

Praktické lékárenství

2021

3^E

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

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Léčba roztroušené sklerózy očima lékárníka

Lékové interakce v předoperačním vyšetření urologického pacienta

Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik

Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání

FYTOTERAPIE

Kurkumin – co už víme a co je nadějně

INFORMACE

Česká farmacie 150 let pod křídly odborné společnosti



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** Miroslav Turjap, Olga Nedopílková
Léčba roztroušené sklerózy očima lékárníka
- 15** Ekaterina Sabitova
Lékové interakce v předoperačním vyšetření urologického pacienta
- 22** Milan Grundmann, Ivana Kacířová
Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik
- 35** Jiří Vítovec, Jindřich Špínar, Lenka Špínarová
Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání

FYTOTERAPIE

- 44** Helena Nejezchlebová, Tereza Svěchotová, Soňa Ševelová, Monika Dušková, Alena Žáková
Kurkumin – co už víme a co je nadějně

INFORMACE

- 49** Ladislav Svatoš, Ladislava Valášková
Česká farmacie 150 let pod křídly odborné společnosti



Léčba roztroušené sklerózy očima lékárníka

Miroslav Turjap, Olga Nedopílková

Oddělení klinické farmacie, lékárna FN Ostrava

Roztroušená skleróza (RS) je autoimunitní chronické progredující zánětlivé onemocnění CNS, jehož důsledkem je nevratné poškození axonů a myelinu s atrofií mozku a míchy, které ústí v postupnou invalidizaci. Léčba pacientů trpících RS je v ČR soustředěna do 15 vysoce specializovaných RS center. Onemocnění je u většiny nemocných léčitelné a včasná léčba může oddálit invalidizaci pacienta a zlepšit kvalitu jeho života. Farmakoterapie má v léčbě RS zásadní postavení. Tento článek přináší stručné informace o léčbě roztroušené sklerózy z perspektivy lékárníka. Prostor je věnován především léčivům ovlivňujícím průběh nemoci.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, léčiva ovlivňující průběh nemoci, symptomatická léčba, farmakovigilance.

Treatment of multiple sclerosis from the pharmacist's perspective

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune chronic progressive inflammatory disease of the CNS that results in irreversible damage to axons and myelin with atrophy of the brain and spinal cord, resulting in gradual disability. The treatment of patients suffering from MS in the Czech Republic is concentrated in 15 highly specialized MS centres. MS is treatable in most patients, and timely treatment can delay disease progression and improve patients' quality of life. Pharmacotherapy is an essential modality in the treatment of MS. This article provides brief information on the treatment of multiple sclerosis from the pharmacist's perspective. More space is dedicated to disease-modifying drugs.

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying drugs, symptomatic treatment, pharmacovigilance.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Miroslav Turjap, Ph.D., miroslav.turjap@fno.cz
Oddělení klinické farmacie, lékárna FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e3): e3–e14
Článek přijat redakcí: 15. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2021



Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické zánětlivé progredující onemocnění CNS s autoimunitními rysy v etiopatogenezi. Přesné příčiny vzniku nejsou zatím známy. V imunitních procesech se uplatňují vlivy genetické, hormonální a environmentální (jako rizikové faktory jsou známy vlivy kouření, prodělané virové infekce jako infekční mononukleóza, nedostatek vitamínu D, nadbytek soli v potravě, obezita) (1–4). Postupně dochází k demyelinizaci, k zániku nervových vláken a neuronů CNS i k poškození neuroglie CNS. Klinicky se RS projevuje poruchami zraku, hybnosti, citlivosti, rovnováhy, koordinace a sfinkterů, mozečkovým třesem, v pozdějších stádiích i poruchami polykání a artikulace. K nespecifickým příznakům patří únava, deprese, kognitivní poruchy a další symptomy (5). Prevalence onemocnění v ČR je odhadována na více než 170/100 tis. obyvatel. K manifestaci dochází nejčastěji mezi 20. a 40. rokem věku, přičemž u žen je výskyt onemocnění 2–3× častější než u mužů. Průběh nemoci je v 85 % relabující-remitující (RR-RS), se střídáním fáze relapsu (ataky nemoci) s remisí (hojením), s různou mírou úpravy neurologického nálezu. Nemoc přechází po letech do sekundární progrese. V 10–15 % má onemocnění primárně progresivní charakter s pozvolným zhoršováním od počátku nemoci a s minimální reaktivitou na protizánětlivou léčbu. U 3 % pacientů probíhá RS maligně s progresí mezi atakami a časnou invalidizací (6).

Léčba roztroušené sklerózy

Onemocnění RS je u většiny nemocných léčitelné, ale úplné vyléčení zatím není možné. Jen včasné zahájení imunomodulační léčby může vést k oddálení invalidizace pacienta, zlepšení kvality jeho života a také k farmakoeconomické efektivitě podávané léčby. Hlavním cílem léčby

je tedy snížení počtu atak a zmírnění progrese disability. Léčba pacientů trpících RS je soustředěna do Center vysoce specializované péče pro RS (RS centra), která jsou součástí nemocnic a kterých je v ČR v současnosti 15 (Praha 4x, Brno 2x, České Budějovice, Hradec Králové, Jihlava, Olomouc, Ostrava, Pardubice, Plzeň, Teplice, Zlín).

Farmakoterapie má v léčbě RS zásadní postavení. Člení se na léčbu imunomodulační/imunosupresivní a symptomatickou. Imunomodulační/imunosupresivní léčba zahrnuje dlouhodobou léčbu k omezení počtu atak a oddálení progrese choroby a léčbu akutní ataky v kterémkoli stadiu choroby. Symptomatická léčba je potom podávána v kterékoli fázi nemoci a řídí se přítomnými symptomy. Uvedené léčebné modalities doplňují podpůrná a režimová opatření. Léčba je vedena zpravidla ambulantně, nicméně, pokud to není možné či hrozí komplikace podávané léčby, probíhá léčba v rámci hospitalizace.

Akutní ataka RS je léčena kortikosteroidy (KS). Aplikuje se zpravidla 3–5 g methylprednisolonu během 3–5 dnů formou i. v. infuzí, za přísného klidového režimu. Alternativou je potom perorální methylprednisolon nebo prednison v sestupných dávkách. Vzhledem k dávkám KS je součástí léčby také prevence NÚ (ochrana GIT, suplementace kalia, sledování glykemie, psychického stavu, arytmií, prevence hluboké žilní trombózy, při častém podávání prevence osteoporózy atd.). Při selhání pulzní terapie KS je doporučena plazmaferéza. Léčbu akutní ataky může provádět i ambulantní neurolog nebo kterýkoli neurologické oddělení nemocnice.

Zlepšující se možnosti **dlouhodobé léčby ovlivňující průběh nemoci** umožňují individualizaci terapie na základě sdíleného (lékař + pacient) zvážení účinnosti, možných NÚ, potenciálního poškození jak léčbou, tak onemocněním samotným. Zohledňuje se i léková forma, cesta



podání, frekvence dávkování. Zatím neexistují biomarkery, podle kterých by bylo možné předvídat odpověď na konkrétní léčbu. Používají se tzv. chorobu modifikující léčiva (disease-modifying drugs, DMD). **Léčbou první volby** u nemocných po prodělaném **klinicky izolovaném syndromu** (CIS; první demyelinizační příhoda s vysokým rizikem vývoje v RS) je interferon beta nebo glatiramer acetát. U **relaps-remitentní RS** s vysokou aktivitou choroby jsou léčivy první volby interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid a dimethyl-fumarát. Při intoleranci léčby je možné přejít na jiný lék této skupiny. Za určitých okolností (rychle se vyvíjející relaps-remitentní RS) mohou být nasazena léčiva z tzv. eskalační linie (léčiva druhé volby): natalizumab, fingolimod nebo alemtuzumab. Při trvající aktivitě choroby je třeba přistoupit k **eskalaci léčby**. Při lehkých atakách lze léčbu změnit na léčivo s jiným mechanismem účinku v rámci základní léčby, při středně těžké atace je třeba změnit léčivo za účinnější (léčiva druhé volby): natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladribin či okrelizumab. Při selhání jednoho léčiva lze změnit léčbu za jiné v rámci této skupiny. Při vyčerpání jmenovaných možností lze zvážit pulzní i.v. podání mitoxantronu (od jeho podávání se nicméně celosvětově ustoupilo) nebo cyklofosfamid (6, 7). Přípravky s mitoxantronem nejsou v ČR registrovány a lze je případně zajistit individuálním dovozem ze zahraničí. Ve zcela výjimečných případech, při selhání konvenční terapie, se může přistoupit k imunoablacii s podporou autologních krevetvorných kmenových buněk. Pro léčbu **primárně progresivní RS** lze využít okrelizumab (8). U ostatních DMD léčiv nebyl studiemi prokázán benefit (9). U onemocnění ve fázi **sekundární progresie** lze nasadit siponimod (10), event. léčivo z eskalační linie, které nebylo použito v předchozí fázi léčby. Speciální

strategii potom vyžaduje např. léčba pacientky, která si přeje plánovaně otěhotnět, a léčba v období kojení.

Vzhledem k charakteru používaných léčiv a spektru možných NÚ je nedílnou součástí léčby **farmakovigilance**, tzn. opatření směřující k zajištění maximální bezpečnosti léčby a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti k rizikům. Ta předchází nasazení a následně i provází celou léčbu. Součástí je posouzení kontraindikací, lékových interakcí a následně monitoring, hodnocení a prevence NÚ. Dle charakteru konkrétního léčiva se sledují biochemické parametry, krevní obraz (KO), hodnoty jaterních testů (JT), funkce ledvin, probíhá screening aktivních a latentních infekcí, monitoruje se krevní tlak (TK), EKG, posuzují se protilátky proti některým infekčním onemocněním před/v průběhu léčby, periodicky probíhají neurologická, kardiologická, oftalmologická, dermatologická, imunologická či další klinická a laboratorní vyšetření. Jsou stanoveny washout (vymývací) periody při přechodu z jednoho na jiné DMD léčivo. U mnoha léčiv je třeba před nasazením vyloučit graviditu a je vyžadována účinná antikoncepce u žen (nebo i mužů) fertilního věku. Podání léčiva může předcházet premedikace, určitá dietní či režimová opatření, podávána může být dlouhodobější podpůrná léčba mírnící některé NÚ. Z podpůrné medikace je třeba zmínit suplementaci vitamínem D, neboť byl popsán vztah mezi jeho nízkými hladinami a rizikem rozvoje RS a pravděpodobně i tíží onemocnění (3, 4, 11). Doporučuje se zanechat kouření, které prokazatelně zhoršuje průběh nemoci (2). Vybraná charakteristika DMD léčiv registrovaných a t. č. obchodovaných v ČR je uvedena v tabulkách 1–3.

Tab. 1. Charakteristika perorálních DMD léčiv – dle (5) a SPC jednotlivých léků (16–20)

Účinná látka	Obchodní název	Farmakologická skupina	Linie léčby ×	Léková forma, balení	Obvyklé dávkování, způsob podání	Nežádoucí účinky, lékové interakce
dimethyl-fumarát	Tecfidera	aktivátor transkripční dráhy nukleárního faktoru Nrf2	1.	acidorezist. tvrdé tob. (uvnitř enterosolv. mikrotablety); 14 × 120 mg, 56 × 240 mg	Den 1–7: 120 mg p.o. 2× denně, poté 240 mg p.o. 2× denně. Pro snížení GIT NÚ užívat s jídlem; nevysypávat, nedrtit, zapít.	NÚ: Nejčastěji zrudnutí (návaly horka) a GIT NÚ (průjem, nauzea, bolest břicha), většinou na počátku léčby, mohou ale přetrvat (→ nejčastější příčina vedoucí k přerušení léčby). Zahájení nižší dávkou → lepší GIT tolerance. Zrudnutí po podání dávky → zkusit ASA 100 mg nebo antihistaminikum 30 min. před podáním. Častý NÚ lymfopenie; při středně závažné/závažné dlouhotrvající lymfopenii → možný výskyt oportunní infekce včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Léčba může být spojena s poškozením jater (IJT). Byly hlášeny případy anafylaxe/anafylaktoidní reakce a infekce virem varicella zoster (VZV). Lékové interakce PK: nepravděpodobné. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.
fingolimod	Gilenya	modulátor na rec. pro sfingosin-1-fosfát (S1P)	1.*; ESK	tvrdé tobolky; 28 × 0,5 mg	0,5 mg p.o. 1× denně, s jídlem/nalačno, tobolky neotvírat, nevysypávat, zapít.	Nejzávažnější NÚ: infekce, včetně oportunních, makulární edém a přechodný AV blok při zahájení léčby. Velmi časté NÚ: bolest hlavy, IJT, průjem, kašel, chřipka, sinusitida, bolest zad. Hlášeny závažné infekce, včetně oportunních infekcí (např. kryptokoková meningitida, PML, infekce humánním papilomavirem (HPV), herpetická meningitida nebo encefalitida), hlášeny případy akutního jaterního selhání, lymfomy a jiné malignity, zejména kožní. Po ukončení léčby vzácně pozorovány závažné exacerbace RS. Lékové interakce PK: opatrnost se silnými inh./ind. CYP3A4. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: bradykardie, prodloužení QT intervalu. CAVE: živé vakcíny.



kladribin	Mavenclad	antimetabolit, purinový analog, imunosupresivum	ESK	tbl.; 1 × 10 mg, 4 × 10 mg, 6 × 10 mg	2týdenní léčebný pulz 1× ročně (2×), celkově 3,5 mg/kg během 2 let (detaily v SPC) Tablety užít celé, nežvýkat, s jídlem či bez, ihned po vyjmutí z blistru. Jiné p.o. léčivo s odstupem min. 3 hodin.	Klinicky nejvýznamnější NÚ: lymfopenie a herpes zoster. U 20–25 % pacientů se ve studiích vyvinula přechodná lymfopenie st. 3 nebo 4, nejčastěji 2 měsíce po první dávce v každém roce. Lymfopenie 4. st. pozorována u méně než 1 % pacientů. Často herpes zoster, labiální herpes, lneutrofilů, vyrážka, alopecie. Lékové interakce PK: se silnými inh. tzv. equilibrative nucleoside (ENT1) a concentrative nucleoside (CNT3) transportních proteinů, breast cancer resistance proteinu (BCRP), P-glykoproteinu. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.
siponimod	Mayzent	modulátor na rec. pro S1P	SP	potah. tbl.; 12 × 0,25 mg, 120 × 0,25 mg, 28 × 2 mg	Stanoví se na základě genotypu CYP2C9. Stan- dardně: titrační fáze: den 1–2: 0,25 mg p.o., den 3: 0,25 mg p.o. 2× denně, den 4: 0,25 mg p.o. 3× denně, den 5: 0,25 mg p.o. 5× denně. Udržovací fáze, ode dne 6: 2 mg p.o. 1× denně s jídlem či nalačno, nepůlit nedrtit, zapít.	NÚ: nejčastěji bolest hlavy, hypertenze, 1JT (nejčastěji bě- hem prvních 6 měs.). Na počátku přechodná bradykardie s maximem v prvních 6 h po podání; může být i AV blok 1./2. st. (zejména u kardiaků po tuto dobu monit. TK a EKG). Pokles TF se během několika dnů normalizuje. Časté NÚ: lymfopenie, makulární edém, závrať, záchvaty křečí, třes, herpes zoster, melanocytový névus, nauzea, průjem, bolest končetin, periferní otok, astenie, 1plicních funkcí. Lékové interakce PK: s inh./ind. CYP2C9. PD: ak- centace společných NÚ. CAVE: bradykardie, prodloužení QT intervalu. CAVE: živé vakcíny.
teriflunomid	Aubagio	inh. syntézy pyrimidinu	1.	potah. tbl.; 28 × 14 mg	1× denně 14 mg p.o., užívat s/bez jídla, nepůlit, nedrtit, zapíjet vodou.	Velmi časté NÚ: bolest hlavy, průjem, 1JT, nauzea a alopecie. Časté: chřipka, infekce horních cest dýchacích (HCD), močových cest, virová gastroenteritida, orální herpes, zubní infekce, laryngitis, tinea pedis; mírné alergické reakce; úzkost; parestezie, ischias, syndrom karpálního tunelu, palpitace; hypertenze, bolest břicha, zvracení, bolest zubů, vyrážka, akné, muskuloskeletální bolesti, menoragie, neutropenie, anémie, 1kreatinín, 1tělesné hmotnosti, 1leukocytů; bo- lest, astenie. Lékové interakce PK: Teriflunomid je inhibitor CYP2C8, BCRP, OAT (organic anion transporter) 1/3, OATP (organic anion transporting polypeptide) 1A1 a induktor CYP1A2. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.

×1. = léčiva první volby u relaps-remitentní RS s vysokou aktivitou choroby (1* = léčiva volby v případě rychle se vyvíjející relaps-remitentní RS); ESK = eskalační linie léčby (= léčiva druhé volby); SP = léčba sekundární progresivní RS; PK – farmakokinetické, PD – farmakodynamické

Tab. 2. Charakteristika injekčních DMD léčiv – dle (5) a SPC jednotlivých léků (21–25)

Účinná látka	Obchodní název	Farmakologická skupina	Linie léčby ×	Léková forma, balení	Obvyklé dávkování, způsob podání	Uchovávání	Nežádoucí účinky, lékové interakce
interferon (IFN) beta-1a	Avonex	rekombinantní interferon beta	CIS, 1.	4 × 0,5 ml/30 µg – inj. roztok v předplň. stříkačce/peru	30 µg i. m. 1× týdně	2–8 °C; jednorázově až 7 dnů při 15–30 °C	NÚ: Nejčastěji flu-like syndrom (trvání hodiny až den, lze mírnit NSAID, paracetamolem). Po aplikaci se mohou objevit přechodně symptomy podobné RS, epizody hypertonie a/nebo těžké svalové ochablosti. Méně obvyklé NÚ: průjem, anorexie, zvracení, insomnie, závratě, úzkost, vyrážka, vazodilatace, palpitace. Podávání IFN vzácně dáváno do souvislosti s vážnými CNS NÚ (deprese, sebevraždy apod.). Může se objevit hypersenzitivní reakce, IJT, leuko/trombocytopenie (obvykle mírné a reverzibilní). Management lokálních reakcí: chlazení místa vpichu při IM inj., lokálně KS, kontrola inj. techniky. Lékové interakce PK: nepravděpodobné, PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.
	Rebif			12 × 22 µg nebo 44 µg (předplň. inj. stříkačka); 4 × 1,5 ml inj. roztok v zás. vložce (konc. 22 nebo 44 µg/0,5 ml)	22–44 µg s. c. 3× týdně	2–8 °C; jednorázově až 14 dnů při 15–25 °C. Nepoužité v pův. obalu lze poté vrátit k uchov. do chladničky	
interferon beta-1b	Betaferon	rekombinantní interferon beta	CIS, 1.	prášek + rozp. pro inj. roztok, 15 × 0,3 mg	250 µg s. c. obden	Do 25 °C; Po rekonstituci stabilní 3 hod. při 2–8 °C.	



peginterferon beta-1a	Plegridy Plegridy pro intra-muskulární podání	pegylovaný rekombinantní interferon beta	CIS, 1.	předplň. inj. stříkačka; 1 × 63 µg + 1 × 94 µg; 2 × 125 µg 2 × 125 µg (pro i. m. podání)	125 µg s. c. nebo i. m. co 14 dnů	2–8 °C; lze celkově až 30 dnů při teplotě do 25 °C, chráněn před světlem, poté nutno použít či zlikvidovat.	Oproti běžnému IFN beta má prodloužený účinek, jinak obdobné farmakologické vlastnosti a NÚ.
glatiramer acetát	Copaxone	syntetický polypeptid obs. 4 AMK (L-alanin, L-glutamát, L-lyzin, L-tyrozin)	CIS, 1.	přeplněné inj. stříkačky; 28 × 1 mL/20 mg, 12 × 1 mL/40 mg	20 mg 1× denně s. c., nebo 40 mg 3× týdně s. c., ve stejné dny (interval min. 48 h)	2–8 °C; jednorázově až 1 měsíc při 15–25 °C. Nepoužité a v pův. obalu lze poté vrátit k uchov. do chladničky.	NÚ velmi časté: reakce v místě vpichu (70 %), bezprostřední postinjekční reakce (31 %): vazodilatace, bolest na hrudi, palpitace, dušnost, tachykardie. Dále: nevolnost; astenie, nespecifikovaná bolest; infekce, chřipka; bolesti kloubů nebo zad, bolest hlavy; úzkost, deprese, kožní vyrážka. Vzácně případy těžkého poškození jater. Management lokálních reakcí: chlazení místa vpichu, lokálně KS, kontrola injekční techniky. Lékové interakce PK, PD: nejsou popsány. CAVE: živé vakcíny.
natalizumab	Tysabri	monoklonální protilátka proti alfa4-integrinu	1.*, ESK	předlň. inj. stříkačka; 2 × 1 ml/150 mg	300 mg s. c. 1× za 4 týdny. Aplikuje zdravotník.	2–8 °C; lze až 24 h při teplotě do 25 °C, poté použít nebo zlikvidovat.	viz Tab. 3

×1. = léčiva první volby u RR-RS s vysokou aktivitou choroby; CIS = dlouhodobá léčba první volby po proděláním CIS; PK – farmakokinetické, PD – farmakodynamické

Tab. 3. Charakteristika infuzních DMD léčiv – dle (5) a SPC jednotlivých léků (26–28)

Účinná látka	Obchodní název	Farmakologická skupina	Linie léčby ×	Léková forma, balení	Obvyklé dávkování, způsob podání	Uchovávání	Nežádoucí účinky, lékové interakce
alemtuzumab	Lemtrada	monoklonální protilátka, anti-CD52	1.*, ESK	koncentrát pro infuzi; 1 × 12 mg/1,2 ml	Cyklus 1: 12 mg i. v. infuze, dny 1–5; za 12 měsíců potom cyklus 2: 12 mg i. v. infuze, dny 1–3 (možné ev. další 2 cykly). Kape cca 4 hodiny.	2–8 °C	Nejzávažnější NÚ: autoimunitní onemocnění (idiopatická trombocytopenická purpura, poruchy štítné žlázy, nefropatie, cytopenie), závažné reakce spojené s infuzí (pyrexie, kopřivka, fibrilace síní, nauzea, hrudní dyskomfort, hypotenze) a infekce (apendicitis, gastroenteritis, pneumonie, zubní infekce, virové infekce, příp. jejich reaktivace – VZV, HPV, PML, cytomegalovirové infekce, infekce virem Epstein-Barrové, tuberkulóza, listerióza). Nejčastější NÚ (≥ 20 %): vyrážka, bolest hlavy, pyrexie, infekce dýchacích cest. Vzácně závažné, někdy až fatální, neočekávané NÚ, většinou 1–3 dny po infuzi: cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, plicní krvácení, arteriální disekce, perikarditida. Lékové interakce PK: nejsou popsány. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.



natalizumab	Tysabri	monoklonální protilátka proti alfa4-integrinu	1.*, ESK	koncentrát pro infuzi; 1 × 300 mg/ 15 ml	300 mg i. v. infuze 1× za 4 týdny. Kape nejméně 60 min.	2–8 °C	Velmi časté NÚ: infekce močových cest, HCD, bolesti hlavy, závratě, nauzea, artralgie, únava. Časté: kopřivka, zvracení, ztuhlost, horečka. Cca 6% pacientů ve studiích → přetrvávající protilátky proti natalizumabu (účinnku léčby + možná příčina reakce z přecitlivělosti). Výskyt hypersenzitivní reakce při podání infuze 4%, anafylaktické/anafylaktoidní reakce <1%. Podávání (zejména >2 roky) → zvýšené riziko PML (může způsobit závažné postižení nebo smrt). Během léčby i výskyt jiných oportunních infekcí. Po uvedení na trh hlášeny spontánní případy závažné hepatotoxicity, anémie, hemolytické anémie. Lékové interakce PK: nejsou popsány. PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.
okrelizumab	Ocrevus	monoklonální protilátka, anti-CD20	ESK, PP	koncentrát pro infuzi, 1 × 300 mg/ 10 ml	Úvodní dávka: 300 mg i. v. infuze den 1 + 14, kape nejméně 2,5 h. Poté 600 mg i. v. infuze 1× za 6 měs., kape nejméně 3,5 h.	2–8 °C	Velmi časté NÚ: reakce související s infuzí (většinou mírné až středně závažné – např. pruritus, vyrážka, kopřivka, erytém, hypotenze, horečka, únava, bolest hlavy), infekce HCD, flu-like syndrom, ↓IgM v krvi. Časté NÚ: další infekce (včetně herpetických a virových infekcí, sinusitidy, konjunktivitidy aj.), neutropenie, ↓IgG v krvi, kašel. Lékové interakce PK: nepravděpodobné, PD: akcentace společných NÚ. CAVE: živé vakcíny.

×1* = léčiva první volby v případě rychle se vyvíjející RR-RS; ESK = eskalační linie léčby; PP = léčba primárně progresivní RS; PK – farmakokinetické, PD – farmakodynamické



Možnosti symptomatické léčby

Většina pacientů s RS trpí různými přidruženými symptomy. Ty často zahrnují depresi, únavu, různé typy bolestí, spasticitu, poruchy chůze, infekce a příznaky v oblasti močového traktu, sexuální dysfunkci a další. Možnostmi symptomatické léčby se také zabývají aktuální guidelines (5). Při jejich řešení se s výhodou uplatňuje mezioborová spolupráce. Výběr konkrétního léčiva se řídí přítomnými symptomy, farmakologickým profilem, spektrem možných NÚ, anamnestickými údaji nemocného, komorbiditami, komedikací, přihlíží se k preferencím nemocného. Využívány jsou také nefarmakologické postupy (rehabilitační postupy, fyzioterapie, aerobní cvičení, kognitivně behaviorální terapie, psychoterapie a mnohé další). Specifickým symptomatickým léčivem, se kterým se v jiných indikacích nesetkáme, je blokátor draslíkového kanálu **fampridin** (preparát Fampyra, tbl. s prodlouženým uvolňováním). Prodlužuje trvání akčního potenciálu a zlepšuje vedení vzruchu demyelinizovaným axonem. V klinických studiích bylo prokázáno, že podávání fampridinu u některých pacientů s RS vede ke klinicky významnému zlepšení chůze (12). Užívá se 10 mg 2x denně ve 12h intervalech. Po 2–4 týdnech se hodnotí efekt léčby, a pokud nenastává zlepšení, měla by být léčba ukončena. Léčivo není hrazeno ze zdravotního pojištění. Stále více je také využíváno **konopí pro léčebné použití (KLP)**. Využívána je převážně varieta s vyrovnaným obsahem dvou hlavních účinných složek, tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD) (13, 14). Přesvědčivá evidence existuje pro léčbu spasticity (15). Tou trpí většina nemocných, přičemž zhruba u 1/3 nemocných negativně ovlivňuje denní aktivitu. S výhodou jej lze využít při současném výskytu spasticity a chronických bolestí včetně neuropatických. KLP má současně pozitivní vliv na kvalitu spánku. KLP je surovina pro přípravu

IPLP. Přípravě do tobolek předchází tepelná úprava sušené drogy (121 °C, 30 minut, např. v horkovzdušném sterilizátoru), kdy dochází k dekarboxylaci prekurzorů přítomných v sušené droze za vzniku THC a CBD. Druhou běžnou variantou užívání KLP je vaporizace. Zde dochází k dekarboxylaci vlivem vysoké teploty při samotné vaporizaci. Nedochozí zde ke spalování rostlinného materiálu jako při kouření jointů a odpadají zde zdravotní rizika s tím spojená. Příjmy a výdeje KLP se evidují v opiátové knize. Výdej IPLP probíhá prostřednictvím e-receptu s omezením a je z 90 % hrazen ze zdravotního pojištění.

Pacient s roztroušenou sklerózou v lékárně

S pacienty trpícími RS se v lékárenské praxi budou nejčastěji setkávat kolegové z nemocničních lékáren při RS centrech. Tito pacienti jsou nicméně návštěvníky všech typů lékáren, neboť symptomatická a podpůrná léčba je vedena běžně dostupnými léčivy.

Všechna v ČR dostupná DMD jsou tzv. centrová léčiva a jsou expedována pouze lékárnami při RS centrech. Pojišťovnám jsou účtována jako zvlášť účtované léčivé přípravky na základě smlouvy uzavřené mezi specializovaným pracovištěm a zdravotní pojišťovnou (vykazovací symbol S). Léčiva jsou vydávána pouze na žádanku z RS centra. Jsou stanovena striktní indikační omezení, která lze nalézt u jednotlivých přípravků v databázi léků na webu SÚKL nebo např. v databázi AISLP. Léčiva jsou kompletně hrazena ze zdravotního pojištění.

Injekční přípravky si pacient po zaškolení aplikuje zpravidla sám podkožně, Avonex potom intramuskulárně a Plegridy je dostupný v obou variantách. Subkutánní formu Tysabri aplikuje zdravotník v ambulanci. Je třeba dezinfikovat místo vpichu a tato místa po každém vpichu rotovat.



Přípravky uchovávané v chladničce je třeba před aplikací temperovat na pokojovou teplotu. Preparáty jsou dostupné jako předplněné stříkačky a/ nebo pera, pouze u přípravku Betaferon je před aplikací nutná rekonstituce přiloženým rozpouštědlem. Infuzní preparáty jsou aplikovány v RS centru zpravidla ambulantní formou. Při dispenzaci (pokud si pro léčivo přichází pacient) zjišťujeme, zda jde o novou, či již pokračující preskripci, zda byl pacient seznámen s dávkováním, správným způsobem užívání/aplikace, podmínkami uchovávání a zacházením s použitým injekčním materiálem. Připomeneme možnosti prevence/managementu běžných NÚ (lokální reakce, chřipkový syndrom, alopecie atd.), zodpovíme případné dotazy, na vyžádání posoudíme možné lékové interakce, vše přiměřeně s ohledem na

okolnosti. U injekčních přípravků poskytneme kontejner na použitý injekční materiál, nabídneme dezinfekční přípravky. Přijímáme k likvidaci použitý injekční materiál v uzavřeném kontejneru.

Závěr

Přestože je léčba pacientů trpících RS vedena v RS centrech a DMD jsou centrovými léčivy, odborné povědomí o léčbě onemocnění je jistě vhodné pro všechny kolegy lékárníky. Nejenže se s těmito pacienty běžně setkáváme ve svém okolí, ale zejména ve všech lékárnách, neboť symptomatická a podpůrná léčba je vedena běžně dostupnými léčivy. Lékárník tak přispívá svým dílem k péči o tyto pacienty.

LITERATURA

1. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS letters* 2011; 585(23): 3715–3723.
2. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017; 17: 207–216.
3. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832–2838.
4. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS medicine* 2015; 12(8): e1001866.
5. Kubala Havrdová E. Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra. Dostupný z: <https://www.czech-neuro.cz/pro-odborniky/doporucene-postupy/klinicke-standardy/klinicky-doporuceny-postup-pro-diagnostiku-a-lecbu-roztrousene-sklerozy-a-neuromyelitis-optica-a-onemocneni-jejeho-sirsiho-spektra/>. Publikováno 27. 4. 2020. (přístup 14. 3. 2021)
6. Štětkářová I, Medová E, Havrdová E. Roztroušená skleróza a jiná demyelinizační onemocnění. In: Štětkářová I, ed. *Moderní farmakoterapie v neurologii*. 2 ed. Praha: Maxdorf Jessenius; 2017: 149–169.
7. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics* 2014; 14(6): 607–616.
8. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2020; 19(12): 998–1009.
9. Olek M, Mowry E. Treatment of primary progressive multiple sclerosis in adults. In: UpToDate Online, Waltham, MA. 2020. (přístup 14. 3. 2021)
10. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127): 1263–1273.
11. Ostkamp P, Salmen A, Pignolet B, et al. Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021; 118(1).
12. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 494–502.
13. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine* 2018; 49: 12–19.
14. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, et al. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2018; 1(6): e183485–e183485.



15. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(8): 50.
16. SÚKL. SPC Tecfidera. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
17. SÚKL. SPC Gilenya. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
18. SÚKL. SPC Mavenclad. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
19. SÚKL. SPC Mayzent. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
20. SÚKL. SPC Aubagio. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
21. SÚKL. SPC Avonex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
22. SÚKL. SPC Rebif. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
23. SÚKL. SPC Betaferon. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
24. SÚKL. SPC Plegridy. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
25. SÚKL. SPC Copaxone. <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC162779.pdf&type=spc&as=copaxone-spc> (přístup 14. 3. 2021).
26. SÚKL. SPC Lemtrada. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
27. SÚKL. SPC Tysabri. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
28. SÚKL. SPC Ocrevus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
15. Rice J, Cameron M.

Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(8): 50.

16. SÚKL. SPC Tecfidera. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
17. SÚKL. SPC Gilenya. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
18. SÚKL. SPC Mavenclad. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
19. SÚKL. SPC Mayzent. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
20. SÚKL. SPC Aubagio. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
21. SÚKL. SPC Avonex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
22. SÚKL. SPC Rebif. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
23. SÚKL. SPC Betaferon. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
24. SÚKL. SPC Plegridy. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
25. SÚKL. SPC Copaxone. <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC162779.pdf&type=spc&as=copaxone-spc> (přístup 14. 3. 2021).
26. SÚKL. SPC Lemtrada. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
27. SÚKL. SPC Tysabri. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).
28. SÚKL. SPC Ocrevus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_cs.pdf (přístup 14. 3. 2021).



Lékové interakce v předoperačním vyšetření urologického pacienta

MUDr. Ekaterina Sabitova

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň

Urologičtí pacienti užívají velké množství léků různých skupin, v perioperačním období počet léků stoupá, s tím souvisí vyšší riziko lékových interakcí. Léková interakce je změna efektu jednoho léčiva v přítomnosti druhého léčiva či látky. Lékové interakce se podle mechanismu vzniku dělí na farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické. Důsledkem interakcí může být závažné snížení terapeutického efektu nebo naopak nárůst koncentrace léčiva s projevem jeho toxického účinku. Urolog musí být informován o potenciálně nebezpečných kombinacích léčiv a snažit se jim předcházet.

Klíčová slova: lékové interakce, nežádoucí účinky, farmaceutické interakce, farmakokinetické interakce, cytochromy, farmakodynamické interakce.

Drug interactions in preoperative examination of urologic patient

Urologic patients required multifactorial pharmacological treatment. In perioperative periode increasing number of concomitantly taken medications elevate the risk of drug interactions. Drug interaction is changing of the effect of a one drug by another drug or substance. According to the causing mechanism, drug interactions are divided into pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacodynamic. Drug interactions can result in



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Ekaterina Sabitova, sabitovae@fnplzen.cz

Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň, Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň-Bory

Převzato z: Urol. praxi 2021; 22(1): 33–35

Článek přijat redakcí: 19. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2020



serious reduction of therapeutical effect or increasing of drugs concentration with its toxic effect. Urolog should be informed about potential dangerous drugs combination and try to predict them.

Key words: drug interactions, adverse effects, pharmaceutical interactions, pharmacokinetic interactions, cytochromes, pharmacodynamic interactions.

Úvod

Předoperační vyšetření urologického pacienta má za cíl snížit riziko operačního výkonu a zabránit možným komplikacím (1). V našem článku se soustředíme na lékové interakce, které mohou vzniknout při předoperační přípravě urologického pacienta. Urologičtí pacienti mají často komorbiditu a chronicky užívají velké množství léků různých skupin. Během předoperační přípravy musí lékař k chronické medikaci přidat antibiotika, analgetika, diuretika, což může značně zvýšit riziko nežádoucích efektů lékových interakcí.

Klasifikace a prevalence lékových interakcí

O lékové interakci hovoříme, když je efekt jednoho léčiva změněn přítomností druhého léčiva nebo potravinami, nápojem či jiným externím chemickým agens. Výsledkem může být zvýšení toxicity léku nebo naopak snížení jeho efektivity (2, 3).

WHO klasifikuje lékové interakce podle závažnosti:

- A – interakce, které nemají klinický význam,
- B – význam není jasný,
- C – interakce, které mohou přivést změnu terapeutického efektu nebo vzniku nežádoucího účinku,
- D – závažné komplikace nebo terapeutická neefektivita.

Tady funguje jednoduché pravidlo – čím víc léků pacient užívá, tím větší pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků díky interakcím. Švédská studie z roku 2005 ukázala, že při současném užívání deseti léků je riziko interakcí typu C 50 %. Tato studie hodnotila víc než 630 000 pacientů ve věku nad 75 let, kteří užívali k poslednímu prosinci roku 2005 nejméně dva léčivé přípravky současně. Celková prevalence interakcí kategorie C činila 25 %, v případě závažných lékových interakcí kategorie D to bylo 5 % (4, 5).

Mechanismy lékových interakcí mohou být rozděleny na (1) farmakokinetické interakce, které jsou ovlivněny procesy absorpce, distribuce, metabolisme a exkrece (pravidlo ADME), výsledkem je pak změněná koncentrace jednoho z léčiv a (2) farmakodynamické, kde se nemění koncentrace, ale hraje roli farmakologický účinek léčiva (2, 3).

Občas se vyčleňují i **farmaceutické (fyzikálně chemické) interakce**, které vznikají při současném příjmu léčiv nebo při mixování v jedné stříkačce nebo více léčiv v jednom infuzním setu. Výsledkem jsou fyzikální (vznik sedimentu) nebo chemické (neutralizace, hydrolýza) změny (2). I když o fyzikálně chemických interakcích v praxi moc nehovoříme, tak některé případy určitě zaslouží alespoň krátkou zmínku. Třeba almiral nesmí být přidáván k jiným injekčním roztokům. Smí se míchat pouze s 0,9% fyziologickým roztokem s přidáním bikarbonátem sodným nebo s 5% glukózovým roztokem s přidáním bikarbonátem sodným (0,5 ml



Tab. 1. Některé z důležitých interakcí na úrovni vstřebání (2)

Lék	Interagující lék	Výsledek interakce
Digoxin	Metoclopramid	Snížení vstřebání digoxinu
Ketokonazol	Antacidy, H ₂ -blokátory	Snížení absorpce ketokonazolu v důsledku snížení jeho rozpustnosti
Chinolony	Antacidy obsahující Al ³⁺ a Mg ²⁺ , mléko, Fe ²⁺	Vytváření špatně vstřebatelných komplexů
Tetracykliny	Antacidy obsahující Al ³⁺ a Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , mléko, Fe ²⁺	Vytváření špatně rozpustných chelátů
Digoxin	Verapamil, nifedipin, propafenon, introkonazol, ciclosporin, amiodaron, klarithromycin	Zvýšení hladiny digoxinu při souběžném podání inhibitorů P-glykoproteinu (transportní protein, který pumpuje molekuly léčiva ven z buňky)

8,4% roztoku nebo 1 ml 4,2%). Pokud by byly použity tyto roztoky bez bikarbonátu sodného, mohlo by to vést ke vzniku přesyceného roztoku, a tím k možnosti tvorby krystalů nebo precipitaci (6). Dále se nesmí mísit aminoglykosidy a betalaktamová antibiotika, která navíc musí být podávána s časovým odstupem od sebe, jinak dochází ke snížení účinku (3). Vzhledem k riziku precipitace nelze podávat v jedné infuzi ketoprofen a tramadol (7).

Farmakokinetické interakce

V případě farmakokinetických interakcí jedno ze současně užívaných léčiv ovlivňuje metabolismus druhého.

Interakce na úrovni vstřebání

Existuje několik mechanismů takových interakcí:

- změna pH žaludku,
- vytváření chelátů, které se špatně vstřebávají,
- změna GIT motility,
- malabsorpce vyvolaná léky,

- inhbyce nebo indukce transportních systémů odpovědných za vstřebávání léků či jejich eflux.

Interakce na úrovni distribuce

Po vstřebání se léčivo rychle ocitne v systémové cirkulaci. Některá léčiva jsou dobře rozpustná v plazmatické tekutině, ale některá se vážou na plazmatické bílkoviny, především na albuminy. Vazba na bílkoviny je reverzibilní a jenom volné molekuly jsou farmakologicky aktivní, vázané molekuly představují „rezervoár“, který je bráněn proti metabolismu a exkreci. Různá léčiva mohou konkurovat mezi sebou za místo na albuminu, vyhrává ten nejsilnější, který má nejvyšší vazbu. Vytěsněné léčivo zvýší svoji volnou, účinnou frakci. Co se stane, když je léčivo vázáno na bílkoviny na 99 %, ale z nějakých důvodů (těžká hypoalbuminémie nebo konkurence s jiným léčivem, které má vyšší schopnost vazby) dojde k tomu, že jeho vazba se sníží na 95 %. Na první pohled tento rozdíl vůbec není významný, ale pak zjistíme, že volná farmakologicky aktivní frakce se zvýšila z 1 % na 5 % – čtyřnásobně (8). Toto má význam pro léčiva, která mají 85–90% vazbu na bílkoviny,



například amykacin, amoxicillin, valproová kyselina, warfarin, verapamil, haloperidol, indometacin, furosemid.

Interakce na úrovni metabolismu

Většina léčiv se musí v těle člověka proměnit ve víc hydrofilní substance, které jsou snáze eliminovány s močí ledvinami. Takovým chemickým změněm říkáme „biotransformace“ nebo „metabolismus“ nebo „biochemická degradace“. Z hlediska biotransformace jsou nejdůležitější enzymy ze skupiny cytochromů P 450 (tradiční zkratka CYP). Tyto enzymy se nacházejí především v játrech, dále v tenkém střevě, plicích, ledvinách. Častým mechanismem farmakokinetických interakcí jsou indukce nebo inhibice

jaterních enzymů. Při **indukci** enzymu se zvyšuje jeho aktivita, léčivo je rychle metabolizováno a jeho koncentrace v krvi se snižuje, výsledkem je **nedostatečný terapeutický efekt**. Při **inhibici** enzymu bude výsledkem potlačení metabolismu léčiva, zvýšení jeho koncentrace a **vyšší riziko nežádoucích účinků**. Je známo víc než 300 léčiv, která mohou měnit aktivitu jaterních enzymů (tabulka 2) (2, 3, 8).

Interakce na úrovni exkrece

Naprosto většina léčiv se vylučuje močí nebo žlučí. Při renálním vylučování léčiva slabé base a kyseliny ovlivňují pH moči. Při zvýšení pH (např. bikarbonátem sodným) budou slabé kyseliny (acetazolamid, sulfonamidy)

Tab. 2. Nejdůležitější substráty cytochromů, inhibitory a induktory a výsledek interakce

Cytochromy	Substráty	Induktory	Inhibitory
1A2	Acetaminofen (paracetamol), warfarin, tamoxifen, theophyllin, fenacetin	Barbituráty, omeprazol, fenytoin, kouření	Ciprofloxacin, fluvoxamin, grepový džus
2C9	S-warfarin, diclofenac, fluvastatin, ibuprofen, phenytoin	Barbituráty, rifampicin, karbamazepin	Flukonazol, fluoxetin, ritonavir
2C19	Diazepam, omeprazol, phenytoin, lansoprazol	Barbituráty, rifampicin	Fluoxetin, fluvoxamin, omeprazol
2E1	Alkohol, isoniazid, paracetamol	Intoxikace alkoholem, isoniazid	Abúzus alkoholu
3A4	Amiodaron, amitriptilin, carbamazepin, clindamycin, clonazepam, dexamethazon, diazepam, erythromycin, hydrocortizon, lidocain, nifedepin, propafenon, R-warfarin, sertralin, tamoxifen, testosteron, venlafaxin, verapamil, zolpidem	Barbituráty, carbamazepin, dexametazon, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná	Klarithromycin, erytromycin, fluxovamin, grepový džus, intrakonazol, ketokonazol, mikonazol
Výsledek interakce		↓ koncentrace substrátu, nedostatečný terapeutický účinek	↑ koncentrace substrátu, riziko toxických efektů



přítomné v ionizované podobě. Ionizované molekuly mají špatný průnik přes lipidovou vrstvu membrány renálních tubulů, jejich reabsorpce se snižuje a dochází k jejich rychlé eliminaci s močí. Proto v rámci profylaxe tvoření ledvinových kamenů z acetylovaných sulfonamidů lze doporučit alkalické nápoje.

Léky mohou konkurovat aktivním transportem při jejich sekreci v renálních tubulích a takovým způsobem zvyšovat koncentrace jiného léčiva. Furosemid brzdí eliminaci indometacinu, ampicillinu, cefalosporinů, aminoglykosoidů, proto při současném podání furosemidu a aminoglykosidu se mnohokrát zvyšuje neurotoxický účinek aminoglykosidu (2, 8).

Při eliminaci léků do žluči může dojít k řadě lékových interakcí na úrovni ovlivnění jejich aktivního transportu. Např. eliminaci statinů je narušena inhibitory transportního systému organických aniontů (např. ciclosporinem), což přispívá ke zvýšení jejich myotoxicity (2, 8).

Farmakodynamické interakce na rozdíl od farmakokinetických jsou více předvídatelné. Farmakodynamické interakce se mohou projevovat při působení na jeden receptor, výsledkem je antagonistický nebo synergický účinek. Nebo léčiva mohou působit na různé receptory, ale kvůli mechanismu může dojít k sumaci efektu (3).

S čím se může urolog setkat v praxi

Urologický pacient s CHOPN

Musíme dát pozor na současné užívání theophyllinu a fluorochinolonů. Ciprofloxacin je inhibítor CYP1A2, při jeho užívání spolu s theophyllinem významně narůstá koncentrace theophyllinu v krvi pacienta, což může způsobit nauzeu a zvracení, tachykardie, tremor nebo i křeče. Riziko je větší u pacientů s chronickým onemocněním jater, při abúzu alkoholu a u pacientů s chronic-

Tab. 3. Interakce v důsledku sumace efektu

Léky	Výsledek interakce
Antihypertenziva + vasodilatátory, inhibitory PDE5	Významná hypotenze
Kombinace tlumících CNS léků (alkohol, antiemetika, antihistaminika, sedativa, trankvilizátory)	Zmatenost, utlumení dýchání, coma, smrt
Kombinace léků, které prodlužují QT interval (amiodaron, disopyramid, makrolidy, chinolony)	Klinicky významná prolongace QT intervalu, riziko fatálních torsade de pointes
Methotrexát + co-trimoxazol	Megaloblastová anémie kvůli antagonismu s kyselinou listovou
Beta-blokátor + verapamil, diltiazem	Bradykardie, AV blokáda, srdeční selhání



kou srdeční slabostí. Pokud je theophyllin užíván současně s ciprofloxacinem, má být dávka theophyllinu snížena na maximálně 60 % doporučené dávky (9).

Urologický pacient s arteriální hypertenzí

Docela často se setkáváme v praxi, že při nasazení léků na léčbu benigní hypertrofie prostaty ze skupiny alfa-blokátoru (např. tamsulosin) urologem, dochází k významnému poklesu krevního tlaku (10). Lékař na to musí pacienta upozornit a eventuálně i redukovat antihypertenzní medikaci, aby nedošlo k nebezpečné hypotenzi a synkopě.

Další nebezpečí představuje současné užívání inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu. Výsledkem může být těžká hypotenze (11).

Urologický pacient s ICHS

Pacienti s ICHS skoro vždy mají statiny v chronické medikaci, což znamená riziko myalgii a rhabdomyolýzy, které je vyšší při souběžném podání některých antibiotik a antimykotik. Makrolidy významně interagují se simvastatinem, lovastatinem a atorvastatinem. Léková interakce azithromycinu se simvastatinem i atorvastatinem je velice slabá, klinicky nevýznamná. Pokud je tedy pacientům léčeným uvedenými statiny nezbytné podat některý z makrolidů, je vhodné zvážit podání azithromycinu. Alternativnou by bylo statiny na několik dní vysadit (12, 14).

Urologický pacient se stenokardií

Nitráty nebo alfa-blokátory při užívání s PDE-5 inhibitory mohou vyvolat těžkou prolongovanou hypotenzi. Kombinace sildenafilu s nitráty je považována za potenciálně fatální (3).

Urologický pacient s diabetes mellitus 2. typu

Deriváty sulfonilurey (glibenclamid, glimeperid a glipizid) jsou metabolizovány CYP2C9 a CYP3A4, to znamená, že jejich současné užívání s amiodaronem, trimetoprimem, flukonazolem, ketokonazolem, metronidazolem, klarithromycinem může vyvolat těžkou hypoglykémii. U takových pacientů bude nutno kontrolovat glykemický profil a včas redukovat dávku antidiabetik (13).

Závěr

Urolog se často setkává s pacientem, který užívá více léků z různých důvodů. Lékové interakce jsou přitom často podceněné a stávají se příčinou řady nežádoucích a občas i fatálních následků. Perioperační období je v tomto směru rizikovější, protože pacient dostává ke svojí chronické medikaci řadu dalších léčiv. Lékař musí vždy pomýšlet na možnost interakcí, zejména při nasazení antibiotik, antiarytmik, antikoagulantů, psychotropních léčiv a chránit pacienta před nekontrolovanými kombinacemi různých medikamentů.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.



LITERATURA

1. Kotík L. Předoperační vyšetření dospělých. Praha: Mladá fronta 2016: 135 s.
2. Stokley's Drug Interactions, Edited by Preston CL, Pharmaceutical Press, London, UK, 2019: 2048 s.
3. Holý J, M. Pešková. Lékové interakce a současná klinická praxe. Kardiologická revue – Interní medicína 2015; 17(1): 70–75.
4. Suchopár J, Prokeš M. Polypragmázie a lékové interakce. Vnitřní lékařství 2011; 57(9): 755–759.
5. Johnell K, Klarin I. The relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug interactions in the Elderly. A study over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug safety 2007; 30: 911–918.
6. Souhrn údajů o přípravku Almiral injekční roztok. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
7. Souhrn údajů o přípravku Ketonal injekční roztok. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
8. Květina J, Grundmann M. Farmakologické interakce. Klinická farmakologie a farmakoterapie 2003; 1: 17–21.
9. Souhrn údajů o přípravku Euphyllin CR N. [online] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication>.
10. Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty – prevence, účinné preparáty, nežádoucí účinky. Urol. praxi 2006; 5: 210–213.
11. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. The risk of hypotension following co-prescriptions of macrolide antibiotics and calcium channel blockers. Canadian Medical Association Journal 2011; 183(3): 303–307.
12. Golán L. Chyby a úskalí terapie statiny. Interní Med. 2003; 11: 552–553.
13. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2016; 7(2): 69–83.
14. Prokeš M. Lékové interakce diabetiků v ČR. Interní Med. 2008; 10(12): 562–566.



Farmakokinetické a farmakodynamické lékové interakce antiepileptik

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1, 2}

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

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

U přibližně 30 % epileptiků je ke kontrole záchvatů potřebná kombinaci dvou a více antiepileptik. Epilepsie je navíc chronické onemocnění vyžadující dlouholetou terapii, ke které je často nutné přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, které pacienti užívají. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u antiepileptik vysoké.

Klíčová slova: epilepsie, antiepileptika, interakce, terapeutické monitorování léčiv.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs

Approximately 30 % of patients with epilepsy are refractory to monotherapy and are invariably prescribed two or more antiepileptic drugs to control seizures. Because of the long-term nature of epilepsy treatment, it is inevitable that patients will be prescribed nonepilepsy drugs to treat comorbidities. Furthermore, patients with epilepsy may use over-the-counter medications. For these reasons, the propensity of drug-drug interactions is high.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, interaction, therapeutic drug monitoring.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., milan.grundmann@osu.cz
Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
Syllabova 19, 703 00 Ostrava

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2021; 35(1): 12–18
Článek přijat redakcí: 17. 2. 2021
Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2021



O existenci záchvatů jsou si lidé vědomi již od pravěku, přičemž první záznamy s popisy epileptických stavů spolu s používanou terminologií se objevují v období 2500 let před naším letopočtem (1). Prvním antiepileptikem (AEP) se stal v roce 1857 bromid draselný, který byl v roce 1912 nahrazen dosud užívaným fenobarbitalem (2). V současnosti je v České republice ve skupině antiepileptik (ATC skupina N03) registrováno 23 léčivých látek, klobazam je řazen mezi psycholeptika (ATC skupina N05). Monoterapie AEP umožňuje kontrolu epileptických záchvatů asi u 70 % pacientů, u zbývajících 30 % je potřebná kombinace dvou i více léčiv. Kromě své hlavní indikace léčby epilepsie se řada AEP užívá i při jiných diagnózách, jako jsou neuropatie, neuralgie, bipolární afektivní porucha a další. Epilepsie je bohužel chronické onemocnění vyžadující dlouhodobou, často i celoživotní farmakoterapii, ke které je většinou potřeba přidat další medikaci k léčbě neepileptických komorbidit. Nelze zapomenout ani na řadu volně prodejných léčiv, potravinových doplňků a rostlinných produktů, které pacienti často užívají i bez vědomí ošetřujícího lékaře. Tyto faktory jsou důvodem, proč je riziko lékových interakcí u AEP vysoké (3). Obecně zde platí, že látka pojmenovaná jako „perpetrator“ (pachatel) pozměňuje schopnosti souběžně užívaného léčiva označeného jako „victim“ (oběť) (4). Výsledek interakce může být buď prospěšný, kdy dojde ke zlepšení terapeutického účinku, nebo škodlivý, jestliže se zvýší riziko nežádoucího účinku nebo sníží terapeutický efekt léčiva. Skutečný vliv lékové interakce je však v konkrétním případě velice obtížné predikovat vzhledem k významné interindividuální variabilitě mezi pacienty. Zde platí slova jednoho ze zakladatelů moderní farmakoterapie Sira Williama Oslera, vyřčená v roce 1903 (5): **„Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals**

react alike and behave alike under abnormal conditions which we know as disease“, (pozn. volný překlad autorů: **„Variabilita je zákonem života a tak, jako nejsou stejné dvě tváře, tak nejsou stejná dvě těla a dva jedinci nereagují stejně a nechovají se stejně za abnormálních podmínek, které jsou známy jako nemoci.“**). Kromě vlastní interakce mezi léčivy se na výsledném klinickém projevu může podílet genetický polymorfismus jak metabolizujících enzymů, tak lékových transportérů, souběžná hepatální nebo renální insuficience ovlivňující distribuci, metabolismus a exkreci léčiva, nebo změna farmakokinetiky léčiv způsobená změnou fyziologického stavu (těhotenství, kojení) či věkem (novorozenci, děti, senioři). Nelze zapomínat ani na to, že léková interakce neovlivňuje klinický stav pacienta pouze při přidání léčiva ke stávající medikaci, ale také po jeho vyjmutí, kdy může opačným způsobem dojít u zbývajících léčiv ke snížení nebo zvýšení účinnosti či zvýšení rizika toxicity. K objektivizaci vlivu uvedených faktorů na výslednou aktuální plazmatickou koncentraci AEP a pomůckou k nejvhodnější úpravě dávkování k dosažení optimální kompenzace klinického stavu konkrétního pacienta je terapeutické monitorování léčiv (TDM). Tato metoda oboru klinické farmakologie byla zavedena v padesátých a začátkem šedesátých let minulého století Buchthalem a jeho skupinou, která našla souvislost mezi plazmatickou koncentrací fenytoinu a fenobarbitalu s kontrolou záchvatů a toxicitou centrálního nervového systému (6). Od sedmdesátých let je terapeutické monitorování AEP součástí rutinní klinické praxe a je také známkou multidisciplinární spolupráce mezi farmakology, farmaceuty, toxikology, neurology a pediatri s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků AEP (3). Tato metoda umožňuje posoudit nejen vliv



lékových interakcí, ale také intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky AEP, případnou toxicitu a pacientovu adherenci k léčbě. U většiny AEP je uváděno referenční rozmezí, které definuje sérové koncentrace, při kterých je u většiny pacientů očekáváno dosažení optimální klinické odpovědi. Přesto však může část pacientů vyžadovat koncentrace mimo tato referenční rozmezí. Proto by v těchto případech měla být terapie vedena na základě „individuální terapeutické koncentrace“, tedy koncentrace, při které je dosažen stav bez záchvatů s dobrou snášenlivostí medikace, případně jako nejlepší kompromis mezi zlepšením kontroly záchvatů a na koncentraci závislými nežádoucími účinky. TDM tak přispívá k personalizaci farmakoterapie epilepsie (7). Téma lékové interakce antiepileptik je velice rozsáhlé a autoři přehledových publikací se proto většinou zaměřují zejména na problematiku metabolizujících enzymů (3, 8). Proto jsme se pokusili přidat také nejnovější informace týkající se dalších částí farmakokinetiky (např. lékové interakce na úrovni absorpce nebo lékových transportérů) i interakcí antiepileptik se složkami potravy. Lékové interakce lze rozdělit na dva základní typy, a to interakce farmakokinetické a farmakodynamické.

Farmakokinetické interakce

Farmakokinetické interakce jsou spojeny se změnou koncentrace léčiva a/nebo jeho metabolitů v periferním plazmatickém prostoru a v případě centrálně účinkujících léčiv (včetně AEP) také v centrálním kompartmentu (např. v mozkomíšním moku nebo v extracelulární tekutině v místě působení léčiva). Tento typ interakcí se může vyskytnout v jakékoliv části farmakokinetiky, tj. v průběhu absorpce, distribuce, metabolismu nebo exkrece.

Absorpce

Lékové interakce AEP nejsou během absorpce časté. Jako příklad bývá některými autory uváděn vliv současně užívaných antacid, která mohou snižovat absorpci některých AEP (např. fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu a gabapentinu) v důsledku snížení acidity žaludku a tvorby nerozpustných komplexů (9). Známá je také interakce AEP s enterální výživou, obvykle podávanou nasogastrickou sondou, jejímž výsledkem může být snížení plazmatické koncentrace AEP vedoucí k redukci jeho terapeutického účinku a zvýšení rizika vzniku záchvatů. Tyto případy jsou popisovány zejména u fenytoinu (10), přičemž japonští autoři spojují pokles plazmatické koncentrace tohoto AEP zejména s podáváním enterální výživy obsahující vlákninu a doporučují nejprve podat fenytoin a až za 2 hodiny poté aplikovat enterální výživu (11, 12). Tato farmakokinetická interakce s enterální výživou obsahující vlákninu je nově popisována na zvířecím modelu i u karbamazepinu (13). Stejný výsledek, tj. snížení absorpce vedoucí ke snížení plazmatické koncentrace a dekompenzaci klinického stavu prokázala také zatím jediná kazuistika u pacienta, kterému byla souběžně podávána kyselina valproová tentokrát s proteinovým doplňkem do perkutánní endoskopické gastrostomie (14). Vhodnou pomůckou pro podávání léčiv sondou je doporučení Pracovní skupiny České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP uvedené na webových stránkách: <https://www.coskf.cz/spolecnost/pracovni-skupiny/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/doporuceni-coskf-pro-podani-leciv-sondou>.

Distribuce

Po dosažení systémové cirkulace se léčiva v různé míře vážou na plazmatické bílkoviny, nejčastěji albumin (tabulka 1). V případě kombinace léčiv (včetně AEP) dochází k soutěžení o tato vazebná místa, což může vyústit ve



vytlačení AEP z vazby na plazmatický albumin a tím ve zvýšení tzv. volné (neboli nevázané) frakce léčiva. Tato volná část je poté schopná interagovat jak s buněčnými receptory (je tedy farmakologicky aktivní), tak s hepatálními metabolizujícími enzymy, přičemž její výsledná koncentrace závisí na dávce léčiva a jeho hepatální clearance. Z tohoto důvodu je u AEP silně vázaných na plazmatické bílkoviny vhodné monitorovat nejen celkovou, ale také volnou koncentraci. Nejtypičtějším příkladem je kombinace fenytoinu (DPH) s kyselinou valproovou (VPA), kdy VPA nejenže vytlačuje DPH z vazby na plazmatický albumin, ale také inhibuje jeho saturabilní metabolismus. Výsledkem této kombinované interakce může být snížení celkové plazmatické koncentrace DPH, která však nevyžaduje úpravu dávky, protože nevázaná (farmakologicky aktivní) koncentrace není ovlivněna. V některých případech však přidání VPA k již nastavené dávce DPH může vést ke zvýšení jak celkové, tak volné koncentrace DPH a k intoxikaci. Jestliže se u pacienta objeví známky toxicity, měla by být dávka DPH snížena. Zvláštní pozornost si navíc zaslouží pacienti s hypoalbuminemií různého původu (15).

Metabolismus

Metabolismus je nejvýznamnějším mechanismem eliminace léčiv, který zodpovídá za většinu klinicky významných interakcí antiepileptik. Metabolické procesy, jako je konjugace pomocí uridin 5'-difosfo-glukuronyl transferáz (UGTs) a beta-oxidace, jsou v případě AEP relevantní, avšak nejvýznamnější roli zde má systém cytochromu P450 (CYP). Do metabolismu AEP je zapojeno deset různých isoenzymů CYP (1A1, 1A2, 2A6, 2B, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4, tabulka 1), přičemž tři z nich jsou považovány z hlediska interakcí AEP za zvláště významné: CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Isoenzymy systému UGTs se uplatňují zejména u es-

likarbazepinu, lamotriginu a kyseliny valproové (tabulka 1). Farmaka, která jsou daným isoenzymem metabolizována, se označují jako „substráty“. Řada léčiv jak ze skupiny AEP (tabulka 2), tak mnoha dalších terapeutických skupin (tabulka 3) je schopna funkci isoenzymů CYP P450 nebo UGTs zvýšit („induktory“) nebo snížit („inhibitory“). Výsledkem působení „induktorů“ je zvýšená metabolizace „substrátů“ vedoucí ke snížení jejich účinku, naopak vlivem „inhibitorů“ může dojít ke snížené metabolizaci „substrátů“ a intoxikaci pacienta (graf 1). V případě podávání „substrátu“ ve formě neúčinného proléčiva, které se v organismu musí nejprve metabolizovat na farmakologicky aktivní metabolit, je účinek opačný. Přidaný „induktor“ zvyšuje metabolizaci tohoto „substrátu“ na aktivní metabolit s rizikem zvýšení jeho účinku a toxicity, naopak „inhibitor“ snižuje metabolizaci proléčiva na účinnou formu a tím dochází ke snížení jeho terapeutického účinku. Tento proces je závislý na dávce (respektive koncentraci) daného léčiva a může zahrnovat několik různých isoenzymů CYP P450, UGTs nebo obou systémů současně. Některá léčiva mohou u určitého isoenzymu působit jako induktor a u jiného isoenzymu jako inhibitor. Co se týká vlastních antiepileptik, fenobarbital, primidon, fenytoin a karbamazepin působí jako hlavní induktory isoenzymů CYP P450, zatímco kyselina valproová je známým inhibitorem. Kromě indukčního vlivu na isoenzymy CYP P450 jsou uvedené AEP současně induktory isoenzymů skupiny UGTs, kyselina valproová v tomto systému působí také jako inhibitor. Karbamazepin je navíc cestou CYP3A4 schopen během prvních tří týdnů po nasazení indukovat svůj vlastní metabolismus (autoindukce). Interakce zahrnující indukci metabolizujících enzymů probíhají pomaleji než interakce inhibiční, protože indukce vyžaduje syntézu nových proteinů a může tedy trvat několik dní nebo i týdnů než

**Tab. 1.** Základní charakteristika antiepileptik – vazba na plazmatické bílkoviny a způsob eliminace (2, 3, 19)

antiepileptikum	vazba na bílkoviny plazmy	způsob eliminace
brivaracetam	35 %	amidáza, CYP2C19
diazepam	98 %	CYP: 3A4, 2C19
eslikarbazepin	44 %	esterázy, UGT: 1A4, 1A9, 2B4, 2B7, 2B17
ethosuximid	22 %	CYP: 3A, 2E1, 2B
fenobarbital	48 %	CYP: 2C9, 2C19, 2E1
fenytoin	92 %	CYP: 2C9, 2C19
gabapentin	0 %	renálně v nezměněné formě
kanabidiol	94 %	CYP: 2C19, 3A4, 2C9, 1A1, 1A2, 2D6; UGT: 1A7, 1A9, 2B7
karbamazepin	75 %	CYP: 1A2, 2C8, 3A4 (epoxid metabolizován epoxid-hydrolázou)
klobazam	90 %	CYP: 3A4, 2C19
klonazepam	90 %	CYP3A4
lakosamid	14 %	CYP: 2C19, 2C9, 3A4
lamotrigin	66 %	UGT: 1A1, 1A4, 2B7
levetiracetam	3 %	esteráza B, 70 % renálně v nezměněné formě
perampanel	98 %	CYP3A4
pregabalin	0 %	renálně v nezměněné formě
primidon	33 %	CYP: 2C9, 2C19
rufinamid	28 %	hydrolýza nezávislá na CYPs
stiripentol	96 %	CYP: 1A2, 2C19, 3A4
sultiam	29 %	částečná metabolizace v játrech neznámými enzymy
tiagabin	98 %	CYP3A4



Tab. 1. Pokračování

topiramát	20 %	neidentifikovaný CYP, močí v nezměněné formě
valproát	93 %	CYP: 2A6, 2B6, 2C9, 2C19; UGT: 1A3, 2B7; β -oxidace
vigabatrin	17 %	renálně v nezměněné formě
zonisamid	40 %	CYP3A4

je klinický efekt interakce patrný. V případě enzymatické inhibice závisí časový průběh interakce na eliminačním poločasu původního (tj. ovlivněného) léčiva, takže se po vysazení interagujícího léčiva zvýší aktivita ovlivněného léčiva tím rychleji, čím kratší je jeho biologický poločas (16). S lékovými interakcemi je spojen pojem „fenokonverze“, kterým je v odborné literatuře označován nesoulad („mismatch“) mezi genotypicky predikovanou (genotyp) a skutečnou, negenetickými faktory ovlivněnou (fenotyp) schopností jedince metabolizovat léčiva zejména pomocí cytochromu P450. Tato genotypicko–fenotypická neshoda může mít významné klinické důsledky a může vyústit v suboptimální léčbu pacienta (17).

Exkrece

Přestože jsou lékové interakce AEP na úrovni renální exkrece vzácné, nelze je u léčiv vylučovaných stejným způsobem zcela vyloučit (15).

Významnou roli v absorpci, distribuci, metabolismu i eliminaci léčiv (včetně AEP) mají tzv. lékové transportéry. V současnosti je zřejmě nejznámějším P-glykoprotein (P-gp), který umožňuje transport xenobiotik ven z buněk apikální membrány různých orgánů. Jeho přítomnost v gastrointestinálním traktu snižuje absorpci léčiv po perorálním podá-

ní, v játrech a ledvinách se podílí na vylučování léčiv žlučí nebo močí. Tím dochází k ovlivnění tkáňové distribuce léčiv, které jsou „substráty“ P-gp, s důsledkem snížení jejich terapeutického účinku. Podobně jako u metabolizujících enzymů typu CYP P450 nebo UGTs působí řada léčiv nejen jako „substráty“, ale také jako „inhibitory“ nebo „induktory“ různých transportérů, takže v případě užívání polyterapie (včetně AEP) může dojít ke klinicky významným lékovým interakcím, vedoucím ke zvýšení terapeutického účinku „substrátu“, toxicitě nebo naopak k terapeutickému selhání. Co se týká působení transportérů na vznik klinicky významných lékových interakcí, jejich vliv je považován za srovnatelný s metabolizujícími enzymy (CYP P450, UGTs), avšak s doposud výrazně menším množstvím informací. Více na toto téma v článku „**Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi**“ autorů Kacířová I. a Grundmann M. ve stejném čísle časopisu.

Farmakokinetické interakce mezi jednotlivými AEP jsou uvedeny v tabulce 4 (3). Ve sloupečku „původní AEP“ je uvedeno prvotně užívané léčivo, ve sloupečku „přidané AEP“ vliv přidaného AEP na léčivo již užívané.

Příklad: prvotně užíván lamotrigin (viz sloupeček „původní AEP“, lamotrigin)



- po přidání fenytoinu (viz sloupeček „**přidané AEP**“, zkratka „**feny**“) dojde ke ↓ (snížení) plazmatické koncentrace lamotriginu
- po přidání valproátu (viz sloupeček „**přidané AEP**“, zkratka „**valp**“) dojde ke ↑ (zvýšení) plazmatické koncentrace lamotriginu.

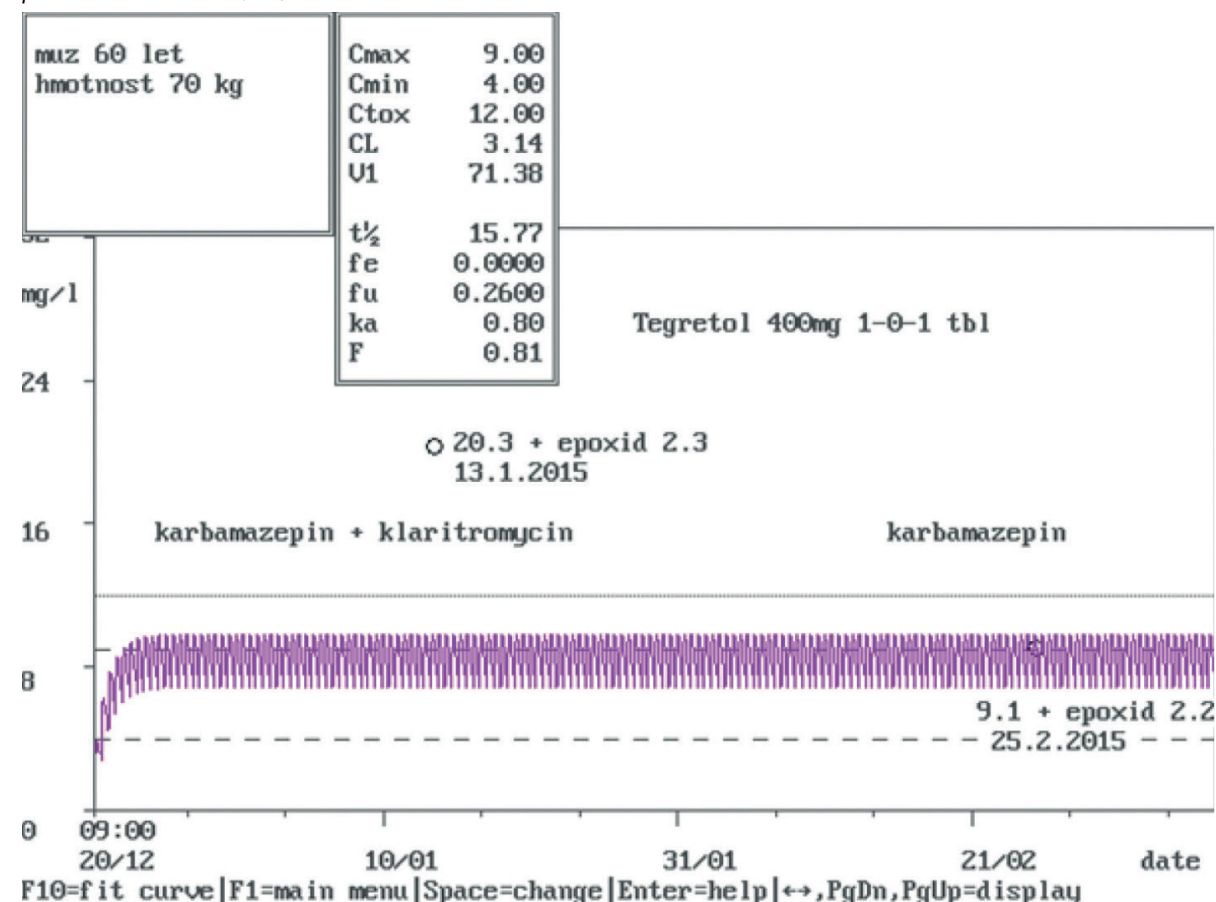
Naopak při potřebě zjistit vliv lamotriginu jako „přidaného AEP“ na „původní AEP“ fenytoin nebo valproát, je třeba si najít:

- fenytoin ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je „–“ (tj. lamotrigin nemá vliv na plazmatickou koncentraci fenytoinu)
- valproát ve sloupečku „původní AEP“ a vliv lamotriginu ve sloupečku „přidané AEP“, zkratka „lamo“, výsledkem je ↓ (snížení) plazmatické koncentrace valproátu

Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce mají za následek změnu farmakologického účinku léčiva bez ovlivnění jeho koncentrace v plazmě nebo v oblasti centrálního nervového systému. Tyto interakce se uskutečňují mezi léčivy, které mají podobný nebo opačný mechanismus účinku a lze je využít ke zvýšení účinnosti nebo snížení toxicity. Bohužel, tento typ interakcí lze identifikovat a objektivizovat mnohem hůře než interakce farmakokinetické. Kombinace AEP s rozdílným mechanismem účinku může v některých případech vést ke zvýšení účinnosti a snížení rizika nežádoucích účinků, jindy se však sice zvyšuje účinnost, avšak zároveň stoupá riziko toxicity. K příkladům farmakodynamických interakcí, které lze vysvětlit na základě synergického efektu ovlivňujícího účinnost nebo naopak nežádoucí účinky, patří kombinace vigabatrinu

Graf 1. Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (23)



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem (substrát CYP3A4) v dávce 2 × 400 mg tbl v kombinaci s klaritromycinem (inhibitor CYP3A4), pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla za týden společného užívání stanovena údolní koncentrace karbamazepinu vysoce nad horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc po vysazení klaritromycinu byla údolní koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 9,1 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l) a pacient byl bez dříve uváděných potíží.

nebo pregabalínu s blokátory sodíkových kanálů (supraaditivní protizáchvatový účinek) nebo lakosamidu v kombinaci s jinými blokátory sodíkových kanálů (infraaditivní protizáchvatový účinek a neurotoxický

Tab. 2. Vliv antiepileptik na metabolizující enzymy souběžně užívaných léčiv (20)

antiepileptikum	vliv na metabolizující enzymy
brivaracetam	středně silný inhibitor epoxid-hydrolázy
eslikarbazepin	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2C9, CYP2C19
fenobarbital	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
fenytoin	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGTs, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
kanabidiol	inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A9, UGT2B7, metabolit 7-karboxy-kanabidiol inhibitor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6
karbamazepin	induktor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT2B7, UGT2B15, epoxid-hydrolázy, P-glykoproteinu
klobazam	slabý induktor CYP3A4; slabý inhibitor CYP2C19, CYP2D6
lamotrigin	slabý induktor UGTs
perampanel	slabý induktor CYP3A4
primidon	induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4, UGT, epoxid-hydrolázy
rufinamid	slabý induktor CYP3A4, UGTs; slabý inhibitor CYP2E1
stiripentol	inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
sultiam	inhibitor CYP2C19
topiramát	slabý induktor CYP3A4, beta-oxidace, UGT1A4; slabý inhibitor CYP2C19
valproát	inhibitor CYP2C9, UGT1A4, UGT2B7, epoxid-hydrolázy
vigabatrin	slabý induktor CYP2C9

**Tab. 3.** Příklady substrátů, inhibitorů a induktorů vybraných isoenzymů cytochromu P450 a UGTs (4, 21, 22)

isoforma	substráty	inhibitory	induktory
CYP1A2	amitriptylin, duloxetin, fluvoxamin, klozapin, leflunomid, lidokain, mexiletin, mirtazapin, olanzapin, propranolol, ropivakain, talidomid, teofylin, tizanidin, zolmitriptan, zolpidem	acyklovir, alopurinol, amiodaron, ciprofloxacin, ethinylestradiol, fluvoxamin, isoniazid, mexiletin, propafenon, propranolol, tiklopidin, verapamil	kouření, omeprazol, rifampicin, ritonavir, tipranavir, teriflunomid
CYP2C9	amitriptylin, diklofenak, glimepirid, glipizid, ibuprofen, indometacin, meloxikam, naproxen, nateglinid, tamoxifen, S-warfarin	amiodaron, flukonazol, fluvoxamin, isoniazid, kotrimoxazol, metronidazol, paroxetin, sertralin, vemurafenib, vorikonazol, zafirlukast	aprepitant, bosentan, dabrafenib, darunavir, enzalutamid, rifampicin, ritonavir
CYP2C19	citalopram, paroxetin, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, proguanil, propranolol, rabeprazol	esomeprazol, flukonazol, fluoxetin, fluvoxamin, lansoprazol, loratadin, modafinil, moklobemid, omeprazol, paroxetin, tiklopidin, vorikonazol	apalutamid, efavirenz, enzalutamid, lopinavir, rifampicin, ritonavir, tipranavir
CYP3A4/5	alprazolam, amiodaron, atazanavir, atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, cyklosporin, domperidon, donepezil, eplerenon, hydrokortison, imatinib, indinavir, irinotekan, klaritromycin, midazolam, quetiapin, rivaroxaban, sildenafil, simvastatin, sufentanyl, takrolimus, tikagrelor, tolvaptan, tyrozin-kinázové inhibitory, vinkristin, R-warfarin, zolpidem	amiodaron, ciprofloxacin, diltiazem, flukonazol, imatinib, indinavir, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, kobicistat, metronidazol, posakonazol, ritonavir, saquinavir, verapamil, vorikonazol	aprepitant, dexametazon, metamizol, mitotan, modafinil, prednison, rifampicin, tipranavir, vemurafenib, vinblastin
UGT1A1	atazanavir, buprenorfin, estradiol, ethinylestradiol, etoposid, ezetimib, fulvestrant, furosemid, irinotekan, karvedilol, klozapin, kyselina salicylová, levofloxacin, moxifloxacin, naltrexon, paracetamol, raloxifen, raltegravir, simvastatin, thyroxin, warfarin	UGTs: atazanavir, dapagliflozin, diazepam, diklofenak, entakapon, everolimus, flukonazol, ibuprofen, indometacin, ketokonazol, ketoprofen, kodein, levotyroxin, metadon, morfin, naproxen, sertralin, takrolimus, trimetoprim, tyrozin kinázové inhibitory, zafirlukast	UGTs: dexametazon, ethinylestradiol, ganciklovir, klofibrát, kouření tabáku, rifampicin, ritonavir
UGT1A4	haloperidol, chlorpromazin, itraconazol, ketotifen, klozapin, kyselina salicylová, olanzapin, paracetamol, posakonazol, takrolimus, tamoxifen, vorikonazol		
UGT2B7	buprenorfin, dabigatran, diklofenak, dobutamin, ezetimib, flukonazol, furosemid, haloperidol, ibuprofen, indometacin, karvedilol, kodein, kyselina salicylová, lorazepam, morfin, naloxon, paracetamol, propranolol, tamoxifen, tramadol		



Tab. 4. Interakce mezi jednotlivými antiepileptiky (3)

*přidané AEP	briv	dia	esli	etho	feno	feny	gab	kan	karb	klob	klon	lako	lamo	leve
*původní AEP														
brivaracetam		–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
diazepam	–		–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
eslikarbazepin	–	–		–	–	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
ethosuximid	–	–	–		↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
fenobarbital	–	–	–	–		↑	–	–	–	–	–	–	–	–
fenytoin	–	↑	↑	–	↓↑		–	↑	↓↑	↑	–	–	–	–
gabapentin	–	–	–	–	–	–		–	–	–	–	–	–	–
kanabidiol	–	–	–	–	↓	↓	–		↓	↑*	–	–	–	–
karbamazepin	↑*	–	–	–	↓	↓	–	–		↓	–	–	–	–
klobazam	–	–	–	–	↓	↓	–	↑*	↓		–	–	–	–
klonazepam	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–		–	–	–
lakosamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–		–	–
lamotrigin	–	–	↓	–	↓	↓	–	↑	↓	–	–	–		–
levetiracetam	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	↓	
perampanel	–	–	–	–	–	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
pregabalin	–	–	–	–	–	↓	↓	–	–	–	–	–	–	–
primidon	–	–	–	↑	–	↓	–	–	↓	↑	–	–	–	–
rufinamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
stiripentol	–	–	–	–	↓	↓	–	↑	↓	↑	–	–	–	–
sultiam	–	–	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–	–	–
tiagabin	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
topiramát	–	–	↓	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–
valproát	–	–	↓	↓	↓	↓	–	–	↓	↑	–	–	↓	–
vigabatrin	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
zonisamid	–	–	–	–	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–



Tab. 4. pokračování

*přidané AEP	per	pre	pri	ruf	stir	sult	tia	top	valp	vig	zoni
*původní AEP											
brivaracetam	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
diazepam	–	–	↓	–	–	–	–	–	↑ ^f	–	–
eslikarbazepin	–	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–
ethosuximid	–	–	↓	–	↑	–	–	–	↑	–	–
fenobarbital	–	–	–	↑	↑	↑	–	–	↑	–	–
fenytoin	–	–	–	↑	↑	↑	–	↑	↓↑	–	–
gabapentin	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
kanabidiol	–	–	–	–	↓*	–	–	–	–	–	–
karbamazepin	–	–	↓	↓	↑	–	–	–	↑*	–	↑*
klobazam	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–
klonazepam	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–
lakosamid	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
lamotrigin	–	–	↓	↓	–	–	–	–	↑	–	–
levetiracetam	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
perampanel		–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–
pregabalin	–		–	–	–	–	–	–	–	–	–
primidon	–	–		–	↑	↑*	–	–	↑*	–	–
rufinamid	–	–	↓		–	–	–	–	↑	↓	–
stiripentol	–	–	↓	–		–	–	–	–	–	–
sultiam	–	–	↓	–	–		–	–	–	–	–
tiagabin	–	↓	↓	–	–	–		–	↑ ^f	–	–
topiramát	–	–	↓	–	–	–	–		↓	–	–
valproát	–	–	↓	–	↑	–	↓	↓		–	–



Tab. 4. pokračování

vigabatrin	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–
zonisamid	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	

↓ – snížení plazmatické koncentrace, ↑ – zvýšení plazmatické koncentrace, ^f – volná frakce, * – metabolit (karbamazepin-10,11-epoxid; fenobarbital; N-desmethyloklobazam; 7-hydroxy-kanabidiol)

^xve sloupečku „původní AEP“ je uvedena „oběť“ lékové interakce, v odpovídajícím řádku pak vliv jednotlivých AEP jako „pachatelů“ na plazmatickou koncentraci „původního“ AEP

synergismus). Klinicky výhodné kombinace jsou patrné většinou mezi AEP s různým mechanismem účinku nebo u souběžného podávání AEP s vícečetnými mechanismy; zvýšení rizika neurotoxicity a/nebo snížení antikonvulzivního efektu bylo pozorováno u AEP sdílejících stejný mechanismus účinku. Přestože jsou některá spojení AEP v určitých případech osvědčená (fenobarbital + fenytoin u tonických záchvatů, etosuximid + valproát u absencí, lamotrigin + valproát u různých typů epilepsie/záchvatů), v humánní medicíně dosud neexistuje zcela jasný důkaz o vhodnosti kombinace jednotlivých AEP a dostupné údaje jsou většinou získány z experimentálních (tj. zvířecích) modelů a preklinických studií. Definitivní důkaz o aditivním nebo supraaditivním účinku kombinací antiepileptik lze získat pouze pomocí randomizovaných kontrolovaných studií. Do té doby mohou

k predikci podstaty farmakodynamických interakcí empiricky pomocí znalosti mechanismu účinku jednotlivých AEP (18).

Závěr

Riziko lékových interakcí je u antiepileptik vysoké. Farmakodynamické interakce lze zatím odhadnout pouze empiricky pomocí znalostí mechanismu účinku jednotlivých antiepileptik. Farmakokinetické interakce je možno objektivizovat pomocí terapeutického monitorování koncentrací antiepileptik s cílem optimalizace farmakoterapie u individuálních pacientů tak, aby bylo dosaženo potlačení epileptických záchvatů s minimalizací nežádoucích účinků. Bohužel i v případě lékových interakcí podléháme jako lékaři jednomu z Murphyho zákonů: „**Lékař je tu od toho, aby nemocnému zakázal, co má nejradši, a potom ho svou léčbou dorazil**“.

LITERATURA

1. Patel P, Moshé SL. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020 Jan 10; 5(1): 22–35.
2. Landmark CJ, Johannesse SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016 Dec 1; 18(4): 367–383.
3. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018 Oct; 40(5): 526–548.
4. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug

- metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun; 45(6): 1121–1132.
5. Lesko LJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(4): 458–466.
6. Buchthal F, Svensmark O. Aspects of the pharmacology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 373–384.
7. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(2): 9–15.
8. Koříšková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interak-



ce mezi antiepileptiky. Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 19–23.

9. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014; 16 (4): 409–432.

10. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. Neurology 1982; 32: 570–572.

11. Kitada N, Nishiyama Y, Watari M, Kuroda K, Kubo S, Nakata H, Ohnishi N, Yokoyama T. Reductions in plasma phenytoin concentrations during nasogastric enteral feeding in the patients with cerebral infarction. Jpn J TDM 2002; 3: 282–287.

12. Urashima Y, Urashima K, Ohnishi M, Matsushita K, Suzuki K, Kurachi K, Nishihara M, Katsumata T, Myotoku M, Ikeda K, Hirotani Y. Interaction between phenytoin and enteral nutrients and its influence on gastrointestinal absorption. Pharmazie 2019; 74: 559–562.

13. Nagai K, Omotani S, Shibano M, Kobayashi A, Ito A, Nishimura I, Hatsuda Y, Mukai J, Teramachi H, Myotoku M. Effects of semi-solidification of enteral nutrients on the pharmacokinetic behavior of orally administered carbamazepine in rats. Int J Med Sci. 2019; 16(9): 1283–1286.

14. VandenBerg A, Broadway J. Enteral administration of protein supplement and valproate: A potential pharmacokinetic interaction. Ment Health Clin [Internet]. 2017; 7(1): 10–12.

15. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. Epilepsia 2002; 43(4): 365–385.

16. Landmark CJ, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepilep-

tic drugs: current status and future prospects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020 Mar; 16(3): 227–238.

17. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. J Clin Med. 2020 Sep 7; 9(9): 2890.

18. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. Epilepsy Behav. 2020 Mar; 104(Pt A): 106939.

19. Morano A, Fanella M, Albini M, Cifelli P, Palma E, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020 Feb 7; 16: 381–396.

20. Spina E, Pisani F, de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. Pharmacol Res. 2016 Apr; 106: 72–86.

21. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. Archives of Toxicology 2020; 94: 3671–3722.

22. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. Pharmacol Ther. 2014 Jan; 141(1): 92–116.

23. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.



Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová

1. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Základem léčby srdečního selhání jsou inhibitory ACE (iACE) a betablokátory, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA). V případě intolerance ACEi jsou indikovány sartany – blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARB).

Blokátory renin angiotenzinového systému a betablokátory by měly být podávány v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika. U vybraných nemocných je možné přidat digoxin.

Objevují se 3 nové lékové skupiny se slibnou budoucností:

1. Na základě výsledků studie PARADIGM-HF mohou být inhibitory ACE u symptomatických nemocných nahrazeny inhibitorem receptoru AT1 pro angiotensin 2 a inhibitorem neprilysinu – ARNI, genericky sakubitril/valsartan.
2. U diabetes mellitus či prediabetes jsou současně doporučovány k léčbě srdečního selhání inhibitory receptorů pro sodíkoglukózový co-transporter-2 (SGLT2) v ledvinách.
3. Rozsáhlý výzkum je prováděn s omecamtiv mecarbilem u akutního srdečního selhání, vericiguatem a dalšími perspektivními léky.

Klíčová slova: srdeční selhání, farmakoterapie, ACE inhibitory, sartany, betablokátory, diuretika, digoxin, sakubitril/valsartan, inhibitory SGLT-2-glifloziny, omecamtiv mecarbíl, vericiguat.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, jiri.vitovec@fnusa.cz
1. interní kardioangiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2021; 35(2): 54–59
Článek přijat redakcí: 26. 1. 2021
Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2021



Modern trends in pharmacological treatment heart failure

ACE inhibitors and betablockers are the cornerstone of the treatment of heart failure, MRA should be added. Angiotensin receptor blockers (ARB) are indicated in the case of ACE inhibitors intolerance.

Renin angiotensin blockers and betablockers should be given in maximal tolerated doses. Diuretics are given to the symptoms relieve – dyspnoe or oedema. Digoxin is indicated in selected patients.

There are 3 new promising groups of drugs:

1. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor – ARNI – Sacubitril/Valsartan can replace the ACE-I according to the results of the PARADIGM-HF trial.
2. Sodium–glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with diabetes mellitus/prediabetes.
3. A huge clinical research is done with omecamtiv mecarbil, vericiguat and other perspective drugs.

Key words: heart failure, pharmacotherapy, ACE inhibitors, sartans, betablockers, diuretics, digoxin, sacubitril/valsartan, inhibitors SGLT2-gli-flozins, omecamtiv mecarbil, vericiguat, new drugs.

Cíle léčby srdečního selhání

Cílem léčby pacientů se srdečním selháním je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života, zabránit jejich hospitalizaci a snížit mortalitu. Evropská doporučení 2016 poprvé staví kvalitu života na rovnocennou úroveň mortalitě, a tedy léky, které zlepšují kvalitu života resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu. Strategii farmakologické i nefarmakologické léčby ukazuje obr. 1.

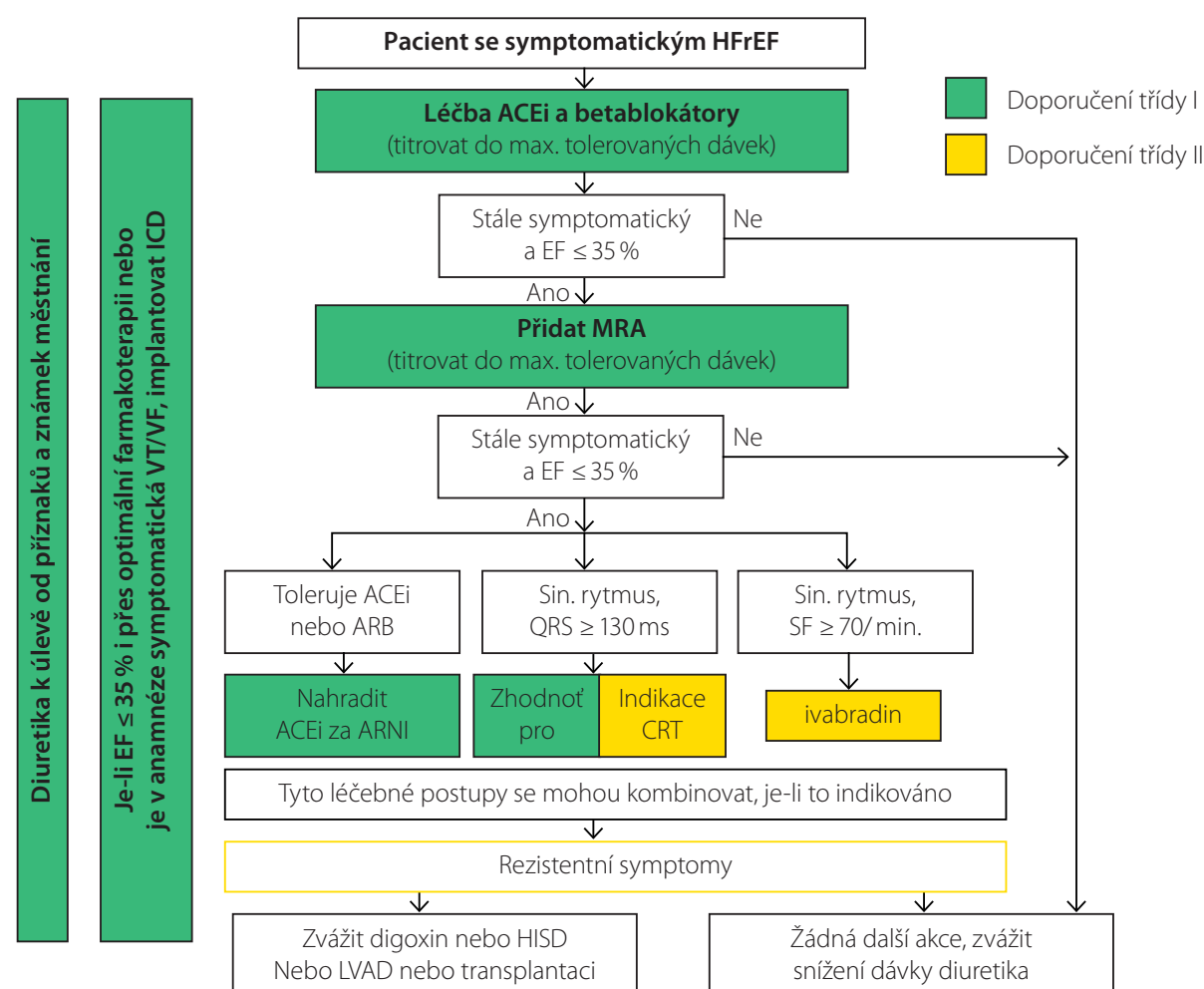
Je prokázáno, že neurohumorální antagonisté (inhibitory ACE, blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin 2 ARB, blokátory mineralokortikoidních receptorů – MRA a betablokátory) prodlužují přežití pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF), a jsou proto doporučovány pro léčbu každého pacienta, pokud nejsou kontraindikovány nebo

netolerovány. Zatím nebylo prokázáno, že by sartany (ARB) snižovaly úmrtnost nemocných s HFrEF více než inhibitory ACE, proto by se jejich podávání mělo omezit na nemocné s intolerancí inhibitorů ACE. Dále přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA), při jejich intoleranci je někdy doporučena kombinace inhibitorů ACE + ARB ale za pečlivých kontrol u kardiologa či internisty (efekt na mortalitu u této kombinace nebyl zatím prokázán). Ivabradin, lék blokující If kanál v sinusovém uzlu, snižuje zvýšenou srdeční frekvenci u nemocných se sinusovým rytmem, s níž se lze často u HFrEF setkat; rovněž bylo prokázáno, že zlepšuje výsledek léčby a jeho použití je tedy třeba ve vhodných případech zvážit (1–3).

Výše uvedené léky je u pacientů se symptomy a/nebo se známkami městnání nutno užívat spolu s diuretiky. Podávání diuretik je nutno upravit podle klinického stavu pacienta.



Obr. 1. Algoritmus léčby pacienta se symptomatickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí



ACEi – ACE inhibitory, ARB – angiotenzin II blokátory receptoru AT₁ – sartany, ARNI – sakubitril valsartan, CRT – resynchronizační terapie, EF – ejekční frakce, H-ISD – hydralazin-isosorbid dinitrát, LVAD – levokomorové srdeční podpory, MRA – blokátory mineralokortikoidních receptorů

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (iACE)

Je prokázáno, že inhibitory ACE snižují mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF a jejich užívání se doporučuje – pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány – u všech nemocných se sníženou ejekční frakcí. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým srdečním selháním, později i u nemocných s lehčím srdečním selháním např. ve studiích SAVE a SOLVD. Inhibitory ACE je nutno postupně titrovat až na maximální tolerovanou dávku. Ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka lisinoprilu snižuje mortalitu a hospitalizace více než malá dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů suboptimální dávky iACE, zde je pečlivé zvážení co nejvyšší tolerované dávky. Inhibitory ACE jsou rovněž doporučovány u pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí LK. Evropská doporučení uvádějí inhibitory ACE: ramipril, trandolapril a lisinopril a jako historické: enalapril a captopril (4).

Blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (ARB) – sartany

Sartany (ARB) měly např. ve studiích ELITE II, OPTIMAL, VALIANT či VAL-HEFT srovnatelný efekt s inhibitory ACE, ale měly by být podávány v případě intolerance jako náhrada za iACE (suchý kašel, angioedém). ESC Guidelines 2016 doporučují i kombinaci inhibitorů ACE + sartanů, ale jen v případě intolerance MRA. Doporučeny jsou losartan, candesartan a valsartan (1, 5).



Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Podávat MRA (spironolakton a eplerenon) se doporučuje všem symptomatickým pacientům (i přes léčbu iACE a betablokátozem) se srdečním selháním a ejekční frakcí $\leq 35\%$ s cílem snížit mortalitu a hospitalizace. Příznivý vliv byl prokázán např. ve studii EPHEsus (1, 4). MRA tedy přidáváme k inhibitorům ACE či sartanům všem symptomatickým nemocným.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se MRA podává pacientům s poškozením renálních funkcí a nemocným s hodnotami draslíku v séru $> 5,0 \text{ mmol/l}$. Podle klinického stavu je nutno pravidelně kontrolovat hodnoty draslíku v séru a renální funkce. Doporučeny jsou spironolakton a eplerenon (4).

Betablokátozy

Betablokátozy snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání iACE. Existuje shoda, že betablokátozy a inhibitory ACE se navzájem doplňují, a že je lze začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy srdečního selhání. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT, COPENICUS či CAPRICORN (1). Zdá se, že u ambulantních nemocných je vhodnější začít inhibicí ACE či sartanem a poté titrovat dávku betablokátozu. Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby betablokátozem před zahájením podávání iACE či sartanem. Studie CIBIS III vyšla v tomto směru neutrálně (1, 3).

Betablokátozy je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční selhání (ASS) je nutno betablokátozy začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta (6).

Doporučené BB jsou ty, které prošly velkými klinickými, mortalitními studiemi: bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinát (ZOK) a nebivolol (1).

Inhibitor kanálu I_f

Ivabradin zpomaluje srdeční frekvenci inhibicí kanálu I_f v sinusovém uzlu a je tedy nutno jej podávat pouze pacientům se sinusovým rytmem. U pacientů se symptomatickým HFrEF a s EFLK $\leq 35\%$, sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min snížil ivabradin ve studii SHIFT incidenci souhrnného sledovaného parametru mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. Evropská léková agentura (European Medicines Agency, EMA) schválila ivabradin k použití v Evropě u pacientů s HFrEF a s EFLK $\leq 35\%$, sinusovým rytmem při klidové srdeční frekvenci ≥ 75 tepů/min (1, 2).

Diuretika

Diuretika se doporučují ke zmírnění známek a symptomů městnatosti u pacientů s HFrEF; účinky této lékové skupiny však v randomizovaných klinických studiích dosud nebyly a pravděpodobně nebudou hodnoceny. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než thiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinaci lze použít k léčbě rezistentních otoků. Dávku diuretik je nutno v průběhu času upravovat podle individuálních potřeb. Z kličkových diuretik se používá furosemid a torasemid, z thiazidových hydrochlorothiazid, chlorthalidon a indapamid a z kalium šetřících verospiron a spironolakton a existuje také amilorid a triamterén (1, 2).



Kombinace hydralazinu a isosorbid dinitrátu

Tato kombinace byla testována ve studii A-HEFT u afro-americké populace a ukázala příznivý účinek na mortalitu u srdečního selhání vzhledem k tomu, že hydralazin v perorální formě v ČR není k dispozici, proto pro naše nemocné ji nelze používat (7).

Digoxin

Použití digoxinu lze zvážit u pacientů se sinusovým rytmem a symptomatickým HFrEF s cílem snížit riziko hospitalizací. Účinky digoxinu u pacientů s HFrEF a fibrilací síní nebyly v RCT hodnoceny a studie z nedávné doby naznačily potenciálně vyšší riziko příhod (mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) u pacientů s fibrilací síní užívajících digoxin. Toto zjištění je však sporné. U pacientů se symptomatickým srdečním selháním a fibrilací síní se digoxin osvědčil při zpomalování rychlé komorové frekvence. Doporučuje se klidová komorová frekvence v rozmezí 70–90 tepů/min. Také je nutno kontrolovat a dodržovat plazmatickou koncentraci v rozmezí 0,5–0,9 ng/ml = 0,64–1,2 nmol/l. Použití digoxinu ve studii DIG nesnížilo mortalitu, ale snížilo počet hospitalizací, tedy vedl ke zlepšení kvality života (8, 9).

Nové lékové skupiny u chronického srdečního selhání

Inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu

Byla vyvinuta nová léková skupina inhibující současně RAAS a neutrální endopeptidázu [angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)]. Prvním představitelem této skupiny je molekula slučující vlastnosti valsartanu a sakubitrilu (inhibitoru neprilysinu).

V publikované studii PARADIGM-HF byly hodnoceny dlouhodobé účinky kombinace sakubitril/valsartan ve srovnání s ACE-I (enalapril) na morbiditu a mortalitu ambulantních pacientů s HFrEF a EFLK $\leq 40\%$ a dostávali randomizovaně buď enalapril (2×10 mg), nebo kombinace sakubitril/valsartan ($2 \times 97/103$ mg). Primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch sakubitril/valsartanu, a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$), tak pro první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statisticky významně byla nižší i celková mortalita ($p < 0,001$). Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný (10, 11). Proto se kombinace sakubitril/valsartan doporučuje u pacientů s HFrEF, kteří splňují výše uvedený profil jako náhrada za inhibitory ACE či sartany (10, 11). Sakubitril/valsartan je registrován pod názvem Entresto.

Glifloziny – selektivní inhibitory transportéru pro sodík a glukózu 2 (sodium-glucose co-transporter 2 SGLT2)

Inhibitory SGLT2 – glifloziny byly do klinické praxe uvedeny jako perorální antidiabetika, která působí mechanismem zvýšeného vylučování glukózy močí pomocí blokády ko-transportéru SGLT2, čímž je zabráněno zpětnému vstřebání glukózy v ledvinách. Glifloziny (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanismus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí. Zdá se, že ale mají i další než jen glykosurický efekt, např. vasodilatační či metabolické účinky.



V tabulce 1 jsou klinické studie s glifloziny ukazující pozitivní výsledky v rámci kardiovaskulární bezpečnosti a prevence srdečního selhání (3, 12, 13).

Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je specifický srdeční aktivátor myosinu. U srdečního selhání je snižená kontraktilita v důsledku ztráty actino-myosinových můstků. Snižovaný srdeční výdej způsobuje hypotenzi a aktivaci sympatického nervového systému. Současné pozitivně inotropní léky jako dobutamin mají paliativní, ale ne léčebný efekt, navíc mohou způsobovat arytmiie a zvýšenou spotřebu kyslíku.

Srdeční myocyty se kontrahují pomocí mostů mezi myofilamenty aktinem a myosinem. Chemická energie z ATP je přeměněna na mechanickou, což umožňuje myosinu se pevně navázat na aktin a způsobit kontrakci. Omecamtiv specificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využití energie. Celkový

efekt omecamtivu mecarbilu je prodloužení systolického ejekčního času a zvýšení srdečního výdeje. Toto způsobuje snížení tepové frekvence, zatímco spotřeba kyslíku myokardem není ovlivněna. Zvýšení srdečního výdeje je nezávislé na hladině intracelulárního vápníku a nezpůsobuje zvýšenou spotřebu energie či kyslíku. Celkovým výsledkem je efektivnější kontrakce (14).

Studie COSMIG-HF (Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure) sledovala perorální podávání omecamtivu mecarbilu u pacientů s chronickým srdečním systolickým selháním a ejekční frakcí pod 40 % ve funkční třídě NYHA II–III.

Ejekční frakce LK se statisticky významně zlepšila ve skupině fixní dávky ($p = 0,025$) zatímco ve skupině titrační byl patrný trend ($p = 0,063$) (14).

Omecamtiv mecarbil byl také testován v klinické studii GALACTIC – HF s 8 256 pacienty (hospitalizovaných a ambulantních) se symptoma-

Tab. 1. Klinické studie s glifloziny

Medikace	Studie	Počet PTS	Charakteristika PTS	Hospitalizace pro srdeční selhání (HR, CI 95% interval)
empagliflozin	EMPA-REG OUTCOME	7 020	Potvrzená ICHS	0,65 (0,50–0,85)
empagliflozin	EMPEROR reduced	3 730	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	0,70, (95 % CI 0,58, 0,85), $p < 0,001$
canagliflozin	CANVAS	10 142	Potvrzená ICHS v 66 % Rizikové faktory v 34 %	0,67 (0,52–0,87)
canagliflozin	CREDENCE	4 401	Renální onemocnění	0,61 (0,47–0,80)
dapagliflozin	DECLARE-TIMI 58	17 160	Potvrzená ICHS v 41 % Rizikové faktory v 59 %	0,73 (0,61–0,88)
dapagliflozin	DAPA-HF	4 744	Symptomatické srdeční selhání	0,70 (0,59–0,83)



Tab. 2. *Nové léky v klinickém výzkumu pro léčbu srdečního selhání s nízkou ejekční frakcí*

Léky ve výzkumu	Mechanismus účinku
Neladenoson bialanate	Parciální agonista adenosinu A1
QCG001	Inhibitor aminopeptidázy A
Apelin, CLR325	Endogenní ligand pro receptor APJ spojený s G-proteinem, s následným zvýšením stažlivosti
Cenderitide, ANX-042, PL-3994 (NPR-A agonist)	Síňové natriuretické peptidy
TVR120027	Ligand pro AT1 receptor A2
Mirabegron	Agonista beta 3 receptoru
Ranolazin, GSK2193874, TRPV4	Modulátory srdečních iontových kanálů
Anakinra	Antagonista receptoru pro interleukin-1b
Elamipretide, perhexilene maleate	Peptid cílený na mitochondrie
Finerenone, BR-4628109, CS-3150, LY-2623091, MT-3995	Antagonisté mineralokortikoidních receptorů
GGF (rhNR-1)	Neuregulin 1
ITI-214, CRD-733	Inhibitory fosfodiesteráz
Rifaxamin	Probiotikum (střevní mikrobiom)
Riociguat	Solubilní stimulátor guanylát cyklázy
GSK2849466	Selektivní modulátor androgenních receptorů
Urocortin 2 a urocortin 3	Vazodilatátor
Tolvaptan a ribuvaptan	Antagonisté receptorů pro vasopresin
Febuxostat	Inhibitor xantin oxidázy
Probenecid	Urikosurikum
DNA inhibitory methyltransferázy a histone deacetylázy	Léky cílené na epigenetiku



tickým chronickým srdečním selháním a ejekční frakci 35 % nebo méně. Dostávali omecamtiv mecarbil (25 mg, 37,5 mg či 50 mg dvakrát denně) nebo placebo, kromě standardní léčby srdečního selhání. Primárním složeným cílem byla první příhoda srdečního selhání (hospitalizace nebo naléhavá návštěva pro zhoršené srdeční selhání) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Výsledek byl příznivý u nemocných, kteří dostávali omecamtiv mecarbil. Byl u nich nižší výskyt primárního cíle ve srovnání s placebem (15).

Vericiguat

Dalším zkoumaným lékem je vericiguat, který zvyšuje rozpustnou aktivitu guanylátcyklázy s následnou stimulací produkce cyklického guanosin monofosfátu (cGMP), ten zlepšuje funkci myokardu a cév (16). Nedávno publikovaná studie VICTORIA, hodnotila vericiguat ve srovnání s placebem u pacientů s chronickým srdečním selháním v důsledku snížené ejekční frakce (EF). Pacienti se srdečním selháním byli randomizováni do skupiny užívající vericiguat ($n = 2\,526$) oproti placebo ($n = 2\,524$). Vericiguat s postupnou titrací 2,5 mg denně, byl navýšen na 5 mg denně, pak 10 mg denně. Primární výsledek – kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání, se vyskytl u 35,5 % vericiguatu ve

srovnání s 38,5 % u placebo ($p = 0,019$). Ve srovnání s placebem nedošlo ke zjevnému snížení mortality ze všech příčin. Vericiguat byl bezpečný a dobře snášen a může představovat novou léčbu u pacientů s nedávnou dekompenzací srdečního selhání (17).

Ve výzkumu nových léků pro srdeční selhání s nízkou ejekční frakcí je řada kandidátů a uvidíme, kteří z nich se uplatní v klinické praxi (tab. 2) (18).

Závěr

Mnoho let byly základem léčby srdečního selhání diuretika a digoxin. Léky objevené pro léčbu tohoto onemocnění na konci 20. století jako inhibitory ACE, sartany, betablokátory či blokátory mineralokortikoidních receptorů se dlouhodobě zdály být nenahraditelné. V posledních 3 letech se však objevily zcela nové lékové skupiny, které se postupně zařazují do léčby srdečního selhání. Především sakubitril valsartan, který by mohl nahradit blokátory renin angiotenzinových receptorů (inhibitory ACE a ARB) a zcela nová perorální antidiabetika, glifloziny, které by mohly být velmi účinným a metabolicky pozitivním diuretikem. Specifický srdeční aktivátor myosinu omecamtiv mecarbil a nový aktivátor produkce cGMP na svou roli u srdečního selhání zatím čekají. Výzkum v této oblasti stále pokračuje a uvidíme, co přinese budoucnost (19).

LITERATURA

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Europ Heart J 2016; 37: 2129–2200.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. Europ Heart J 2016; 37: doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Špinar J, Špinarová L, Málek F et al. Shrnutí nových poznatků v léčbě srdečního selhání: farmakologická, nefarmakologická léčba a péče o nemocné. Zpráva ze setkání expertů

HFA ESC – 2019. Cor Vasa 2019; 61: e617–e622.

4. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Heart failure and inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system. Cor Vasa 2018; 60: e263–e273.
5. Wang Y, Kang Y, Wan K et al. Role of angiotensin receptor blockers in chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2016; 9(2): 978–990.
6. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. Vnitřní Lék 2015; 61: 410–416.



7. Vítovec J. Vazodilatační léčba aneb 20 let klinických studií srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006; 48(11): 373–375.
8. Murphy SA. When 'digoxin use' is not the same as 'digoxin use': lessons from the AFFIRM trial. *Europ Heart J* 2013; 34: 1465–1467.
9. Ziff OJ, Lane DA, Samra M et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451.
10. McMurray JJV, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
11. Špinarová L, Špinar J, Vítovec L. Co nám přináší studie PARADIGM-HF. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 395–397.
12. Táborský M, Linhart A, Pyszko J et al. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. *Cor Vasa* 2020; 62: 521–526.
13. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Diabetes mellitus a srdeční selhání: úloha inhibitorů

SGLT2. *AtheroREV* 2018; 3(1): 12–17.

14. Malik FI, Hertman JJ, Elias KA et al. Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach For Systolic Heart Failure. *Science* 2011; 331: 1439–1443.
15. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–116.
16. Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123: 2263–2273.
17. Armstrong PW, Pieske B, Kevin J. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–1893.
18. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L, a spol. Léčba kardiovaskulárních onemocnění 2. vydání Praha; Grada Publ. 2020; str. 256.
19. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393: 1034–1044.



Kurkumin – co už víme a co je nadějně

Helena Nejezchlebová, Tereza Svěchotová, Soňa Ševelová, Monika Dušková, Alena Žáková

Přírodovědecká fakulta MU, Ústav experimentální biologie

Kurkumin a jemu příbuzné sloučeniny obsažené v oddenku rostliny kurkumovník dlouhý (*Curcuma longa* L.) přináší mnohočetné benefity pro organismus. Tyto benefity pramení zejména z antioxidačních a protizánětlivých vlastností kurkuminu. Z těchto účinků mohou profitovat lidé v rámci prevence a zvládání mnoha nepříznivých zdravotních stavů. Naděje přináší i dosavadní studie o významu kurkuminu v managementu onemocnění covid-19. Pro těhotné je ale podávání kurkuminu stále kontraindikováno. Nové přípravky zlepšující biodostupnost této látky potenciál kurkuminu ještě umocňují.

Klíčová slova: *Curcuma longa* L., kurkumin, těhotenství, covid-19.

Curcumin – what we already know and what is promising

Curcumin and its related compounds in the rhizome of the turmeric plant (*Curcuma longa* L.) bring multiple benefits for the organism. Anti-inflammatory and antioxidant properties of curcumin are considered to be the most important. There are reports confirming the preventive and ameliorating effects of this substance against different adverse health complications. Studies with focus on the management of the covid-19 disease also raise hope. However, curcumin is still contraindicated in pregnant women. New formulations that improve the bioavailability of this substance further enhance the potential of curcumin.

Key words: *Curcuma longa* L., curcumin, pregnancy, covid-19.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: RNDr. Helena Nejezchlebová, Ph.D., helanej@sci.muni.cz
Přírodovědecká fakulta MU, Ústav experimentální biologie
Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e3): e44–e48
Článek přijat redakcí: 26. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2021



Úvod

Jednou z mnoha možností, jak pečovat o své zdraví, dbát na skutečnou prevenci zdravotních potíží a podporovat kondici organismu, je využití nutraceutik. Jedná se o skupinu produktů s příznivým účinkem na fyziologii člověka (shrnutí v citaci 1). Vynechme hledání odpovědi na stále otevřenou otázku, co nutraceutika přesně jsou a co od nich očekávat. Pro účely našeho článku se spokojíme s výše uvedenou stručnou praktickou poučkou. Ze zkušenosti autorek lze konstatovat, že se jedná o téma, které je potřebné a žádané, a nejen u laické veřejnosti poutá velký zájem. Podstatné také je, že v praktickém životě jsou nutraceutika běžně nabízeným zbožím a jsou dostupná prakticky v každé lékárně jako součást tzv. parafarmaceutických produktů, které si pacient sám hradí v plné výši.

V článku se zaměříme na nutraceutika na bázi rostliny kurkumovník dlouhý (*Curcuma longa* L., syn. kurkumovník domácí – *Curcuma domestica* Val.). Jedná se o nejčastěji využívaný druh z rodu *Curcuma* (čeleď zázvorovité, *Zingiberaceae*), který má článek zařazen v EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky, více viz citace 2).

Rostliny čeledi zázvorovité mají široké využití: uplatňují se jako barviva či součásti produktů ve farmaceutickém, potravinářském nebo v kosmetickém průmyslu. Naším cílem je nabídnout přehled, jaké účinky mají přípravky na bázi rostliny kurkumovník dlouhý, aby bylo možno pacientům v lékárnách přispět kvalifikovanou radou o možnostech, jak benefitů kurkumovníku využít.

Rostliny rodu *Curcuma*

Kurkumovník dlouhý je vytrvalá bylina mnohostranně využívaná lidmi po tisíceletí. Jsou využívány listy, květy, ale zejména oddenky a produk-

ty z nich. Rozemletý a usušený žlutooranžový oddenek této rostliny je označován jako kurkuma – běžně dostupné koření využívané nejen při přípravě jídel asijské kuchyně. Kurkuma je např. součástí dobře známého kari koření. Kromě rostliny kurkumovník dlouhý jsou hospodářsky využívány i druhy kurkumovník žlutokořený (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.), *Curcuma zedoaria* Rosc., *Curcuma aeruginosa* Roxb., *Curcuma mangga* Val. a mnoho dalších druhů.

Obsahové látky oddenku rostliny *Curcuma longa* L.

Jak bylo uvedeno výše, je prakticky využíván hlavně oddenek kurkumovníku dlouhého, který obsahuje četné biologicky aktivní látky. Již před cca 10 lety jich bylo známo více než 235 (3), novější údaj se autorkám tohoto článku nepodařilo zjistit. Obsažené metabolity jsou chemicky velmi různorodé, biologicky nejvýznamnější jsou látky fenolové a terpenové povahy.

Mezi významné obsahové látky patří silice (1,5–5 %) s obsahem seskviterpenů (α -turmeron, β -turmeron etc.), které jsou zodpovědné za charakteristickou chuť a vůni. Dále jsou obsaženy kurkuminoidy (3–15 %), patřící do skupiny fenolových látek – diarylheptanoidů: kurkumin a jeho deriváty, které dodávají kurkumě charakteristické zbarvení a jsou hlavními nositeli biologické aktivity. Množství těchto látek v rostlině kolísá v závislosti na lokalitě, agrotechnických postupech použitých při pěstování a jiných faktorech. I jiné druhy náležející k rodu *Curcuma* vyjmenované výše obsahují kurkuminoidy, ovšem v menším množství.

Kurkuminoidy (kurkumin) jsou známy pro svou neuroprotektivní, antidiabetickou, antioxidační, imunostimulační, protizánětlivou, antitrombotickou, proapoptickou a antiproliferační aktivitu, inhibují tvorbu cév



v nádorech a růst některých patogenů (bakterií, virů, prvoků i hub) (shrnutí 1, 3, 4, 5 a jiní). Kurkumin má potenciál mírnit poškození způsobené některými přírodními a environmentálními toxiny (např. aflatoxin B1, kadmium, arsen, olovo) (6). Za nejpodstatnější jsou celkově považovány antioxidační a protizánětlivé vlastnosti kurkuminu (4).

Z výše uvedených vlastností kurkuminu je patrný jeho pleiotropní efekt, tedy že z jeho účinků mohou profitovat lidé v rámci prevence, podpory zdraví v mnoha oblastech a zvládání různých nepříznivých zdravotních stavů. Kurkumin lze užívat *per os* např. v případě trávicích potíží (dyspepsií aj.), dále při jaterních a žlučnickových problémech, v případě respiračních, kardiovaskulárních, endokrinologických, kožních, onkologických či metabolických obtíží (hyperlipidemie, hyperglykemie, diabetes mellitus...) (shrnutí 4, 7). Na kurkumin lze pomyslet i v případě úzkostí a depresí, které jsou spojené se zánětlivými procesy v nervovém systému (8).

Literatura uvádí (5), že zájem o rostlinné produkty vede ke zvýšené spotřebě kurkuminu i v těhotenství. Recentní vědecké zdroje přinášejí zajímavé nové poznatky o působení kurkuminu v tomto období (9). Ghaneifar a kol. (9) poukazují na experimenty provedené v prostředí *in vitro* i *in vivo*, které ukázaly schopnost kurkuminu předcházet či zmírňovat některé potíže spojené s graviditou. Autoři přehledového článku se zaměřují na schopnost kurkuminu zlepšit stavy preeklampsie. Testy na zvířecích modelech ukázaly, že antioxidační a protizánětlivé působení kurkuminu snižuje placentární zánět a oxidativní stres v těle matky. Právě excesivní zánět a oxidativní stres patří ke spouštěčům tohoto závažného stavu, který postihuje cca 3–5 % těhotných žen. Ukázalo se, že kurkumin je schopen snížit zánět skrze ovlivnění aktivity transkripčního faktoru NF-κB (klíčový regulátor zánětu). Právě inhibice jeho aktivity je považována za možné efektivní terapeu-

tické řešení preeklampsie (10). Schopnost kurkuminu suprimovat zánět a oxidační stres může přinášet benefity při zvládání dalších nepříznivých stavů v těhotenství, jedná se např. o gestační diabetes, intrauterinní růstovou retardaci a předčasný porod (9). Stejně závěry publikoval v roce 2021 i Tosetta a kol. (11). Suplementace kurkuminem tak může být nadějným řešením, schopným ovlivnit nežádoucí stavy v těhotenství.

Nicméně získaná data mají zatím omezenou vypovídací schopnost – byla získána v rámci *in vitro* experimentů nebo pokusů na zvířatech. K vyslovení relevantních závěrů pro člověka jsou rozhodně zapotřebí další studie účinnosti a bezpečnosti. Jako vhodné řešení se tedy jeví odkázat těhotné ženy na občasnou a střídou konzumaci koření kurkumy v rámci běžného stravovacího režimu a nadále považovat těhotenství za kontraindikaci pro užívání kurkuminu v nutraceutických dávkách (7).

Dále se objevuje stále více článků, které diskutují potenciál kurkuminu při prevenci a zvládání symptomů onemocnění covid-19 (12; 13, 14, 15, 16, 17 a jiní). Aktuální situace ve světě vynesla do popředí koncepci posílení individuální imunity, v čemž mohou nutraceutika hrát podstatnou roli. Protizánětlivé, antivirové, bronchodilatační, antinociceptivní, antipyretické a další účinky kurkuminu by mohly být účinné při zvládání příznaků této infekce včetně kašle a únavy (12). V případě kurkuminu je, v porovnání s ostatními protizánětlivými rostlinnými látkami, výhodné, že disponuje i širokým spektrem dalších výhodných vlastností (viz výše). Uvedené předpoklady o pozitivním působení v případě covidu-19 jsou založeny na datech ze studií, které benefity kurkuminu v prevenci a zvládání mnoha patofyziologických stavů vč. respiračních dokládají.

Potenciál kurkuminu v prevenci a léčbě covidu-19 zřejmě spočívá i v tom, že má schopnost bránit vstupu viru do buněk a jeho replikaci



v nich, ovlivnit molekulární kaskády a „cytokinovou bouři“ vyvolanou SARS-CoV-2 a předcházet zánětlivému poškození orgánů etc. (shrnutí v citaci 15). Z výše uvedených důvodů lze tedy tuto látku izolovanou z rostliny považovat za minimálně nadějnou.

Bezpečnost, biodostupnost a dávkování kurkuminu

Dosavadní studie, provedené na preklinické i klinické úrovni, prokázaly dobrou účinnost, snášenlivost a bezpečnost kurkuminu (5). Již bylo dokončeno cca 120 klinických studií a další stále probíhají (18).

Dle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA) je hodnota přípustného (tolerovaného) denního příjmu („acceptable daily intake“, ADI) kurkuminu jakožto přísady do potravin 0–3 mg/kg hmotnosti těla denně. Studie na zdravých dobrovolnících potvrdily dobrou snášenlivost kurkuminu organismem i při relativně vysokých dávkách – byl dobře tolerován i v dávkách až 6–12 g za den. Nicméně u takto vysokých dávek je na místě vždy opatrnost a rozvaha. Na základě provedené rešerše lze konstatovat, že pozitivní zdravotní efekt se v klinických studiích obvykle dostavil při dávkách řádově v nižších jednotkách gramů či stovek miligramů kurkuminu denně na osobu (týká se např. snížení oxidativního stresu, zvládání symptomů revmatoidní artritidy, ulcerativní kolitidy, deprese, diabetes etc.). Užívání probíhalo v řádu dnů či měsíců. Dodejme, že doporučené dávkování podle EMA pro práškovanou drogu je 0,5–1 g 2–3x denně (19).

Využití lipofilního kurkuminu organismem brání nedostatečná rozpustnost ve vodě a nízká biologická dostupnost (shrnutí v citaci 20). Tento problém výrobci přípravků řeší např. přidáním různých látek, které působí s kurkuminem synergicky (bromelain, piperin, resveratrol,

kvercetin, genistein), dále je dostupný např. lipozomální kurkumin a řada firem pracuje na podání kurkuminu v podobě mikro- a nanočástic či se snaží syntetizovat analoga kurkuminu, která budou v organismu lépe využitelná.

Opletal (7) uvádí jako kontraindikace těhotenství, což lze stále i s ohledem na pokroky ve výzkumu považovat za platné. Další kontraindikací je kojení a přecitlivělost na látku. Přípravky z kurkumy by neměly být podávány dětem. Dle Opletala (7) je také s kurkuminem spojeno riziko krvácení, současné podávání s antitrombotickými přípravky proto není vhodné. Jak dále shrnuje Hewlings a kol. (4), u citlivějších subjektů nebo při podávání vyšších dávek kurkuminu v řádu gramů denně se mohou vyskytnout potíže typu bolesti hlavy, vyrážka, nauzea, průjem. Kurkumin také povzbuzuje kontrakce žlučníku (21), což může mít pozitivní cholekinetický efekt, ale může působit potíže jedincům se žlučovými kameny.

Závěr

Oddenek kurkumy dlouhé obsahuje četné biologicky aktivní látky. Hlavním nositelem této aktivity je hydrofobní polyfenol kurkumin. Preklinické i klinické studie potvrzují jeho mnohočetné pozitivní zdravotní účinky, proto někdy bývá v anglické literatuře označován namísto konvenčního názvu „curcumin“ (kurkumin) jako „curecumin“ (jedná se o slovní hříčku, „curecumin“ = „léčivý kumin“). Jsou zdůrazňovány zejména antioxidační a protizánětlivé účinky. Jeho systematické podávání těhotným v nutraceutických dávkách se ale zatím nejeví jako vhodné. Naopak nadějně je jeho využití v prevenci a zvládání symptomů onemocnění covid-19.



LITERATURA

1. Opletal L. Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Nutraceutika: primární metabolismy a látky obsažené ve strukturovaných biologických systémech. Praha: Karolinum 2010: 378 s.
2. Evropská agentura pro léčivé přípravky. Curcuma longae rhizoma. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/curcuma-longae-rhizoma> (citováno 20. 7. 2021).
3. Li S, Yuan W, Deng G, Wang P, Yang P, Aggarwal BB. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops* 2011; 2(1): 28–54.
4. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods* 2017; 6(10).
5. Filardi T, Vari R, Ferretti E, Zicari A, Morano S, Santangelo C. Curcumin: Could This Compound Be Useful in Pregnancy and Pregnancy-Related Complications? *Nutrients* 2020; 12(10).
6. Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine* 2018; 99: 411–421.
7. Opletal L. Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Nutraceutika: sekundární metabolismy rostlin. Praha: Karolinum 2016: 698 s.
8. Petrohilos S. Curcumin and depression: A literature review. *Journal of the Australian – Traditional Medicine Society* 2017; 23(2): 88–93.
9. Ghaneifar Z, Yousefi Z, Tajik F, Nikfar B, Ghalibafan F, Abdollahi E a Momtazi-Borojeni AB. The potential therapeutic effects of curcumin on pregnancy complications: Novel insights into reproductive medicine. *IUBMB Life* 2020; 72(12): 2572–2583.
10. Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-κB signalling: Implications for inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology* 2009; 9: 778–788.
11. Tossetta G, Fantone S, Giannubilo SR, Marzioni D. The Multifaced Actions of Curcumin in Pregnancy Outcome. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(1): 126.
12. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Science & Nutrition* 2020; 8(10): 5215–5227.
13. Gupta H, Gupta M, Bhargava S. Potential use of turmeric in COVID-19. *Clinical and Experimental Dermatology* 2020; 45(7): 902–903.
14. Rocha FAC, Assis MR. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. *Phytotherapy Research* 2020; 34(9): 2085–2087.
15. Soni VK, Mehta A, Ratre YK, Tiwari AK, Amit A, Singh RP, Sonkar SC, Chaturvedi N, Shukla D, Vishvakarma NK. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? *European Journal of Pharmacology* 2020; 886: 173551.
16. Rattis BAC, Ramos SG, Celes MRN. Curcumin as a Potential Treatment for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12: 675287.
17. Thimmulappa RK, Mudnakudu-Nagaraju KK, Shivamallu C, Subramaniam KJT, Radhakrishnan A, Bhojraj S, Kuppusamy G. Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon* 2021; 7(2): e06350.
18. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology* 2017; 174(11): 1325–1348.
19. Evropská agentura pro léčivé přípravky. European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf (citováno 20. 7. 2021)
20. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Letters* 2008; 267: 133–164.
21. Rasyid A, Rahman ARA, Jaalam K, Lelo A. Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2002; 11: 314–318.



Česká farmacie 150 let pod křídly odborné společnosti

V předjaří roku 1871 došlo slovy Emila Šedivého k „**probuzení lékárnictva našeho**“ založením Spolku lékárníků českých. Ačkoliv sdružení postupně měnilo název (Farmaceutická společnost v Praze 1875, Česká lékárnická společnost 1899) i zaměření podle aktuálních dobových potřeb, dočasně zaniklo a posléze bylo zase obnoveno jako Československá lékárnická společnost (1919), nikdy neztratilo ze zřetele své hlavní cíle – podporu českého lékárnictva, rozvoj oboru a farmaceutického vzdělávání zvláště. Výchovu kvalitního farmaceutického dorostu společnost přímo ovlivňovala organizováním tyronské (aspirantské) školy od roku 1888 a zejména vydáním první české odborné příručky – Lékárnické učebnice – roku 1899. Tiskový orgán společnosti Časopis českého (později československého) lékárnictva se stal nejvýznamnějším oborovým periodikem v zemi.

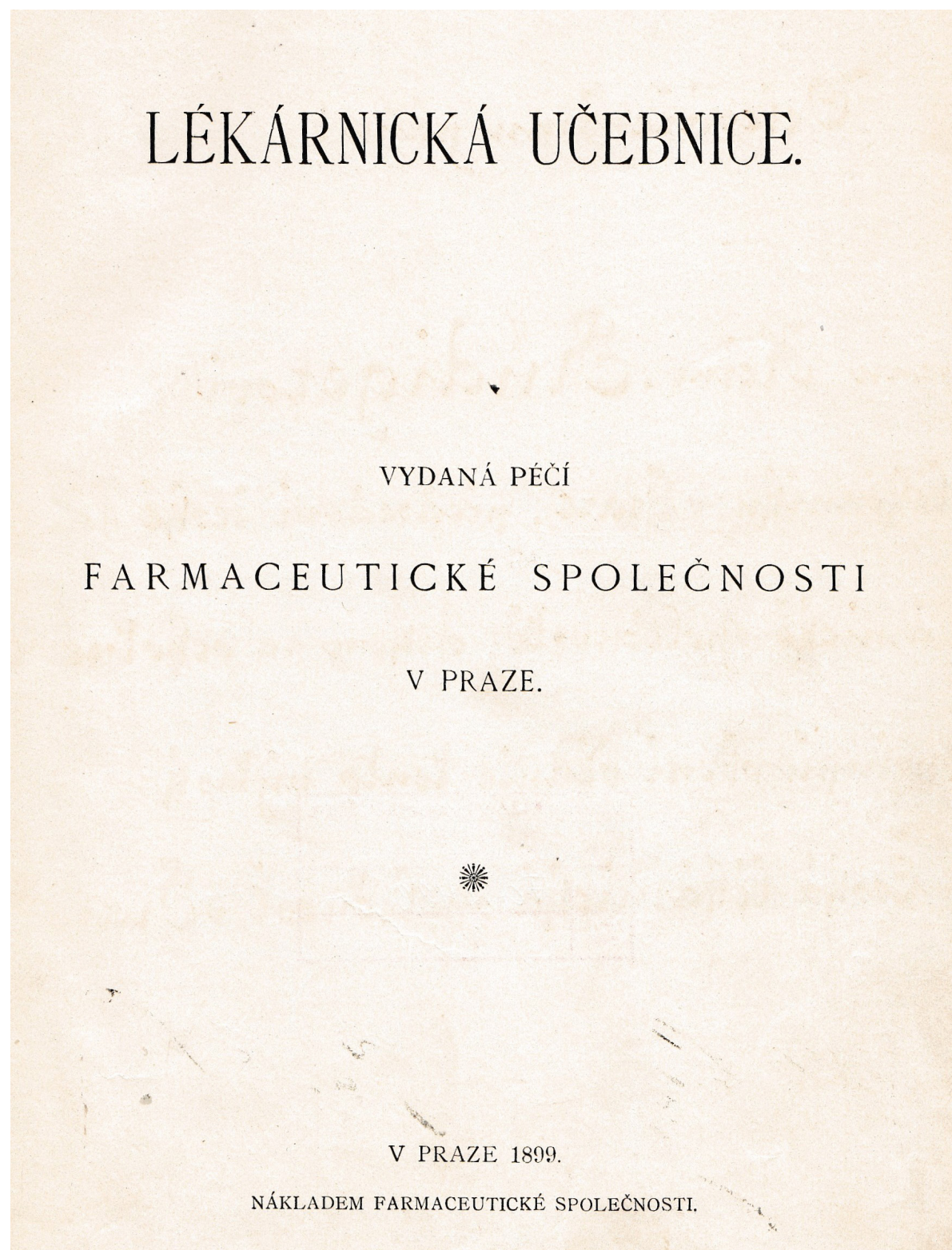
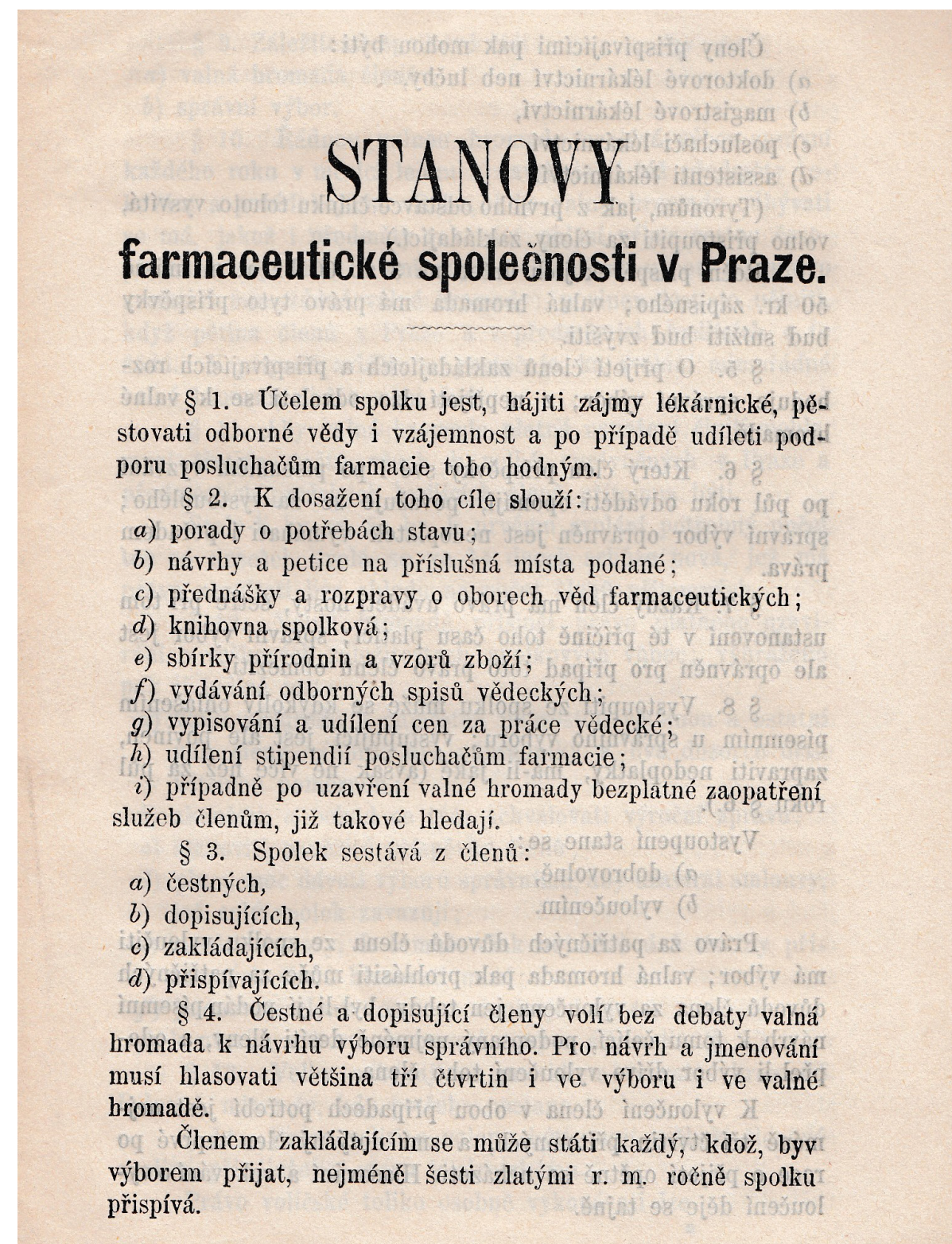
V těžkých časech druhé světové války a následující obnovy společenského života byla spolková činnost velmi omezená. Počátkem moderních dějin sdružování farmaceutů je tak až vznik farmaceutické sekce v rámci Československé lékařské společnosti J. E. Purkyně roku 1951. Ta

byla direktivně řízena ministerstvem zdravotnictví a orientovala se spíše na vědu. Zásadním počinem bylo vydávání jednoho z pouhých dvou oborových časopisů v zemi – Československé farmacie (nyní Česká a slovenská farmacie). V letech 1968–1969 se pak společnost transformovala v Českou farmaceutickou společnost ČLS JEP a její sesterskou společnost slovenskou. Programově vycházely z dodnes platného postulátu Václava Ruska „**navázat na dosavadní činnost farmaceutické sekce v oblasti vědy a výzkumu ... [a] na půdě zdravotnictví i v celospolečenské šíři provádět aktivní farmaceutickou stavovskou politiku**“. Zejména v druhém bodu se pochopitelně jednalo o aktivitu velmi svázanou dobovými možnostmi. V nových podmínkách pak na společnost navázala nejen v ohledu právním od roku 1993 její nástupkyně Česká farmaceutická společnost České lékařské společnosti JEP.

V současnosti je ČFS etablovanou platformou oborového života. Je tvořena deseti sekcemi a pěti Spolky farmaceutů. Většina sekcí vyvíjí aktivní činnost především organizováním odborných akcí, z nichž

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Ladislav Svatoš, svatos@faf.cuni.cz
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2021; 17(e3): e49–e52

**Obr. 1.** Lékárnická učebnice z roku 1899**Obr. 2.** Stanovy farmaceutické společnosti z r. 1876

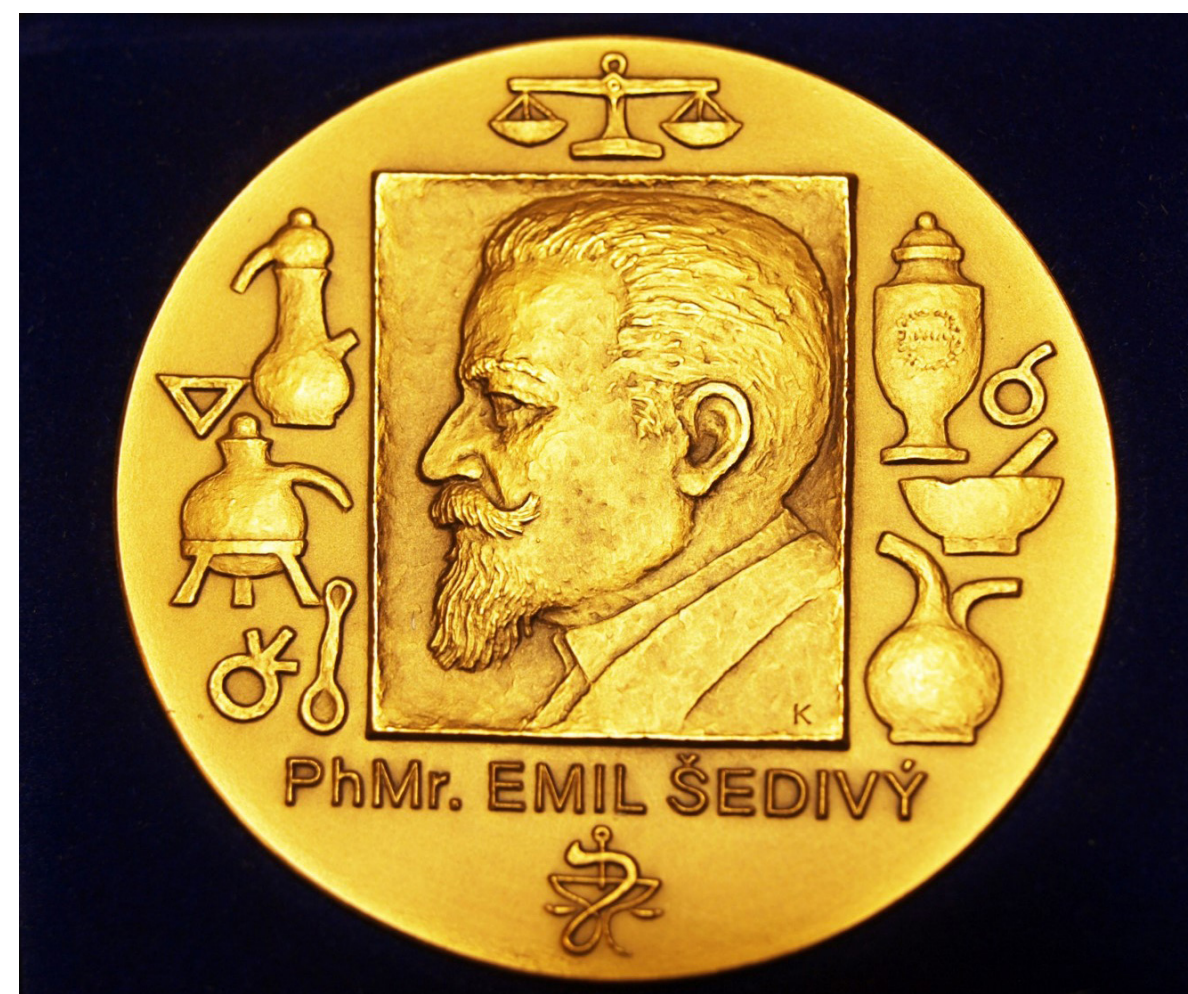


mnohé si vydobýly skvělé renomé. Hojně navštěvovanými stálicemi jsou například Kongres nemocničních lékárníků, Sympozium klinické farmacie René Macha, Lékárnické dny a Beskydský slet lékárníků nebo Syntéza a analýza léčiv. V menších odvětvích oborového života jsou nezastupitelné akce jako Den léčivých rostlin, Sympozium z dějin farmacie a veterinární medicíny nebo přednáškové cykly organizované regionálními spolky.

Obr. 3. Skarnitzlova medaile



Obr. 4. Šedivého medaile





ČFS jako odborná společnost působí i v legislativním procesu a vyjadřuje se k přijímaným zákonným normám týkajícím se farmacie v nejširším smyslu.

Letošní výročí lze také chápat jako připomínku kontinuity s prací kolegů, kteří se v minulosti zasloužili o českou farmacii. V roce 2016 byly podle návrhu akademického sochaře Miroslava Kovaříka vytvořeny dvě pamětní medaile. První, pojmenovaná po Eduardu Skarnitzlovi, se uděluje za celoživotní přínos pro rozvoj farmacie v oblasti vědy, výzkumu a vzdělávání. Medaile Emila Šedivého se uděluje za celoživotní přínos farmaceutické praxi. Narůstající řada oceněných je důkazem, že česká farmacie má nejen na co navazovat, ale také v současnosti co rozvíjet a předávat dál.

Poslední dva roky přinesly nejen farmaceutům a jejich společnosti nebyvalé výzvy. Většina aktivit byla omezena nebo přesunuta do on-line prostoru. Věříme, že se vše brzy podaří vrátit do původního režimu a akce Společnosti budou mít kromě odborné roviny i tu neméně důležitou společenskou.

Prvním příslibem lepších časů se stalo slavnostní shromáždění ke 150. výročí založení odborné společnosti českých farmaceutů, které se konalo 22. 9. 2021 v Lékařském domě v Praze. Shromáždění proběhlo za účasti pozvaných hostů, odborná veřejnost měla možnost sledovat on-line přenos nebo záznam. Po úvodním slovu předsedy ČFS prof. PharmDr. Martina Doležala, Ph.D., pronesli zdravici vzácní hosté: předseda České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, ředitelka Státního ústavu pro kontrolu léčiv Mgr. Irena Storová, MHA, předseda Slovenské farmaceutické společnosti doc. PharmDr. Tomáš Tesař,

PhD., MBA, MPH, děkan Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D., děkan Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity prof. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D., prezident České lékařnické komory Mgr. Aleš Krebs, Ph.D., a předsedkyně České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D. Dějiny českých farmaceutických společností zrekapitulovala předsedkyně sekce dějin farmacie ČFS Mgr. Ladislava Valášková, Ph.D., načež přednesl prof. Doležal zprávu o činnosti ČFS.

U příležitosti výročí Společnosti byly významným osobnostem předány výše zmíněné medaile za zásluhy o obor. Skarnitzlovu medaili obdrželi prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc., doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc., prof. RNDr. Jozef Čižmárik, Ph.D., prof. PharmDr. Alexandr Hrabálek, CSc., doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., a prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc. Šedivého medailí byli oceněni RNDr. Helena Rotterová, MBA, PharmDr. Pavel Grodza, PharmDr. Marie Zajícová, RNDr. Dobroslava Čupová, RNDr. PhMr. Jiří Dlouhý, PharmDr. Petr Horák a Mgr. Jiří Kotlář. Druhý blok shromáždění vyplnila panelová diskuze na téma Role odborných společností v 21. století.

Česká farmaceutická společnost ČLS JEP oslavila významné jubileum a bezpochyby bude ve výzvách časů nynějších i budoucích nadále aktivně pracovat ku prospěchu české farmacie.

Ladislav Svatoš, Ladislava Valášková

Převzato se svolením z České a slovenské farmacie 4/2021, upraveno.



Praktické lékárenství

Ročník 17, 2021, číslo 3e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

PharmDr. Jan Babica, Ph.D.
prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
PharmDr. 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., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc

IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazická 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.**



Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

© SOLEN

Aktuální strana

Vyhledávání
v dokumentu

Odkaz na časopis

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Navigační prvky
pro posun
stránek

Náhledy stránek

Záložky

Nástroj ke sdílení
časopisu na sociálních sítích

Nástroj k výběru textu

Tisk

Nástroje k uložení časopisu
do vašeho počítače

Nástroj k ovládání zvuku

Nástroje k zvětšení strany





www.praktickelekarenstvi.cz