi *Apiaceae* (např. bolševník, celer, petržel) a *Rutaceae* (např. citrusy) mohou způsobit fototoxickou reakci jak při lokálním kon-

taktu, tak po vnitřním užití. Literatura uvádí příklad fototoxické reakce po kombinaci celerového salátu a citrusového džusu (8). Třezalka tečkovaná (čeleď *Hypericaceae*) má fotosenzibilizující potenciál způsobený obsahem účinné látky hypericinu a jeho derivátů (21).

Kamenouhelný dehet vykazuje výrazné fotosenzibilizující vlastnosti, jejichž léčebný efekt se využívá při fotochemoterapii závažných forem lupénky. Při výdeji magistraliter přípravků obsahujících kamenouhelný dehet určených především k ošetření pokožky hlavy vzrůstá riziko spálení kůže při pobytu na přímém slunci (22). V současné době je tato surovina pro magistraliter přípravu na trhu v České republice nedostupná.

Souhrn praktických rad pro lékárníky

- Při expedici léčiv s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci je nutné:
 - Upozornit pacienta na nutnost ochrany před přímým slunečním a UV zářením v soláriu.
 - Doporučit pacientovi nosit vhodné volné oblečení, dlouhý rukáv a pokrývku hlavy.
 - Doporučit používání ochranných opalovacích přípravků obsahujících UVA i UVB filtr a vysvětlit jejich správnou aplikaci. (*Literatura neuvádí stupeň ochranného slunečního faktoru SPF (sun protection factor), který by byl vhodný při užívání fotosenzibilizujících léčiv. Souhrn údajů o přípravku některých léčiv s rizikem fotosenzitivní reakce doporučuje použít opalovací přípravky s SPF 15, což je pouze střední ochranný faktor. V lékárně pacientovi dokážeme doporučit řadu kvalitních opalovacích přípravků s vysokým (SPF 50) a velmi vysokým (SPF 50+) ochranným faktorem.*)



- Připomenout pacientovi, že po každé topické aplikaci přípravku je třeba si důkladně umýt ruce.
- Místa ošetřená topickými přípravky se nesmí vystavovat slunečnímu a UV záření v soláriu v průběhu léčby a 2 týdny po ní.
- Pokud již pacient léčivo užívá, cíleně se dotazovat, zda se neobjevily nežádoucí kožní reakce.
- V případě, že pacient užívá léčivo s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci a udává kožní nežádoucí účinky, je třeba jej odeslat k lékaři pro potvrzení nebo vyvrácení podezření na fotosenzitivní reakci.
- Hlášení podezření na fotosenzitivní reakci by mělo být podáno Statnímu ústavu pro kontrolu léčiv vyplněním formuláře určeného pro tyto účely.

LITERATURA

1. Tokura Y. Drug photoallergy. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy* 2018; 1: 48–57.
2. Lugovic-Mihić, et al. Drug-induced photosensitivity-a continuing diagnostic challenge. *Acta Clin Croat* 2017; 56: 277–283.
3. EMA. ICH Guidance S10 on Photosafety evaluation of pharmaceuticals. 2015.[cit.16.3.2021] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
4. O’Gorman S, Murphy G. Photosensitizing Medications and photocarcinogenesis. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 2014; 30: 8–14.
5. Korzeniowska K, et al. Photosensitivity reactions in the elderly population: questionnaire-based survey and literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019; 15: 1111–1119.
6. Alrashidi A, Rhodes L, E et al. Systemic drug photosensitivity – Culprits, impact and investigation in 122 patients. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 2020; 36: 441–451.
7. Watkinson G, Hillis BR. Photosensitivity to sunlight from use of prophylactic sulphonamides. *British Medical Journal* 1947; 18: 609–611.

Závěr

V posledních letech je na bezpečnost léčiv ve vztahu k slunečnímu záření kladen větší důraz a v literatuře jsou podrobně popsány léčivé látky s fotosenzibilizujícím potenciálem. U jednotlivých léčivých přípravků je četnost tohoto nežádoucího účinku uvedena v SPC a EMA každoročně poskytuje informace o přehodnocení rizik na základě farmakovigilance. Edukace pacienta ohledně správné fotoprotekce při užívání léčiv s fotosenzibilizujícím potenciálem snižuje riziko rozvoje fotosenzitivní reakce.

Data týkající se oční fototoxicity nejsou dostatečná. V rámci obecné prevence ochrany zraku je doporučováno nosit sluneční brýle, u kterých výrobce deklaruje UV filtr. Zůstává tedy na zvážení pacientů, zda si preventivně budou oči chránit v případě, že užívají či si aplikují léčiva s fotosenzibilizujícím potenciálem.

8. Ljunggren B, Möller H. Phenothiazine phototoxicity: An Experimental Study on Chlorpromazine and its metabolites. *The Journal of investigative Dermatology* 1977; 68(5): 313–317.
9. Gonçalo M. Phototoxic and photoallergic reactions. *Contact Dermatitis* 2010; 1–17.
10. Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv. [cit.16.3.2021] z: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-fastum-gel-keplat-ketonol-5-krem-prontoflex-2?highlightWords=fastum+gel>
11. Bignon E, et al. Ibuprofen and ketoprofen potentiate UVA-induced cell death by a photosensitization process. *Scientific Reports* 2017; 7(1): 8885.
12. Al-Kathiri L, Al-Asmaili A. Diclofenac-induced photo-onycholysis. *Oman Med Journal* 2016; 31(1): 65–68.
13. Cullen SI, Catalano PM, Helfman RJ. Tetracycline sun sensitivity. *Arch Dermatol* 1966; 93: 77.
14. Gómez-Bernal S, et al. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4): 359–366.
15. Lamer et al. Adverse reactions to psychopharmaceuticals. *Acta Dermatovenerol* 2010; 18(1): 56–67.
16. Mishra A, Islam B, Inayathulla, Palaksha S, Umesh M. Clozapine-induced photosensitivity in schizophrenia patients. *The International Journal of Therapeutics* 2018; 1(2): 21–23.



17. Monteiro A, F, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics in Dermatology* 2016; 34(5): 571–581.

18. EMA. New product information wording – Extracts from PRAC recommendations on signals. PRAC 2020. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020_en.pdf

19. Coghill AE, et al. Immunosuppressive medications and squamous cell skin carcinoma: Nested case-control study within the skin cancer after organ transplant (SCOT) Cohort,

American Journal of Transplantation 2016; 16: 565–573.

20. Roberts J, E. Screening for ocular phototoxicity. *International Journal of Toxicology* 2002; 21: 491–500.

21. Bernd A, et al. Phototoxic effects of hypericum extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen. *Photochem Photobiol* 1999; 69(2): 218–219.

22. Chalupová Z. Použití dispergační látky při zapracování dehtu do topických hydrofobních a hydrofilních přípravků. *Praktické lékařství* 2007; 3: 123–125.



Léčba hypertenze u cévních mozkových příhod

Barbora Nussbaumerová

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

Cévní mozková příhoda (CMP) je druhou nejčastější příčinou úmrtí v celosvětovém měřítku. Současně je i třetí nejčastější příčinou invalidity. Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem CMP. Důsledná kontrola hodnot krevního tlaku vede ke snížení incidence CMP i jejich recidiv. V akutní fázi CMP není doporučováno razantní snižování hodnot krevního tlaku. V chronické léčbě snižujeme krevní tlak pod hodnoty 140/90 mmHg. Vhodnou lékovou skupinou jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo sartany v kombinaci s blokátory kalciových kanálů nebo indapamidem.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, cévní mozková příhoda, antihypertenziva.

Hypertension treatment in stroke

Stroke is the second most common cause of mortality worldwide and the third most common cause of disability. Arterial hypertension is the most prevalent risk factor for stroke. A precise management of arterial hypertension prevents the first episode of stroke as well as its recurrence. A rapid blood pressure lowering is not recommended in the acute phase of stroke. Blood pressure goals in chronic treatment are 140/90 mm Hg and lower, if tolerated. ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in combination with calcium channel blockers or indapamide are the preferred antihypertensive drugs.

Key words: arterial hypertension, stroke, antihypertensive drugs.

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

Převzato z: Med. praxi 2020; 17(5): 300–303
Článek přijat redakcí: 11. 8. 2020
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2020



Epidemiologie CMP

Cévní mozkové příhody představují závažný medicínský i sociální problém. Pojem cévní mozková příhoda (CMP, iktus) je označována situace, kdy dojde k přerušení zásobování části mozku krví. Proto není postižená část mozku následně schopna plnit svou funkci a dochází k rychlému odumírání mozkových buněk. Příčinou je většinou okluze cévy krevním trombem, v menší míře ruptura cévy a následné krvácení do mozku. Převládají CMP ischemické (asi v 85–90 %). Dalšími příčinami CMP jsou intracerebrální hemorragie (8–12 %), subarachnoidální krvácení (1–2 %) a někdy je uváděna trombóza žilních splavů (do 0,5 %).

Následkem CMP může být invalidita s poruchou hybnosti, snížená schopnost řeči, částečné oslepnutí, v nejhorším případě i smrt. V Evropě se CMP podílejí na úmrtí asi 10 % mužů a 15 % žen (1–3). Právě CMP jsou celosvětově i v České republice jednou z nejčastějších příčin úmrtí a trvalé invalidizace. Úmrtnost na CMP se v posledních 30–40 letech ve vyspělých zemích významně snížila, ale tento trend se může změnit vzhledem ke stárnutí populace. Ačkoliv příčiny tohoto poklesu nejsou zcela zřejmé, je velmi pravděpodobné, že se na nich podílí zlepšení kontroly rizikových faktorů v populaci – zlepšení lipidového profilu, pokles kouření, pokles průměrného krevního tlaku v populaci a zlepšení léčby hypertenze. Nelze opomenout zlepšení péče o pacienty v akutní fázi CMP (podání trombolytické léčby, endovaskulární léčba, hospitalizace na iktových jednotkách).

Recidivy CMP představují čtvrtinu všech CMP. Riziko recidivy se v prvním roce udává kolem 7–8 %, v dalších pěti letech až 16–19 % (4, 5). Recidivy CMP jsou spojeny s vyšší úmrtností, závažnější invaliditou a vyššími náklady na péči o nemocné. Recidivu CMP lze zhruba v polovině případů pova-

žovat za selhání sekundární prevence, což je způsobeno i nedostatečnou léčbou arteriální hypertenze (6).

Arteriální hypertenze jako rizikový faktor CMP

Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem CMP. Léčbě arteriální hypertenze musí být věnována velká pozornost v primární i sekundární prevenci CMP. Dle práce českých autorů se hypertenze vyskytovala jako nejčastější rizikový faktor u pacientů po proběhlé ischemické CMP u více než 90 % nemocných (7). Optimální hodnota krevního tlaku pro pacienty po ischemické CMP nebyla ověřena ve velkých klinických studiích (8), dlouhodobě je za ni považováno < 140/90 mmHg. Této hodnoty dosáhla ve studii českých autorů méně než polovina vyšetřených pacientů (7). V zahraničních studiích dosahuje hodnoty krevního tlaku < 140/90 mmHg po prodělané CMP po 6–12 měsících sledování mezi 40–70 % pacientů (8, 9).

Léčba hypertenze v akutní fázi CMP

Nejnovější doporučení pro léčbu hypertenze v akutní fázi CMP jsou shrnuta v dokumentu European Stroke Organisation (ESO) publikovaného na podzim roku 2019 (10). Cílové hodnoty krevního tlaku v akutní fázi CMP jsou uvedeny ve vztahu k etiologii CMP a dle předpokladu další léčby pacienta (Tab. 1).

V případě ischemické CMP a konzervativním postupem (není indikována rekanalizační léčba), snižujeme krevní tlak pouze, pokud je jeho hodnota > 220/120 mmHg. Léčba má být vedena s ohledem na komorbidity pacienta a jeho předchozí anamnézu arteriální hypertenze. V akutní fázi ischemické CMP je doporučeno užití parenterálních antihypertenziv



Tab. 1. Cílové hodnoty krevního tlaku (TK) v akutní fázi cévní mozkové příhody (CMP)

Typ CMP a plán léčby	Cílový TK
Ischemická, konzervativně	$\leq 220/120$ mmHg
Ischemická, intravenózní trombolýza	Preprocedurálně $\leq 185/110$ mmHg, postprocedurálně $\leq 180/105$ mmHg po dobu 24 hodin
Ischemická, endovaskulární léčba	$\leq 185/110$ mmHg
Hemorragická	Systolický TK < 140 mmHg, ne < 110 mmHg

(urapidil, nitráty, labetalol, enalapril, clonidin). Perorální antihypertenziva do chronické medikace zavádíme, pokud trvají zvýšené hodnoty krevního tlaku i v dalších dnech po odeznění akutní fáze CMP.

Pokud je u ischemické CMP indikována rekanalizační léčba podáním intravenózní trombolýzy, musí být hodnoty krevního tlaku před podáním trombolýzy sníženy na $\leq 185/110$ mmHg a po ukončení podání musí být udržovány v hodnotách $\leq 180/105$ mmHg po dobu 24 hodin. V případě endovaskulární léčby je nutné snížit pre-, intra- i postprocedurálně hodnotu krevního tlaku $\leq 185/110$ mmHg. Pokud má pacient velký neurologický deficit nebo okluzi některé z velkých tepen, má být endovaskulární léčba zahájena bez ohledu na hodnotu krevního tlaku.

U ischemických CMP je nutné se vyvarovat rychlého poklesu krevního tlaku, protože při hypoperfuzi mozku by mohlo dojít k selhání kolaterálního zásobení. V prvních 48 hodinách není žádoucí plná korekce hodnot krevního tlaku. Ideální je udržovat hodnoty v rozmezí 140–160/ 90–100 mmHg.

U hemorragické CMP snižujeme systolický krevní tlak < 140 mmHg, ale ne níže než < 110 mmHg. Při snížení systolického tlaku < 90 mmHg může dojít k akutnímu poškození ledvin, a proto je tak výrazné snížení krevního tlaku nežádoucí. Krevní tlak u hemorragické CMP by měl být snížen do doporučených hodnot co nejrychleji, optimálně do 2,5 hodiny od počátku příznaků. Po snížení systolického krevního tlaku < 140 mmHg je třeba tuto hodnotu dále udržovat, aby nedošlo k další expanzi hematomu, která by hrozila při vyšších hodnotách krevního tlaku. Doporučena jsou parenterální antihypertenziva s krátkým poločasem působení.

Léčba hypertenze v sekundární prevenci CMP

V současné době není dostatek důkazů pro zahájení antihypertenzní léčby u pacientů s anamnézou CMP a vysokým normálním tlakem. Aktuální nejnovější odborná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze, vydaná ve spolupráci Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi, uvádějí, že léčba arteriální hypertenze u pacientů po CMP má být vedena v závislosti na věku pacienta (11) (Tab. 2). U pacientů ve věku 18–79 let, kteří prodělali CMP, má být farmakoterapie hypertenze zahajována od hodnoty krevního tlaku ≥ 140 a/nebo 90 mmHg. U pacientů starších 80 let s anamnézou CMP je doporučeno zahájit léčbu arteriální hypertenze od hodnot ≥ 160 a/nebo 90 mmHg. Samozřejmostí je doporučení zdravých životních návyků – racionální dieta se snížením množství soli, snížení konzumace alkoholu, udržení optimální tělesné hmotnosti, pravidelná pohybová aktivita a nekouření.

Cílové hodnoty krevního tlaku v sekundární prevenci CMP

V cílových hodnotách krevního tlaku nová odborná doporučení odkazují na výsledky metaanalýz nedávno provedených studií, do nichž



byli zařazeni pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním vč. prodělané CMP, ale i pacienti ve vysokém kardiovaskulárním riziku dosud bez anamnézy kardiovaskulárních komplikací. Bylo prokázáno, že každé snížení krevního tlaku o 10 mmHg, pokud začneme na hodnotě 160 mmHg, přinese další snížení kardiovaskulární morbidity a incidence velkých kardiovaskulárních příhod, a to až k hodnotám systolického krevního tlaku < 130 mmHg. Prospěch s dalšího snižování < 120 mmHg byl též patrný, nicméně plynul zejm. z výsledků studie SPRINT, v níž nebyli zařazeni pacienti po CMP, jimž se věnujeme v tomto článku (12). Cílovou hodnotu krevního tlaku stanovují tato odborná doporučení < 140/90 mmHg u všech pacientů. U pacientů po CMP mladších 65 let má být systolický krevní tlak dále snižován k hodnotám 130 mmHg a pokud toto pacienti tolerují, i k nižším. Krevní tlak nemá klesnout < 120 mmHg pro absenci důkazů z klinických studií pro prospěšnost tohoto postupu. U pacientů po CMP ve věku 65 let a starších má být cílová hodnota krevního tlaku v rozmezí 130–139 mmHg. Diastolický krevní tlak by měl být snížen < 80 mmHg u všech hypertoniků, ale neměl by poklesnout < 70 mmHg (Tab. 3).

Volba antihypertenziv v sekundární prevenci CMP

Nová odborná doporučení uvádějí pět základních skupin antihypertenziv – inhibitory ACE, blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II – sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory (11). Všechny základní skupiny antihypertenziv jsou si rovny co do potenciálu snižování hodnoty krevního tlaku a snížení incidence velkých kardiovaskulárních příhod v porovnání s placebem. V primární prevenci CMP byl přínos betablokátorů menší než u ostatních antihypertenziv (13, 14). Důkazy o prospěšnosti léčby inhibitorem ACE perindoprilem s ev. přidáním diu-

Tab. 2. *Prahové hodnoty krevního tlaku k zahájení léčby hypertenze u pacientů v sekundární prevenci cévní mozkové příhody (11)*

Věk (roky)	Systolický krevní tlak (mmHg)	Diastolický krevní tlak (mmHg)
18–79	≥ 140	≥ 90
≥ 80	≥ 160	≥ 90

Tab. 3. *Cílové hodnoty krevního tlaku v sekundární prevenci cévní mozkové příhody (11)*

Věk (roky)	Systolický krevní tlak (mmHg)	Diastolický krevní tlak (mmHg)
18–65	130 a nižší pokud tolerováno, ne < 120	70–79
≥ 65	130–139, pokud tolerováno	70–79

retika indapamidu v sekundární prevenci CMP přinesla studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (15).

Nová odborná doporučení uvádějí vhodnost zahajování farmakoterapie hypertenze ideálně fixní dvojkombinací antihypertenziv. Jednou z výjimek, kdy zahajujeme antihypertenzi léčbu monoterapií, jsou starší fragilní nemocní. Velkou skupinu těchto pacientů tvoří i pacienti po prodělané CMP, u nichž by měla být léčba hypertenze nastavována s opatrností. Preferovanými dvojkombinacemi k zahájení léčby hypertenze jsou u pacientů bez kardiálních komplikací (např. bez přítomnosti srdečního selhání nebo ischemické choroby srdeční) kombinace inhibitoru ACE nebo sartanu s blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem, kdy chybějící antihypertenzivum je v případě potřeby přidáno do trojkombinace. Čtvrtou volbou je spironolakton nebo jiné diuretikum, alfablokátor nebo betablokátor.



Závěr

Pečlivá kontrola arteriální hypertenze je přínosná v primární i sekundární prevenci CMP. Správně vedenou prevencí aterosklerotických vaskulárních

onemocnění můžeme přispět ke snížení počtu příhod, zlepšení kvality a prodloužení života našich pacientů.

LITERATURA

1. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018: 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165.
2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019; 26(8). doi: <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>.
3. Lüscher TF. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond. *European Heart Journal* 2018; 39(7): 489–492. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy070>
4. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999; 30: 338–349.
5. Feng W, Hendry HM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology* 2010; 74(7). doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7776>.
6. 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.
7. Cífková R, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, et al. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens.* 2015; 33(10): 2107–2114. doi: 10.1097/HJH.0000000000000660. PMID: 26200884.
8. Hong SK. Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke. *J Stroke* 2017; 19(2): 152–165. doi: 10.5853/jos.2017.00164.
9. Kohok DD, Sico JJ, Bae F, et al. Post-stroke hypertension control and receipt of health care services among veterans. *JCH* 2018; 20(2): 382–387. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13194>
10. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *European Stroke Journal* 2019; 4(4): 307–317. doi: <https://doi.org/10.1177/2396987319863606>.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39(33): 3021–3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2673–2682.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.
14. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615.
15. PROGRESS Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–1041.



Neuroprotektivní účinky statinů

Ivana Štětkařová¹, Aleš Dvořák²

¹Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FNKV, Praha

²Nezávislý konzultant ve farmacii, Praha

Statiny se využívají pro léčbu primární hypercholesterolemie a dyslipidemie. Významně snižují kardiovaskulární riziko v primární i sekundární prevenci. V České republice se nejvíce používají atorvastatin a rosuvastatin, méně simvastatin a fluvastatin. Při léčbě statiny je třeba stanovit cílové hodnoty HDL cholesterolu, zvolit vhodný režim (případně s doplňkovou léčbou ezetimibem). Po jejich nasazení se také mohou vyskytovat nežádoucí účinky (nevolnost, únava, myalgie, vzácně statinová myopatie). Řadou studií je prokázáno, že statiny mají neuroprotektivní účinky na mozkovou tkáň. Mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru a snížit aktivaci mikrogliie i následné vyplavování prozánětlivých mediátorů. Za patologických podmínek navozují v mozku vazodilataci, inhibici proliferace buněk hladkého svalu ve stěně cév, zlepšují funkci endoteliálních buněk, stabilizují aterosklerotický plát. Mají antiagregační, antioxidantní a protizánětlivý účinek.

Klíčová slova: statiny, neuroprotektivní účinek, statinová myopatie, mozková tkáň.

Statins and neuroprotective effects

Statins are used to treat primary hypercholesterolemia and dyslipidemia. They significantly reduce cardiovascular risk in primary and secondary prevention. In the Czech Republic, atorvastatin and rosuvastatin are the most used drugs, otherwise simvastatin and fluvastatin are less



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, ivana.stetkarova@fnkv.cz
Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Ruská 87, 100 00 Praha 10

Převzato z: Neurol. praxi 2021; 22(1): 45–49

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2020

Článek přijat k publikaci: 5. 6. 2020



prescribed. For statin therapy, appropriate HDL cholesterol target values should be established, and special regimen with adjunctive therapy with ezetimibe in selected patients. Drug side effects may occur with statin therapy, such as nausea, fatigue, myalgia, rarely statin myopathy. A number of studies have shown that statins have neuroprotective effects on the brain tissue. They can cross the blood-brain barrier and reduce microglia activation followed by subsequent leaching of proinflammatory mediators. Under pathological conditions, statins induce vasodilation in the brain, inhibit the proliferation of smooth muscle cells in the vessel wall, improve endothelial cell function, and stabilize the atherosclerotic plaque. They have antiplatelet, antioxidant and anti-inflammatory effect.

Key words: statins, neuroprotective effect, statin myopathy, brain tissue.

Úvod

Statiny jsou jednou z nejpoužívanějších skupin léčiv, které se využívají pro léčbu primární hypercholesterolemie a dyslipidemie. Jejich dlouhodobé užívání vede prokazatelně ke snížení kardiovaskulárního rizika v primární i sekundární prevenci. Významně snižují hladinu cholesterolu; mají pozitivní vliv na snížení mortality a morbiditu kardiovaskulárních chorob (Gupta et al., 2018).

Statiny patří do širší skupiny hypolipidemik, kam zařazujeme také fibráty (fenofibrát a ciprofibrát) a ezetimib. Existují též fixní kombinace statinu s fibrátem (fenofibrát a simvastatin), statinu s ezetimibem a statinu s dalšími látkami (antihypertenziva aj.).

V poslední době se objevuje velké množství studií, které zkoumají možný neuroprotektivní účinek statinů na mozkovou tkáň. Přestupují přes hematoencefalickou bariéru, pozitivně ovlivňují mikroglie a snižují vyplavování prozánětlivých mediátorů, působí také antioxidantně. V článku uvádíme stručnou historii objevu statinů, jejich mechanismus účinku, metabolismus, lékové interakce a hlavní nežádoucí účinky. Stručně uvádíme specifika léčby u seniorů. V dalším textu dále pojednáváme o neuroprotektivních účincích statinů u jednotlivých neurologických onemocnění.

Historie

Objev statinů nebyl náhodnou událostí, ale výsledkem cíleného výzkumu přírodních látek, které by zásadním způsobem inhibovaly biosyntézu cholesterolu (Tobert et al., 2003). První statin mevastatin byl izolován v 70. letech jako působek plísně *Penicillium citrinum*. Nikdy však nedosáhl klinického využití. Přírodního původu jsou ještě lovastatin a pravastatin, ostatní statiny jsou vyráběny synteticky nebo polosynteticky.

V České republice se nejvíce v současné době používají v praxi atorvastatin a rosuvastatin, méně simvastatin a fluvastatin. V některých částech světa se může vyskytovat lovastatin, což je první statin schválený ke klinickému užití na sklonku 80. let. Způsobuje však zvýšení kreatin-fosfokinázy a zažívací potíže. V zahraničí se dále používají pravastatin a pitavastatin.

Mechanismus účinku

Statiny inhibují intracelulární 3 β -hydroxy-3 β -methylglutaryl-koenzym A reduktázu (HMGCR), klíčový enzym při syntéze mevalonátu, který je zásadním stavebním kamenem pro cholesterol a další důležité substance. Ke snížení hladiny cholesterolu dochází zvláště v hepatocytech, zvýší se



transkripce LDL receptorového genu a následně exprese těchto receptorů na buněčných membránách.

Statiny působí také na syntézu a vychytávání VLDL částic, a tím snižují hladinu triacylglycerolů (triglyceridů). Léčba statiny snižuje hladinu celkového cholesterolu o 20–40 %, LDL cholesterolu (LDL-C) o 30–50 % ve středně intenzivním režimu a o více než 50 % ve vysoce intenzivním režimu; triglyceridy obvykle o 10–20 % (Vráblík, 2016). Zároveň nastává vzestup HDL cholesterolu (HDL-C) o 1–10 %. Dochází též ke změnám apolipoproteinů. Ukazatel hladiny aterogenních lipoproteinových částic apo B klesá, zatímco ukazatel pro antiaterogenní lipoproteiny apo A-I je na vzestupu (Mach et al., 2018).

Atorvastatin, rosuvastatin a pitavastatin patří mezi statiny s mohutnějším účinkem a delším biologickým poločasem. Razantněji snižují hladiny triglyceridů. Rosuvastatin v dávce 5 mg sníží LDL-C stejně jako maximální dávka simvastatinu. Účinek na zvýšení hladiny HDL-C je u simvastatinu ve srovnání s rosuvastatinem poloviční. Při mírné dyslipidemii, kdy je třeba snížit hladinu LDL-C o třetinu, je simvastatin stran účinnosti rovnocenný (Law et al., 2003). Úvodní a ekvivalentní dávky statinů v mg v korelaci se snížením hladiny LDL-C jsou uvedeny přehledně v tabulce 1 (Law et al., 2003; Jones et al., 2003). Nízká odezva na léčbu statiny v klinických studiích bývá do jisté míry způsobena špatnou spoluprací pacienta při léčbě. Roli mohou hrát i genetické předpoklady. V případě nesnášenlivosti vyšší dávky statinu lze kombinovat statin s dalším hypolipidemikem (např. ezetimibem) (Wilson et al., 2019).

Analýza výsledků studie JUPITER (n = 17 802) ukázala, že preventivně podávaný rosuvastatin v dávce 20 mg denně osobám se zvýšenou hladinou hs-CRP a normální hladinou cholesterolu snižuje jeho hladinu téměř

o polovinu (o 48 %). Statisticky signifikantně snižuje proti placebo riziko vzniku cévní mozkové příhody (Mora, 2012). Přínos preventivní léčby se projevil zejména u vysoce rizikových osob (starší než 70 let, kuřáci, hypertonici, osoby s vysokým Framinghamským rizikovým skóre a lidé s vysokou hladinou hs-CRP) (Ridker et al., 2008).

Rozsáhlá meta-analýza 26 studií s více než 170 000 účastníků zjistila, že léčba statiny při každém snížení LDL-C o 1 mmol/l redukuje riziko závažných koronárních příhod o 23 %, úmrtí z kardiovaskulární příčiny o 20 %, iktů o 17 % a celkové mortality o 10 % během následujících pěti let (CTT, 2012).

Metabolismus a lékové interakce

Kromě pitavastatinu, pravastatinu a rosuvastatinu podléhají statiny metabolismu v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450. Léčiva metabolizovaná izoenzymem 3A4 mohou potenciálně vytvářet významné interakce se statiny, což platí hlavně pro simvastatin, a zvyšovat tak riziko myopatie a rhabdomyolýzy (makrolidová antibiotika, antidepresiva SSRI, azolová antimykotika, cyklosporin, amiodaron, antagonisté Ca^{2+} , grapefruitová šťáva, aj.). Při léčbě vysoce účinnými statiny nebo při podávání vysokých dávek statinů může dojít k mírnému zvýšení hladiny alanin-aminotransferázy u 0,5–2 % pacientů. Nebylo však prokázáno, že statiny zhoršují nebo vyvolávají jaterní onemocnění (Newman et al., 2019).

Nežádoucí účinky léčby

Zkušenosti z praxe ukazují, že po nasazení statinů se mohou přechodně objevit bolesti hlavy, nauzea a výraznější únava.

Vzácnějším, ale velmi závažným nežádoucím účinkem, je statinová myopatie (Newman et al., 2019), případně svalové symptomy spojené se statiny

Tab. 1. Úvodní a ekvivalentní dávky statinů v mg v korelaci se snížením hladiny LDL-C (podle Law et al., 2003; Jones et al., 2003)

Úvodní dávka statinů (mg)						
Úvodní dávka (mg)	10–20	20	10–20	40	10, 5 při hypotyreóze, věk > 65 let, asijská populace	20
V případě vyšších cílových hodnot LDL-C	40 při > 45 %	40 při > 25 %	20 při > 20 %	–	20 při LDL-C > 4,87 mmol/l	40 při > 45 %
Optimální doba užití	kdykoli	večer	s večerním jídlem	kdykoli	kdykoli	večer
Ekvivalentní dávka statinů (mg)						
Snížení hladiny LDL-C (%)	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
10–20	–	20	10	10	–	5
20–30	–	40	20	20	–	10
30–40	10	80	40	40	5	20
40–45	20	–	80	80	5–10	40
46–50	40	–	–	–	10–20	80*
50–55	80	–	–	–	20	–
56–60	–	–	–	–	40	–

*Dávka 80 mg se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy

(SAMS). Klinické příznaky statinové myopatie jsou rozsáhlé. Zahrnují asymptomatické průběhy, kde je přítomné pouhé zvýšení kreatinkinázy v séru, přes výraznou symptomatologii spojenou se svalovou slabostí či rozpadem svalových vláken (rhabdomyolýzou) s 10% mortalitou. Rhabdomyolýza je naštěstí velmi vzácná (1–3 případy/100 000 pacient/roků). Je zvýšená hladina kreatinkinázy, dochází k nekróze svalové tkáně, vzniká myoglobinurie a to vše vede až k selhání ledvin. Randomizované kontrolované a kohortové studie

udávají 1–5% incidenci statinové myopatie, ale skutečný výskyt je v klinické praxi odhadován na 10–15 % (Bednařík et al., 2017). Statinová myopatie se vyskytne obvykle do jednoho roku od nasazení léčby a je částečně či plně reverzibilní po vysazení statinů (Cham et al., 2010). Výjimkou je nově popsána statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie asociovaná s autoprotilátkami proti HMGCR, objevující se obvykle roky po zavedení léčby statiny a vyžadující imunomodulační léčbu (Bednařík et al., 2017).



Při výskytu svalových bolestí je zapotřebí léčbu přerušit. Doporučuje se poté vyzkoušet nejméně dva další statiny, než je konstatována statinová intolerance. Například u atorvastatinu a rosuvastatinu není léčba spojena s vyšším výskytem myalgií/myopatií či jiných nežádoucích účinků (Włodarczyk et al., 2008). K rizikovým faktorům rozvoje myopatie patří také vyšší věk, akutní infekce, diabetes mellitus, nedostatek vitamínu D, hypotyreóza, revmatoidní artritida, vysoká konzumace alkoholu, vysoká fyzická zátěž a další (Collins et al., 2016).

Známé je též zvýšené riziko dysglykemie s případným rozvojem diabetes mellitus typu 2 (1 případ na 255 pacientů léčených čtyři roky statinem). Riziko je vyšší při léčbě statiny ve vyšších dávkách, starších osob, obézních pacientů a při zvýšené inzulinové rezistenci (Collins et al., 2016). Absolutní snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u vysoce rizikových pacientů nicméně jednoznačně převažuje nad rizikem nového výskytu diabetes mellitus.

V metaanalýze CTT (2012) bylo zjištěno relativní zvýšení rizika hemoragického iktu o 21 % při snížení LDL-C o 1 mmol/l. Další studie však zvýšené riziko neprokázaly a je třeba zmínit, že přínos statinů v léčbě ischemického iktu toto riziko významně převažuje.

Léčba ve stáří

U osob starších 80 let nejsou randomizované kontrolované studie se statiny. Randomizované a observační studie u 75letých a starších pacientů podporují myšlenku sekundární prevence aterosklerotické kardiovaskulární choroby (ASCVD) statiny, avšak doklady o přínosu primární prevence u starších osob nejsou jednoznačné. Nicméně primární prevence je možná, nebyly zjištěny výrazné nežádoucí účinky, které by nastaly při léčbě

statiny (Newman et al., 2019). Je třeba přihlídnout ke komorbiditám, další souběžné léčbě a výrazně vyšší „vulnerabilitě“ těchto pacientů (CTT, 2019).

Neuroprotektivní účinky

Statiny mohou zejména za patologických podmínek modulovat řadu procesů v lidském těle i v samotném mozku. Navozují vazodilataci, inhibici proliferace buněk hladkého svalu ve stěně cév, zlepšují funkce endoteliálních buněk, stabilizaci aterosklerotického plátu, aj. Důležitý je také jejich antiagregační, antioxidantní a protizánětlivý účinek (Liao et al., 2005). Mikroglie, buňky v nervové tkáni, komunikují s neurony i astrocyty, účastní se imunitních procesů. Jsou součástí vrozeného primárního imunitního systému. K jejich aktivaci dochází při traumatu, infekci, neurodegeneraci, zánětu. Detekují poškození nervové tkáně, chovají se též jako fagocyty. Způsobují sekreci prozánětlivých mediátorů. Fungují tedy jako „technický správce“ v centrálním nervovém systému. Nekontrolovaný zánět nervových buněk se významně podílí na řadě neurologických onemocnění, v nichž statiny hrají důležitou neuroprotektivní roli. Jde zejména o neurodegenerativní nemoci (Bagheri et al., 2019) – Parkinsonova nemoc, Alzheimerova demence (Lokhandwala et al., 2020), Huntingtonova choroba (Schulz et al., 2019), spinocerebelární ataxie, spinální svalová atrofie, amyotrofická laterální skleróza, stavy po poranění mozku, roztroušená skleróza (Ciurleo et al., 2014) nebo cévní mozková příhoda.

Statiny mohou přestupovat hematoencefalickou bariéru a snížit aktivaci mikroglie i následné vyplavování prozánětlivých mediátorů, což bylo zjištěno v experimentálních studiích. Příznivý vliv statinů na zmírnění rozvoje řady neurologických onemocnění byl prokázán v metaanalýzách a retrospektivních studiích (Bagheri et al., 2019).



Cévní mozková příhoda

Preklinické i klinické studie naznačují možné neuroprotektivní účinky po ischemické cévní mozkové příhodě. Užívání statinu před iktem a v průběhu hospitalizace se ukázalo jako prognosticky příznivá okolnost, zatímco vysazení léčby prognózu významně zhoršilo. Kromě toho bylo meta-analýzou zjištěno, že nižší incidence iktů je v pozitivní korelaci se snížením hladiny celkového cholesterolu. Statiny podporují neurogenezi u dospělých osob na více úrovních. Jednotlivé statiny však mají různé vyjádřené neuroprotektivní účinky, které se mohou v konečném důsledku výrazně lišit (McFarland et al., 2018).

Statiny mohou být také neuroprotektivní při spontánním intracerebrálním krvácení díky sekundárním pochodům v okolním mozkovém parenchymu (Chen et al., 2019). Účinek se zaměřuje na klíčové buněčné signální cesty, které kontrolují proliferaci, přilnavost, migraci, produkci cytokinů a tvorbu reaktivních kyslíkových radikálů. Preklinické studie prokázaly neuroprotektivní a regenerační účinky statinů, včetně zlepšení neurologických funkcí, snížení mozkového edému, zvýšené angiogeneze a neurogeneze, zrychleného vstřebání hematomu a snížené zánětlivé buněčné infiltrace (Karki et al., 2009, Yang et al., 2011). V retrospektivních klinických studiích byl zjištěn menší výskyt edému kolem intracerebrálního hematomu, nižší úmrtnost a lepší funkční výsledky u pacientů, kteří užívali statiny před krvácivou cévní mozkovou příhodou (Lei et al., 2014; Tapia-Perez et al., 2013). V několika dalších klinických studiích byla také pozorována nižší úmrtnost a lepší funkční schopnost u pacientů, kteří po příhodě pokračovali v léčbě statiny nebo ji po příhodě zahájili (Chen et al., 2015; Tapia-Perez et al., 2015). Analýza podskupiny pacientů z randomizované studie SPARCL (Amarenco et al., 2006) vyvolala oba-

vy z potenciálně zvýšeného rizika opakujícího se krvácení u pacientů s předchozí krvácivou cévní mozkovou příhodou, kterým byly podávány statiny (Goldstein et al., 2008).

Nicméně většina studií se statiny neprokázala spojitost mezi užíváním statinu a zvýšeným rizikem krvácení. Problémem je také variabilní dávkování statinů, užívání statinů před příhodou a úzký selektivní výběr pacientů (Vergouwen et al., 2008).

Roztroušená skleróza

Imunomodulační působení statinů u roztroušené sklerózy se projevuje snížením buněčné migrace a regulací na úrovni hematoencefalické bariéry, udržováním a diferenciací regulačních (supresorových) T-lymfocytů (Ntolkeras et al., 2019), posunem fenotypu T-lymfocytů Th1 k Th2 (Th značí pomocný T lymfocyt), inhibicí Th17, supresí prezentace antigenu prostřednictvím třídy MCH II či zmenšením ztráty oligodendrocytů. Protizánětlivý účinek statinů snižuje rozvoj mozkové atrofie u roztroušené sklerózy, čímž oddaluje celkovou disabilitu (Chataway et al., 2014). V retrospektivní studii (Lanzillo et al., 2019) bylo zjištěno, že podávání atorvastatinu u pacientů léčených interferonem beta pro relabující remitující roztroušenou sklerózu snížilo riziko progresu podle klinické škály disability EDSS, a to na rozdíl od pacientů, kteří byli léčeni pouze interferonem beta a placebem. Nebyl prokázán vliv atorvastatinu na četnost relapsů.

Alzheimerova choroba

Neuroprotektivní účinky statinů byly pozorovány též u Alzheimerovy choroby. V experimentálních podmínkách se po užití statinů prokázalo snížení tvorby beta-amyloidních plak (Alam et al., 2018). Je to způsobeno



narušením enzymatické funkce sekretázy, čímž dojde k potlačení zánětlivých procesů. Sekretázy α , β a γ jsou proteázy štěpící transmembránové proteiny, jejich substrátem je kromě dalších také amyloidový prekurzorový protein (APP). Všechny tři jsou schopné štěpit APP, přičemž sekretáza β a γ tvoří β amyloid, který příčinně souvisí s Alzheimerovou chorobou. Sekretáza α , jejíž „upregulaci“ statiny navozují, vytváří z APP proteinový produkt o délce 26 aminokyselin, který zřejmě s Alzheimerovou chorobou nesouvisí. Sekretázu β statiny potlačují.

V epidemiologických studiích se při užívání statinů prokázalo snížení výskytu Alzheimerovy choroby a vzniku kognitivní dysfunkce po různých operacích (Alam et al., 2018). Vzájemné příčinné vztahy s Alzheimerovou chorobou se však liší při použití jednotlivých statinů. Vliv má také pohlaví a etnikum. Observační i randomizované studie zatím přinesly protichůdné výsledky. Chybějí kvalitní údaje o celkovém výskytu Alzheimerovy demence při užívání statinů.

Parkinsonova nemoc

Neuroprotektivní působení se objevuje i u Parkinsonovy nemoci (Fracassi et al., 2019). V rozsáhlé metaanalýze 17 studií bylo zjištěno, že dlouhodobé užívání statinů (zejména atorvastatinu) bylo spojeno s nižším výskytem Parkinsonovy nemoci u sledovaných pacientů (Yan et al., 2019). Statiny mohou snížit poškození dopaminergních neuronů inhibicí tvorby mevalonátu. Mohou též snížit další enzymatické dysfunkce, které se podílejí na rozvoji neurodegenerativních onemocnění.

Huntingtonova nemoc

Ve studii u jedinců s ještě asymptomatickou Huntingtonovou chorobou bylo užívání statinu pro hyperlipidemii nebo kardiovaskulární riziko spojeno s relativně pozdějším nástupem onemocnění (Schultz et al., 2019). Tyto poznatky rovněž naznačují, že statiny mohou v raném stadiu nemoci působit neuroprotektivně. Mechanismus účinku pravděpodobně souvisí s antioxidačními vlastnostmi statinů, neboť oxidativní stres hraje významnou roli v patogenezi Huntingtonovy choroby.

Epilepsie

Mechanismus antiepileptického působení statinů může mít souvislost s potlačením neuroinflamatorních procesů. Statiny snižují hladinu prozánětlivých cytokinů a též zasahují do syntézy oxidu dusnatého, který má prokonvulzivní účinek (Quintana-Pájaro et al., 2018).

Závěr

V článku jsme chtěli ukázat na zajímavé účinky dlouhodobé léčby statinů, které se v poslední době v literatuře objevují. Jde o neuroprotektivní a neuromodulační působení statinů u pacientů s některými neurologickými onemocněními, zejména neurodegenerativními nebo chronickými zánětlivými chorobami. Pacienti, kteří užívali statiny v hypolipidemické indikaci nebo pro vysoké kardiovaskulární riziko, měli oddálený nástup, případně příznivější průběh dalších komorbidních onemocnění.

*Práce byla podpořena výzkumným projektem
UK Progres Q35, UNCE/MED/002.*



LITERATURA

1. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* 2018; 37: 547–556.
2. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillsen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; 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.
3. Bagheri H, Ghasemi F, Barreto GE, Sathyapalan T, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The effects of statins on microglial cells to protect against neurodegenerative disorders: A mechanistic review. *Biofactors* 2019 Dec 17. doi: 10.1002/biof.1597.
4. Bednařík J, Vlčková E, Horák T. Statinová myopatie. *Neurol. praxi* 2017; 18(1): 15–19.
5. Ciurleo R, Bramanti P, Marino S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res* 2014; 87: 133–143.
6. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Low M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–2561.
7. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S, Segatto M. Statins and the Brain: More than Lipid Lowering Agents? *Curr Neuroparmacol* 2019; 17(1): 59–83.
8. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A III, Hennerici M, Sillsen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364–2370.
9. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, Poulter N, Sever P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392(10153): 1127–1137.
10. Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 541–553.
11. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, Anderson V, Bangham CHRM, Clegg S, Nielsen C, Fox NC, Wilkie D, Nicholas JM, Calder VL, Greenwood J, Frost C, Nicholas R. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383(9936): 2213–2221.
12. Chen CJ, Ding D, Ironside N, Buell TJ, Elder LJ, Warren A, Adams AP, Ratcliffe SJ, James RF, Naval NS, Worrall BB, Johnston KC, Southerland AM. Statins for neuroprotection in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2019; 93(24): 1056–1066.
13. Chen PS, Cheng CL, Chang YC, Kao Yang YH, Yeh PS, Li YH. Early statin therapy in patients with acute intracerebral hemorrhage without prior statin use. *Eur J Neurol* 2015; 22: 773–780.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
15. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407–415.
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152–160.
17. Karki K, Knight RA, Han Y, et al. Simvastatin and atorvastatin improve neuro-logical outcome after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3384–3389.
18. Lanzillo R, Moccia M, Russo CV, Carotenuto A, Nozzolillo A, Petruzzio M, Palladino R, Chataway J, Brescia Morra V. Therapeutic lag in reducing disability progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: 8-year follow-up of two randomized add-on trials with atorvastatin. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 193–196.
19. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404): 1423.
20. Lei C, Wu B, Liu M, Chen Y. Association between statin use and intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 192–198.
21. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89–118.
22. Lokhandwala A, Hanna K, Gries L, Zeeshan M, Ditillo M, Tang A, Hamidi M, Joseph B. Preinjury Statins Are Associated With Improved Survival in Patients With Traumatic Brain Injury. *J Surg Res* 2020; 245: 367–372.
23. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, März W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgözoğlu L, Vladutiu GD, Gencert B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39(27): 2526–2539.



24. McFarland AJ, Davey AK, McDermott CM, Grant GD, Lewohl J, Anoopkumar-Dukie S. Differences in statin associated neuroprotection corresponds with either decreased production of IL-1 β or TNF- α in an in vitro model of neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 344: 56–73.
25. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1521–1528.
26. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tanock LR, Miller M, Raghuveer G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(2): e38–e81.
27. Ntolkeras G, Barba C, Mavropoulos A, Vasileiadis GK, Dardiotis E, Sakkas LI, Hadjigeorgiou G, Bogdanos DP. On the immunoregulatory role of statins in multiple sclerosis: the effects on Th17 cells. *Immunol Res* 2019; 67(4–5): 310–324.
28. Quintana-Pájaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, Joaquim AF, Agrawal A, Narvaez-Rojas AR, Moscote-Salazar LR. The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review. *J Neurosci Rural Pract* 2018; 9(4): 478–486.
29. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–207.
30. Schultz JL, Nopoulos PC, Killoran A, Kamholz JA. Statin use and delayed onset of Huntington's disease. *Mov Disord* 2019; 34(2): 281–285.
31. Tapia-Perez JH, Rupa R, Zilke R, Gehring S, Voellger B, Schneider T. Continued statin therapy could improve the outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2013; 36: 279–287.
32. Tapia Perez JH, Yildiz OC, Schneider T, Nimsky C. Meta-analysis of statin use for the acute therapy of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2521–2526.
33. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(7): 517–526.
34. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39: 497–502.
35. Vráblík M. Farmakoterapie dyslipidemie 2. vydání, Maxdorf Praha 2016.
36. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1144–e1161.
37. Włodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of benefits and risks of rosuvastatin versus atorvastatin from a meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2008; 102(12): 1654–1662.
38. Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, Shen M, Lai X. Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(12): e14852.
39. Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Jianfeng Z, Ding C, Chopp M, Seyfried D. Vascular recovery promoted by atorvastatin and simvastatin after experimental intracerebral hemorrhage: magnetic resonance imaging and histological study. *J Neurosurg* 2011; 114: 1135–1142.



K článku „Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19“

Vladimír Bíba

Advokátní kancelář JUDr. PharmDr. Vladimír Bíba, Praha

V minulém čísle Praktického lékárenství vyšel vysoce aktuální, podnětný a odborně fundovaný článek „Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19“ (Prakt. lékáren. 2021; 17(1): 7–13). Autoři zde uvádějí, že možným rizikem pro úspěšné zavedení vakcín v prevenci nemoci covid-19 se stává „nedůvěra části laické, ale bohužel i odborné veřejnosti“. Tato nedůvěra však může být i reakcí na skutečnost, že vakcíny k prevenci covidu-19 jsou často prezentovány jako řádně registrované, jejichž krátká doba klinického hodnocení (méně než rok) pokryla veškeré klinické zkoušky, které jinak řádná registrace vyžaduje. Lidé přitom z různých, někdy i obskurních zdrojů vědí, že tomu tak není, a proto pak nedůvěřují ani dalším odborným informacím o očkování.

Z tohoto důvodu se jeví vhodné doplnit článek o skutečnosti týkající se registrace vakcín k prevenci covidu-19.

Je nutné uvést, že dosud všechny vakcíny k prevenci covidu-19 schválené na úrovni EU byly registrovány Evropskou lékovou agenturou (EMA) **podmínečnou registrací** (conditional marketing authorisation) **na základě neúplných údajů**. Tento druh registrace je sice v souladu s právními předpisy EU (1), avšak chybí u ní řada významných údajů vyžadovaných u registrace „standardní“, tj. „nepodmíněné“. Podmínečnou registraci lze udělit, pokud existují neuspokojené potřeby pacientů u závažných nebo život ohrožujících onemocnění, a to v případě, že výhody spojené s okamžitou dostupností takového léčivého přípravku na trhu vyváží rizika spojená s absencí úplných klinických údajů. Chybějící klinické údaje nejsou pouhou formalitou, ale jsou velmi významné nejen z hlediska bezpečnosti, ale i účinnosti. **U všech vakcín k prevenci covidu-19 schválených**

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: JUDr. PharmDr. Vladimír Bíba, vladimir.biba@gmail.com
Advokátní kancelář JUDr. PharmDr. Vladimír Bíba
Duškova 164/45, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e2): e28–e31



Tab. 1. Přehled vakcín proti nemoci covid-19 registrovaných EMA (stav k 3. květnu 2021)

Vakcína	Registrace	Reg. procedura
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	Podmínečná na základě neúplných údajů.	EMA/H/C/005735
COVID-19 Vaccine Janssen	Podmínečná na základě neúplných údajů.	EMA/H/C/005737
COVID-19 Vaccine Moderna	Podmínečná na základě neúplných údajů.	EMA/H/C/005791
Vaxzevria (dříve COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	Podmínečná na základě neúplných údajů.	EMA/H/C/005675

na úrovni EMA chybí například data o dlouhodobé bezpečnosti, o použití u pacientů s komorbiditami (např. s kardiovaskulárními onemocněními, diabetem, autoimunními a zánětlivými onemocněními atd.). Tyto skutečnosti jsou zřejmé z veřejně dostupných dokumentů publikovaných EMA (2).

Z těchto údajů dále vyplývá i to, že zde existují potenciální závažná rizika těchto genových vakcín, včetně tromboembolických komplikací a posílení nemoci vyvolané vakcínou (vaccine-associated enhanced disease – VAED) a respirační onemocnění vyvolané v souvislosti s podáním vakcíny (vaccine associated enhanced respiratory disease – VAERD).

Konkrétní absentující údaje, stejně jako potenciální závažná rizika, jsou u jednotlivých vakcín uvedeny v Plánu řízení rizik (Risk Management Plan – RMP).

Přehled vakcín k prevenci covidu-19 registrovaných EMA ke dni 3. květnu 2021 uvádí tabulka 1 a dosud chybějící údaje klinického hodnocení uvádí následující tabulka 2.

Podstatná je i otázka právního postavení genových vakcín (DNA i mRNA) z hlediska zařazení mezi genovou terapii. Směrnice 2001/83/ES (3) uvádí následující definici: „*Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti: a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává; b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence. Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním*“ (8). Z toho vyplývá, že ačkoliv DNA i mRNA vakcíny naplňují znaky genové terapie (jejich účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahují, nebo na produkt genetické exprese této sekvence), do kategorie léčivých přípravků pro genovou terapii nespádají pouze proto, že jsou určeny k prevenci infekčních nemocí. Proto se na ně nevztahují ani speciální požadavky a výsledky hodnocení v jiných případech nutné pro schválení genové terapie. Přitom zcela obdobné vakcíny, určené k onkologickým aplikacím, by mezi přípravky pro genovou terapii spadaly, a tyto požadavky by se proto na ně vztahovaly. Je tedy zřejmé, že genové vakcíny nebyly podrobeny ani speciálním požadavkům a hodnocením, nutným pro schválení jiné genové terapie.

Závěr

Pro kvalifikované rozhodování o přínosech a potenciálních rizicích preventivní vakcinace k prevenci covidu-19 je třeba vzít v úvahu veškeré dostupné informace.

**Tab. 2.** Podmínečná na základě neúplných údajů – příklady údajů, které chybí (dle Risk Management Plan u jednotlivých vakcín dle dokumentace EMA)

Vakcína/zdroj údajů	Chybějící údaje
Comirnaty (BioNTech/Pfizer) (4)	Údaje o dlouhodobé bezpečnosti.
	Použití v těhotenství a při kojení. Použití u imunokomprimovaných pacientů.
	Použití u pacientů s komorbiditami (např. s chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem, chronickými neurologickými onemocněními, kardiovaskulárními onemocněními).
	Použití u pacientů s autoimunními a zánětlivými onemocněními. Interakce s jinými vakcínami.
COVID-19 Vaccine Janssen (5)	Údaje o dlouhodobé bezpečnosti.
	Použití v těhotenství a při kojení. Použití u imunokomprimovaných pacientů.
	Použití u pacientů s komorbiditami (např. s chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem, chronickými neurologickými onemocněními, kardiovaskulárními onemocněními).
	Použití u pacientů s autoimunními a zánětlivými onemocněními. Interakce s jinými vakcínami.
COVID-19 Vaccine Moderna (6)	Údaje o dlouhodobé bezpečnosti.
	Použití v těhotenství a při kojení. Použití u imunokomprimovaných pacientů. Použití u pacientů s autoimunními a zánětlivými onemocněními.
	Použití u pacientů s komorbiditami (např. s chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem, chronickými neurologickými onemocněními, kardiovaskulárními onemocněními).
	Interakce s jinými vakcínami.
Vaxzevria (dříve COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (7)	Údaje o dlouhodobé bezpečnosti.
	Použití v těhotenství a při kojení. Použití u imunokomprimovaných pacientů.
	Použití u pacientů s komorbiditami (např. s chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem, chronickými neurologickými onemocněními, kardiovaskulárními onemocněními).
	Použití u pacientů s autoimunními a zánětlivými onemocněními. Interakce s jinými vakcínami.



Autor je bývalým pracovníkem oddělení lékových databází SÚKL, v letech 1994–1997 byl členem WHO Working Group for ATC/DDD Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology a v letech

1997–2002 byl zástupcem ČR v pracovní skupině Central and Eastern Europe Medicines v rámci EU. V současné době se dlouhodobě specializuje na farmaceutické právo.

LITERATURA

1. Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, a nařízení Komise (ES) č. 507/2006 ze dne 29. března 2006 o podmíněčné registraci pro humánní léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004
2. COVID-19 vaccines: authorised, Human regulatory, European Medicine Agency <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised> (citováno 3. 5. 2021)
3. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001, o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.
4. COVID-19 mRNA vaccine, Risk management plan (RMP), European Medicine Agency – [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-manage-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-manage-ment-plan_en.pdf)

[ment-plan_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-manage-ment-plan_en.pdf) (citováno 3. 5. 2021)

5. COVID-19 Vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]), Risk management plan (RMP) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 3. 5. 2021)

6. COVID-19 mRNA vaccine, Risk management plan (RMP), European Medicine Agency – https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 3. 5. 2021)

7. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) Risk management plan (RMP), European Medicine Agency - https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 3. 5. 2021)

8. Směrnice 2001/83/ES (3), část IV, Příloha I bod 2.2.



Stanovení bakterií rodu *Ralstonia* v čištěné vodě (Aqua purificata)

Dana Baudišová¹, Ivana Kohoutová², František Kožíšek¹

¹Státní zdravotní ústav, Praha

²Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Předložený příspěvek demonstruje výskyt bakterií rodu *Ralstonia* v různých výrobních čištěné vody (Aqua purificata) i v případech, kdy celkové počty aerobních mikroorganismů splňují požadavky Českého lékopisu a zároveň ukazuje na možné rozdíly ve způsobech detekce aerobních organotrofních mikroorganismů (různá média, různý typ inokulace apod.). Výskyt bakterií rodu *Ralstonia* je v čištěné vodě běžný, a přestože tento typ vody nemusí být sterilní, při využití v řadě případů (věk cílové skupiny pacientů, rizikové diagnózy, podání na porušenou kůži či na sliznici) by neměl obsahovat potenciálně patogenní mikroorganismy.

Klíčová slova: Aqua purificata, *Ralstonia*, metody detekce, potenciální patogeny.

Determination of bacteria of the genus *Ralstonia* in purified water (Aqua purificata)

The study focuses on the occurrence of bacteria of the genus *Ralstonia* in various apparatuses producing of purified water (Aqua purificata) even in cases where the total numbers of aerobic microorganisms meet the requirements of the Czech Pharmacopoeia and also shows possible

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: RNDr. Dana Baudišová, Ph.D., dana.baudisova@szu.cz
Státní zdravotní ústav, Praha
Šrobárova 48/49, 100 10 Praha 10

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e2): e32–e37
Článek přijat redakcí: 22. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2021



differences in detection methods of aerobic organotrophic microorganisms (media, inoculation). The presence of *Ralstonia* is common in purified water, and although this type of water may not be sterile, it should not contain potentially pathogenic microorganisms when used in specific cases (age of patient, riskful diagnosis, application to damaged skin or mucosa).

Key words: Aqua purificata, *Ralstonia*, methods of detection, potential pathogens.

Úvod

Gramnegativní nefermentující tyčinky jsou velká skupina bakterií, široce rozšířených v nejrůznějším prostředí, mnoho z nich může být i potenciálně patogenních. Díky moderním taxonomickým metodám se tyto bakterie rozčlenily do různých taxonomických skupin, některé nejsou ani fylogeneticky příbuzné. Nicméně díky jejich přesnějšímu zařazení je lze lépe identifikovat a hodnotit jejich význam např. pro zdraví člověka.

Ralstonia picketii je gramnegativní bakterie patřící do třídy Betaproteobacteria, řád Burkholderiales. Původně byla na základě fenotypové podobnosti zařazena do rodu *Pseudomonas* (Gamaproteobacteria), posléze do rodu *Burkholderia*. Je striktně aerobní, konečným akceptorem elektronů je výhradně kyslík. Roste v rozmezí 15–42 °C. Kmeny rodu *Ralstonia* běžně žijí v půdě a ve vodě. Jsou však oligokarbofilní a mohou využívat široké spektrum uhlíkových látek. Vody s nízkým obsahem uhlíku jsou tak pro jejich existenci vhodné prostředí. Velmi dobře mohou tvořit biofilmy. Díky těmto vlastnostem se bakterie rodu *Ralstonia* mohou pomnožit právě v systémech, jako jsou zařízení na výrobu (dále jen „výrob-níky“) a skladování čištěné vody.

Bakterie rodu *Ralstonia* bývají původcem nozokomiálních nákaz (1) a závažným zdrojem tohoto typu mikrobiální kontaminace bývají různé typy vod z farmaceutické výroby (2). Požadavky na kvalitu a způsob testování

čištěné vody uvádí Český lékopis (3). V lékopisu je pro nerozplněnou vodu předepsána metoda stanovení „celkového počtu aerobních mikroorganismů“, membránovou filtrací (filtry o porozitě 0,45 µm) s následnou kultivací na agaru R2A, tj. na agaru s nízkým obsahem živin. Sandle (2) na základě svých výsledků doporučuje pro přeočkování kmenů mikroorganismů izolovaných z farmaceutických vod o něco více úživný R3A agar. Čištěná voda nemusí být sterilní, pro monitoring je vhodný akční limit aerobních mikroorganismů 100 KTJ/ml. Anglická studie (4), která charakterizovala mikrobiální společenstvo ve farmaceutických vodách, uvádí, že v čištěné vodě významně převažují zástupci gramnegativních bakterií. Nejčastěji izolované kmeny patřily do rodů *Ralstonia* (30 %) a *Burkholderia* (23 %), nejčastěji izolovaný druh byl *Ralstonia picketii*.

Vzhledem ke všem výše uvedeným vlastnostem bakterií rodu *Ralstonia* byly publikovány studie o jejich možném pomnožení v 0,9% komerčním fyziologickém roztoku, a to za různých teplot (15–42 °C; a schopnost přežít v teplotách 50–60 °C) (5) a též v dialyzačních trubičkách z PVC-C (6). Bylo zjištěno (5), že se počet *R. picketii* (ve studii ještě uvedena jako *Pseudomonas picketii*) během 168 hodin zvýší až o několik řádů. Část inokula přežije i teplotu 60 °C, bakteriální buňky navíc nejsou – vzhledem ke své velikosti a tvaru – kompletně odstraněny filtry o porozitě 0,2 µm. V dialyzačních trubicích i za nízkého obsahu celkového organického uh-

líku (méně než 10 µg/l) došlo k významnému pomnožení *R. picketii*, a to v biofilmech, nikoliv ve formě planktonní – tj. volné (6). Během 48 hodin se počty *R. picketii* zvýšily z hodnoty ≤ 10 KTJ/ml na $2,2 \cdot 10^5$ KTJ/ml s tím, že tyto bakterie musely využívat i přítomný PVC-C jako zdroj uhlíku.

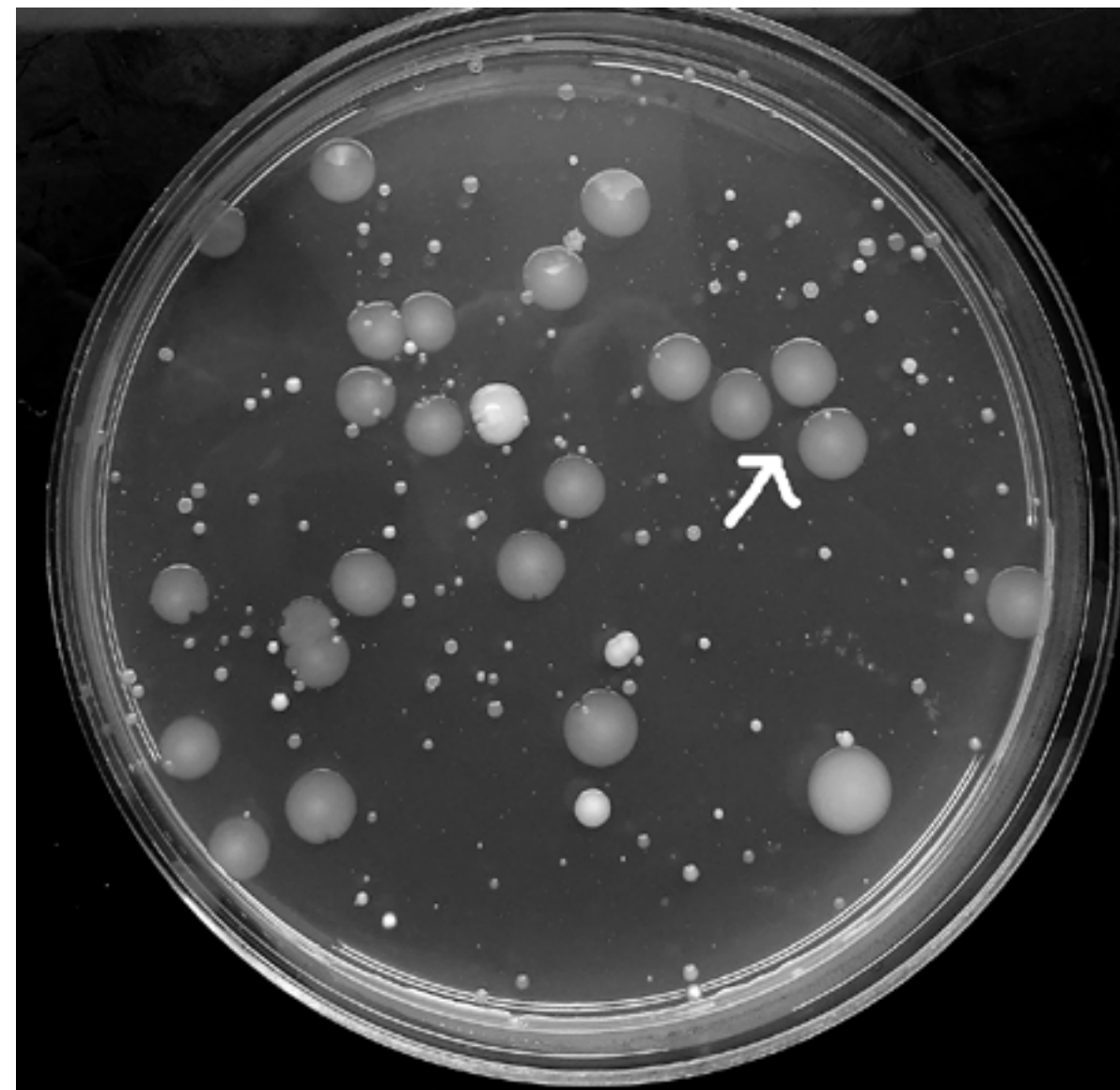
Cílem této práce bylo zjistit výskyt bakterií rodu *Ralstonia* v různých výrobních čištěné vody a ověřit, zda se zde nacházejí i v případech, kdy celkové počty aerobních mikroorganismů splňují požadavky Českého lékopisu (3). Zároveň jsme chtěli ukázat na možné rozdíly ve způsobech detekce aerobních organotrofních mikroorganismů (různá média, různý typ inokulace apod.).

Metodika

Odběr vzorků byl prováděn z pěti různých výrobních čištěné vody ve zdravotnických zařízeních s tím, že nejprve byl odebrán „první podíl“, tj. vzorek bez odtočení (100–300 ml, doba stagnace pokud možno 12 hodin), poté bylo provedeno odtočení 2–3 litrů a následně byl odebrán vlastní vzorek čištěné vody (100–300 ml). Vzorky byly ihned za stálého chlazení transportovány do laboratoře a analyzovány do 4 hodin po odběru. Celkem bylo analyzováno 42 vzorků.

Vzorky byly inokulovány jak přímým výsevem na povrch agarového média, tak membránovou filtrací na filtrech o porozitách 0,22 a 0,45 µm. Byla použita tři živná média o různém obsahu živin, a to R2A (Himedia) předepsaný Českým lékopisem (3), o něco více úživný tryptózový agar s kvasničným extraktem TYA (Himedia) předepsaný normou ČSN EN ISO 6 222 a vysoce živný krevní agar (Columbia agar, Oxoid). Kultivace probíhala 5–6 dní při 30 °C. Následně byl spočítán celkový počet aerobních bakterií. Nejistota stanovení počtu kolonií se pohybuje okolo 35 %. Vybrané

Obr. 1. Růst kolonií na R2A agaru. *Ralstonie* rostou jako větší matné krémové kolonie (šipka)



kolonie byly dále identifikovány metodou MALDI – TOF (matrix assisted laser desorption/ionization) na přístroji Bruker Daltonic MALDI Biotyper. Na základě těchto výsledků byl určen vzhled (tvar, velikost, zbarvení) kolonií rodu *Ralstonia* (*R. picketii*/ *R. indisiosa*). Tyto kolonie (tzv. „presump-



tivní *ralstonie*“) byly v každém vzorku spočítány, část byla vždy pomocí MALDI-TOF ověřena, a tak byl zjištěn počet ukazatele *Ralstonia spp.*

Výsledky a diskuze

Nelze očekávat, že by čištěná voda bez další úpravy (sterilizace např. autoklávováním) byla sterilní. Celkové počty bakterií (včetně významné části, která není kultivovatelná) v pitných vodách, stanovené průtokovou cytometrií, se pohybují v řádech 10^4 – 10^5 /ml. V čištěné vodě (2 vzorky z lokality 2) byly zjištěny podobné hodnoty (průměrná hodnota 65 000/ml; nepubl. výsledky). Výsledky celkového počtu aerobních bakterií a bakterií rodu *Ralstonia* v jednotlivých výrobních jsou uvedeny v tabulce 1. Je uveden aritmetický průměr a hodnota maximální. Procentuální zastoupení *ralstonií* mezi aerobními bakteriemi velmi kolísalo (prakticky od 1 do 100 %), průměrné hodnoty byly 33 % (neodtočená voda) a 36 % (odtočená voda), což je ve shodě s dalšími autory (4).

Limit aerobních bakterií, tj. 100 KTJ/ml, překročily pouze 2 vzorky (cca 10 %) odtočené čištěné vody. Hodnotu 200 KTJ/ml nepřekročil žádný odtočený vzorek. Bakterie rodu *Ralstonia* byly běžně nacházeny ve většině testovaných výrobních čištěné vody, jen jeden výrobek vykazoval pouze negativní výsledky. To mohlo být způsobeno mj. tím, že byl zřejmě nejnovější, resp. nejkratší dobu v provozu. Počty *ralstonií* se v odtočené čištěné vodě pohybovaly od 0 do 60 KTJ/ml. Významně vyšší počty aerobních bakterií, a i *ralstonií*, byly nalezeny v neodtočené čištěné vodě (tzv. 1. podíl, viz tabulka 1), což je ve shodě s výsledky analýz pitné vody (8). V koncové části výrobníku (především v tamních biofilmech) se aerobní bakterie pomnožují a mohou tak sloužit jako zásobárna kmenů potenciálně patogenních bakterií, které se pak podílejí na kolonizaci celého výrobníku.

Většina zachycených kmenů patřila mezi gramnegativní bakterie, což je ve shodě s dalšími autory (4). Kromě druhů, které byly

Tab. 1. Výsledky celkového počtu aerobních bakterií v jednotlivých výrobních, které jsou označeny čísly 1–5. Vzorky neodtočené vody (1. podíl) jsou označeny „1. p“ a vzorky odtočené vody i jejich výsledky jsou podbarveny šedě

	1/1.p	1	2/1.p	2	3/1.p	3	4/1.p	4	5/1.p	5
Počet vzorků	9	9	4	4	3	3	3	3	2	2
Celkové počty Průměr (KTJ/ml)	156	16	82	25	182	1,3	78	49	38	12
Max	218	23	180	76	260	3	168	106	58	20
<i>Ralstonia spp.</i> Průměr (KTJ/ml)	34	3	56	16	0	0	41	36	28	9
Max	60	10	170	50	0	0	70	100	36	18



identifikovány jako *Ralstonia pickettii* nebo *R. insidiosa*, byly dále identifikovány gramnegativní *Methylobacterium radiotolerans*, *Sphingomonas leydi*, *Burkholderia cepacia* a *B. fungorum*, bakterie rodů *Herbaspirillum*, *Caulobacter*, *Cupriavidus* a *Moraxella*; z grampozitivních bakterií zástupci rodů *Staphylococcus* a *Pseudoarthrobacter*. Kmeny podtržených taxonů jsou aktuálně považovány za potenciální patogeny. Seznam potenciálně patogenních druhů nelze s konečnou platností vytvořit, neboť je jich velmi mnoho a seznam se v souvislosti s rozvíjejícími se metodami identifikace stále rozšiřuje.

Statistické výsledky (Studentův párový T-test, výsledky lineární regrese: korelační koeficient R^2 a hodnota směrnice regresní přímky Y) jsou uvedeny v tabulce 2. V případě výsledku T-testu menšího než 0,05 lze vyloučit nulovou hypotézu – soubory tudíž nejsou shodné (v tabulce označeno šedivým podkladem). Metoda daná Českým lékopisem (3) se může měnit jen velmi obtížně, neboť tento předpis je mezinárodní a velmi konzervativní. Při srovnávání výsledků dosažených různými metodami bylo zjištěno, že membránová filtrace zachytí pouze část bakterií oproti přímému výsevu. Norma „ČSN ISO 7704 – Jakost vod. Hodnocení použitelnosti membránových filtrů pro mikrobiologická stanovení“ předepisuje zachyt 80 % buněk membránovými filtry oproti přímému výsevu. Pracuje se však s referenčními kmeny. Přirozené společenstvo může vykazovat zachyt odlišný. Naopak výsledky zachytu na membránových filtrech o různé porozitě (0,45 a 0,22 μm) se nelišily. Menší porozita filtru by sice mohla teoreticky zachytit více mikroorganismů, dochází však k horšímu kontaktu s médiem, což může zhoršit růst. Statisticky významný rozdíl ve výsledcích nebyl zaznamenán ani v souborech výsledků mikroorganismů vyrostlých na referenčním médiu R2A a médiu TYA, které se používá v mikrobiologii

Tab. 2. Statistické výsledky pro jednotlivé metody detekce celkového počtu aerobních bakterií (hodnota T-testu, korelační koeficient R^2 a směrnice regresní přímky Y). MF = membránová filtrace; PV = přímý výsev

Testované metody	T-test	R^2	Hodnota Y
Médium R2A: MF 0,45 vers. 0,23 μm	0,56305	0,9339	1,0147
Médium R2A: MF 0,45 μm vers. PV	0,0000148	0,9049	1,7199
Média R2A vers. TYA; MF 0,45 μm	0,617335	0,8847	0,9423
Média R2A vers. KA; MF 0,45 μm	0,00448	0,8668	0,7345

vody ke stanovení celkového počtu kultivovatelných mikroorganismů (dle ČSN EN ISO 6222). Odlišné (statisticky významně nižší) výsledky byly zaznamenány mezi výsledky bakterií narostlých na relativně chudém R2A médiu a na živiny vysoce bohatém krevním agaru (KA), což se u bakteriálního společenstva pocházejícího z oligotrofního prostředí čištěné vody dalo předpokládat. Výsledky T-testu byly potvrzeny lineární regresí, a to jak vysokými korelačními koeficienty (R^2), tak směrnicí regresní přímky (Y).

I na základě těchto výsledků revidoval SÚKL metodický pokyn týkající se doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárnách a požadavky na jakost čištěné vody (9).

Závěr

Přestože výsledky analýz počtu aerobních bakterií v odtočené čištěné vodě většinou splňují požadavky Českého lékopisu (3) pro čištěnou vodu nerozplněnou, tato voda může obsahovat významné množství potenciálně patogenních bakterií (např. *Ralstonia* spp.). Membránová filtrace zachytí pouze část organotrofních bakterií, použití filtrů o menší porozitě



při zkoušce problém neřeší. Vzhledem k tomu, že je povolený limit aerobních bakterií až 100 KTJ/ml, by bylo technicky možné provádět přímý výsev vzorku vody na předsušenou agarovou plotnu. Přesto provedené srovnání metodik nevyznívá ve prospěch změny lékopisné metody.

Při použití nesterilní nerozplněné čištěné vody je však třeba zohlednit i další aspekty (věk cílové skupiny pacientů, rizikové diagnózy, způsob podání apod.). Při zohlednění výše uvedených faktorů je v některých pří-

padech žádoucí vyžadovat přísnější mikrobiologickou kvalitu přípravku, než je obecně požadována lékopisem.

Poděkování: Vznik příspěvku byl podpořen v rámci MZ ČR – RVO (Státní zdravotní ústav – SZÚ, IČ 75010330). Paní Ing. Milaně Kuklíkové, CSc., děkujeme za technickou pomoc. Děkujeme též všem nemocničním lékárnám, které nám poskytly čištěnou vodu ke studiu.

LITERATURA

1. Orlíková H, Prattingerová J, Žemličková H, Melicherčíková V, Urban J, Sochorová M. Bakterémie a sepse způsobené *Ralstonia insidiosa* (*Ralstonia pickettii* – like) u dialyzovaných pacientů v české nemocnici v období leden–květen 2011. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha) 2011; 20(8): 290–294.
2. Sandle T. Assessment of the suitability of R3A agar for the subculture of microorganisms isolated from pharmaceutical water systems. *European Journal of Parenteral et Pharmaceutical Sciences* 2014; 19(3): 1–8.
3. Český lékopis 2017 Doplněk 2020 9.4:0008. Aqua purificata.
4. Sandle T. Characterizing the Microbiota of a Pharmaceutical Water System A Metadata Study. *SOJ Microbiol. Infect. Dis* 2015; 3(2): 1–8.
5. Anderson RL, Bland LA, Favero MS, McNeil MM, Davis BJ, Mackel DC, Gravelle CR. Factors Associated with *Pseudomonas pickettii* Intrinsic Contamination of Commercial Respiratory

Therapy Solutions Marketed as Sterile. *Appl. Env. Microbiol.* Dec. 1985: p. 1343–1348.

6. Dombrowsky M, Kirschner A, Sommer R. PVC-piping promotes growth of *Ralstonia pickettii* in dialysis water treatment facilities. *Water Science et Technology* 2013; 68(4): 929–933.

7. ČSN EN ISO 6222 (75 7821): Jakost vod – Stanovení kultivovatelných mikroorganismů – Stanovení počtů kolonií očkovaním do živného agarového média.

8. Baudišová D, Pummann P, Šašek J, Dvořáková A, Kuklíková M. Jaké jsou možné dopady vzorkování pitné vody dle nové legislativy na nálezy organotrofních bakterií? In: *Vodárenská biologie* 2019, 6. a 7. února 2019, Praha. Říhová Ambrožová J., Pecinová A. (eds): 20–24. 2019.

9. LEK-5 verze 9: Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně a požadavky na jakost čištěné vody. Pokyn Státního ústavu pro kontrolu léčiv s platností od 1. 12. 2019.



Praktické lékárenství

Ročník 17, 2021, číslo 2e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

Poradní sbor:

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

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



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

IČ: 25553933

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

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

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

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

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2021 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: předplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

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

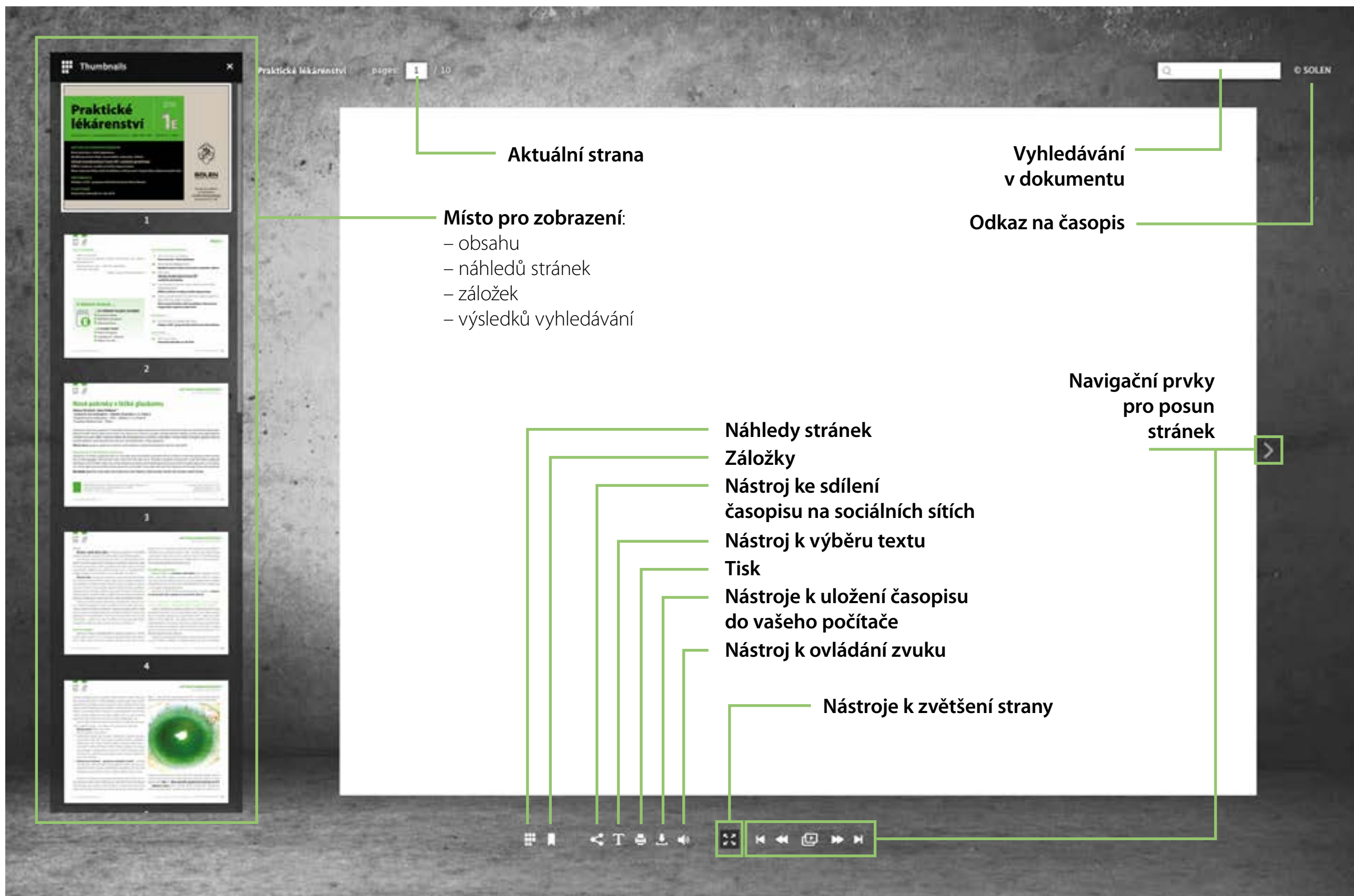
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

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

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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





www.praktickelekarenstvi.cz