

Praktické lékárenství

2022

3^E

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 18 | 2022

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie během kardiopulmonální resuscitace

Analgetika v neurologii, jejich specifika a nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky kombinované imunoterapie u nádoru ledvin, plic a melanomu

NEKROLOG

Odešel prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., Dr.h.c., vědec, učitel, zakladatel

INFORMACE

Malá vzpomínka na kolegyni Marii Kubátovou



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

- e3** Andreas Krüger
Farmakoterapie během kardiopulmonální resuscitace
- e12** Dana Halbichová
Analgetika v neurologii, jejich specifika a nežádoucí účinky
- e24** Jindřich Kopecký, Ondřej Kubeček, Aneta Kyllarová, Peter Priester
Nežádoucí účinky kombinované imunoterapie u nádoru ledvin, plic a melanomu

NEKROLOG

- e35** Martin Doležal
Odešel prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., Dr.h.c., vědec, učitel, zakladatel

INFORMACE

- e37** Pavel Grodza
Malá vzpomínka na kolegyni Marii Kubátovou



Farmakoterapie během kardiopulmonální resuscitace

Andreas Krüger

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Zástava oběhu je extrémně závažný stav, kdy pouze rychlý a kvalitně provedený zásah dalších osob může vést k záchraně života. Postupy používané k obnově krevního oběhu u srdeční zástavy označujeme jako kardiopulmonální resuscitace a zahrnují organizační opatření, přístrojovou či mechanickou léčbu a v neposlední řadě podávání vybraných léků – farmakoterapii. Tato práce přináší přehled základních léků, které se používají při kardiopulmonální resuscitaci, a stručně popisuje mechanismy jejich působení, důkazy o jejich účinku a pravidla pro jejich použití.

Klíčová slova: zástava oběhu, srdeční zástava, kardiopulmonální resuscitace, farmakoterapie.

Pharmacotherapy during cardiopulmonary resuscitation

Circulatory arrest is an extremely serious condition in which only a rapid and well-performed intervention of other persons can save a life. The procedures used to restore blood flow in cardiac arrest are referred to as cardiopulmonary resuscitation and include organizational measures, device or mechanical therapy as well as administration of selected drugs – pharmacotherapy. The present paper presents an overview of the basic medications used in cardiopulmonary resuscitation, and briefly describes the mechanisms of their action, evidence of their effect, and guidelines for their use.

Key words: circulatory arrest, cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, pharmacotherapy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Andreas Krüger, Ph.D., andreas.kruger@homolka.cz

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Převzato z: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(3): 149–153

Článek přijat redakcí: 22. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2021



Rozšířená kardiopulmonální resuscitace zahrnuje kromě řady úkonů také aplikaci léků. V podání léků během resuscitace podle aktuálních doporučení (European Resuscitation Council [ERC] Guidelines 2021) (1) nedošlo k žádným výrazným změnám v porovnání s předchozími doporučeními (ERC Guidelines 2015, ERC Guidelines 2010) (2, 3). Přesto během několika posledních let byly publikovány práce přinášející nové údaje, které se týkají farmakoterapie u srdeční zástavy a mohou další doporučení ovlivnit.

Léky používané během oběhové zástavy jsou rozdělovány do tří skupin: (i) vasopresory s cílem udržet arteriální tonus a dostatečný perfuzní tlak, (ii) antiarytmika s cílem zabránit maligním arytmiím a optimalizovat srdeční frekvenci a (iii) jiné speciální léky.

V následujícím textu jsou uvedeny základní informace o lécích, které jsou dnes doporučované pro použití u kardiopulmonální resuscitace, stručně jsou shrnuty mechanismy jejich účinku, dostupná evidence o jejich příznivém působení a základní pravidla pro jejich použití.

Adrenalin

Adrenalin je považován za základní lék při srdeční zástavě, a to přesto, že nikdy vlastně nebyl prokázán jeho benefit ve velké randomizované studii. Je představován jako základní lék rozšířené resuscitace od doby, kdy byla na počátku 60. let 20. století zveřejněna první doporučení pro kardiopulmonální resuscitaci a jeho používání pokračuje s malou změnou dávky nebo načasování podání dodnes. Adrenalin je α – a β -adrenergní agonista, tedy způsobuje arteriální a žilní vasokonstrikci, zvyšuje srdeční inotropii a má pozitivní chronotropní účinek.

Na zvířecím modelu adrenalin zvyšuje diastolický tlak a koronární perfuzní tlak (4), zvyšuje plicní vasokonstrikci, spotřebu kyslíku a způso-

buje cerebrální vasokonstrikci (5). Dále zvyšuje šanci na dosažení obnovy krevního oběhu (ROSC) a zvyšuje krátkodobé přežití. Má však i vliv na vyšší poresuscitační dysfunkci myokardu a způsobuje mozkovou ischemii (6).

V klinické randomizované studii u nemocných po oběhové zástavě mimo nemocnici (OHCA) ($n = 534$) bylo srovnáváno podání adrenalinu a placebo; ve skupině s adrenalinem byl významně častější ROSC (23,5 % vs. 8,4 %; $P < 0,001$) a významně vyšší bylo i přežití do přijetí k hospitalizaci. Nicméně nebyl žádný rozdíl v přežití po propuštění a nebyl také žádný rozdíl v tíži neurologického poškození u přeživších (7). Další studie porovnávala účinek vysoké dávky adrenalinu (10 mg) s placebem ($n = 194$); ani zde nebyl žádný rozdíl v přežití (8). Některé další velké studie naznačily, že přednemocniční podání adrenalinu je spojeno se sníženou pravděpodobností neurologicky intaktního přežití (13, 14), zvláště pokud byl podán více než 15–20 minut od kolapsu (15–17). Systematické přehledy a metaanalýzy, zaměřené na použití adrenalinu při srdeční zástavě, posílily obavy ohledně velmi otazných přínosů léčby pro přežití (9, 10, 11). Tyto nepřesvědčivé výsledky následně vedly k uskutečnění velké prospektivní, randomizované, dvojité zaslepené studie s adrenalinem při mimonemocniční zástavě oběhu PARAMEDIC-2 (Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest, $n = 8\,014$). V rámci této práce aplikovali britští záchranáři pacientům se srdeční zástavou mimo nemocnici buď placebo, nebo adrenalin do dávky 5 mg. Randomizace proběhla v poměru 1 : 1. Primárním cílovým ukazatelem bylo celkové přežití po 30 dnech, a to bylo vyšší ve skupině randomizované k léčbě adrenalinem (3,2 % vs. 2,4 %; $P = 0,017$), nicméně mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl přežití do propuštění z nemocnice bez neurologického poškození (2,2 % vs. 1,9 %). První dávka



adrenalinu byla však podávána nepochopitelně pozdě (až po 20 minutách). U přeživších nemocných, kteří dostali adrenalin, bylo při propuštění z nemocnice častější závažné neurologické poškození, tedy modifikované Rankinovo skóre 4 nebo 5 (31,0 % versus 17,8 %). Adrenalin tedy pravděpodobně nezlepšuje přežití po srdeční zástavě s dobrým neurologickým výsledkem (12).

Mnoho však zůstává nezodpovězeno, pokud jde o optimální dávku, dávkovací interval a načasování podávání adrenalinu. Analýzy registrů a databází naznačují, že nižší dávky podávané dříve a méně často mohou být snad lepší strategií. Ve své současné dávkovací strategii zvyšuje adrenalin při srdeční zástavě šance na ROSC a krátkodobé přežívání, ale nejspíše nezvyšuje přežití s dobrým neurologickým výsledkem. Je třeba podrobně zvážit, zda by podávání adrenalinu během zástavy oběhu mělo pokračovat podle současných pravidel, nebo zda mohou být alternativní strategie lepší. Podle doporučení AHA (American Heart Association) bychom při podávání adrenalinu měli být zvláště opatrní.

Vasopresin

Vasopresin je přirozeně se vyskytující antidiuretický hormon (22). Tento neurohypofyzární hormon zvyšuje systémovou i koronární vasokonstrikci prostřednictvím přímé stimulace V1 receptorů hladké svaloviny. Podání vasopresinu může mít řadu vedlejších účinků, včetně bledosti kůže, nevolnosti, střevních křečí, bronchiálního zúžení a u žen kontrakcí dělohy. U pacientů s onemocněním věnčitých tepen se obvykle nedoporučuje, protože zvýšená koronární rezistence může vyvolat anginu pectoris. Vasopresin nezpůsobuje vasodilataci kosterního svalstva ani zvýšenou spotřebu kyslíku v myokardu, protože nemá β -adrenergní aktivitu (23,

24, 25). Vasopresin potencuje efekt katecholaminů; nemá chronotropní ani inotropní efekt (26, 27). Jeho poločas je 10–20 min. (zatímco poločas adrenalinu 4 min.).

Na zvířecích modelech vasopresin zvyšuje diastolický a koronární perfuzní tlak (18). Ve srovnání s adrenalinem jen málo ovlivňuje mozkovou perfuzi, jako účinek přetrvává i při acidóze, nezpůsobuje plicní vasokonstrikci (19).

U nemocných, kteří přežijí kardiopulmonální resuscitaci, jsou hladiny endogenního vasopresinu významně vyšší než u nemocných, kteří nemají ROSC (28, 29). Toto zjištění naznačuje, že exogenní vasopresin může být při zástavě srdce prospěšný. V klinické studii při srovnávání efektu adrenalinu (1 mg) a vasopresinu (40 IU) ($n = 240$) byly ROSC i přežití srovnatelné (20). Podobné výsledky byly pozorovány i při porovnání kombinace adrenalinu s vasopresinem ve srovnání se samotným adrenalinem ($n = 325$) (21). V další práci se srovnávaly dvě dávky vasopresinu (40 IU) s adrenalinem (1 mg) ($n = 1\,219$); přežívání bylo v obou skupinách srovnatelné, ale v podskupině s iniciálním rytmem asystolie byl zaznamenán vyšší ROSC i přežití (29 % vs. 20 %) u jedinců léčených vasopresinem (30). Studie u pediatrických nemocných prokázala vyšší ROSC po podání vasopresinu (63 % vs. 37 %) v podskupině nemocných po oběhové zástavě s acidózou (31).

Vasopresin je účinný vasopresor a lze jej použít jako alternativu k adrenalinu pro léčbu refrakterní fibrilace komor (třída IIb), může být účinný i u nemocných s asystolií nebo bezpulzovou elektrickou aktivitou. Chybějí však dostatečné údaje na podporu aktivního doporučení k jeho užívání (třída neurčitá: nedoporučuje se; není zakázán). Vasopresin by měl být účinný u pacientů, kteří i přes léčbu adrenalinem zůstávají v oběhové zástavě, ale k hodnocení účinnosti a bezpečnosti vasopresinu u těchto pacientů



nejsou k dispozici dostatečné důkazy. Vasopresin může být použitý pro hemodynamickou podporu při vasodilatačním šoku, jako je septický šok. Standardní terapie distribučního septického šoku zahrnuje antibiotika, volumexpanzi a podání vasopresorů. Pokud je standardní léčba nedostatečná, může být prospěšná kontinuální infuze vasopresinu (třída IIb).

Amiodaron

Amiodaron je představitelem III. třídy antiarytmik, jeho farmakodynamický efekt je pleiotropní a zahrnuje blokádu sodíkových a vápníkových kanálů, dále α – a β -antagonistický efekt. Má malý negativně inotropní efekt a způsobuje periferní vasodilataci (32, 33, 34).

Na zvířecích modelech snižuje defibrilační práh u fibrilace komor (35). V klinické studii u komorové arytmie rezistentní na defibrilaci se srovnávalo 300 mg amiodaronu s placebem ($n = 504$); přežití do propuštění bylo ve skupině s amiodaronem vyšší (44 % vs. 34 %; $P = 0,03$) (36). Ve studii ALIVE, která zahrnovala nemocné s rezistentní fibrilací komor nebo recidivou fibrilace komor ($n = 347$), se srovnával lidocain (1,5 mg/kg) s amiodaronem (5 mg/kg); přežití do propuštění bylo vyšší ve skupině s amiodaronem než s lidokainem (22,8 % vs. 12 %) (37). Malá retrospektivní studie ($n = 36$), která hodnotila použití amiodaronu, však neprokázala statisticky významný rozdíl v přežití ve vztahu k podání amiodaronu (38). V další retrospektivní studii srovnávali Rea a spol. přežití u 194 pacientů, kteří dostávali lidocain, amiodaron, nebo jejich kombinaci; 24hodinové přežití se statisticky mezi třemi skupinami nelišilo (39).

Dle dosavadní evidence žádné antiarytmikum, podávané během srdeční zástavy, nezvyšuje prokazatelně přežití do propuštění z nemocnice, ačkoli se zdá, že amiodaron zvyšuje přežití do přijetí k hospitalizaci.

Betablokátory (BB)

Léky této třídy blokují aktivaci beta-adrenergních receptorů, především beta1 receptorů v myokardu, čímž redukuje výskyt komorových arytmí a náhlé srdeční smrti při řadě patologií myokardu (40).

Na zvířecích modelech je podávání BB spojeno s vyšším dosažením ROSC, nižším výskytem tachykardií, snížením spotřeby O_2 myokardem, nižším rizikem výskytu poresuscitační dysfunkce myokardu a s vyšším srdečním indexem (41).

V klinické retrospektivní studii u nemocných s refrakterní fibrilací komor byl během resuscitace podáván u 25 nemocných krátkodobě působící BB esmolol; všichni nemocní měli opakované defibrilace, byl aplikován adrenalin, amiodaron, bikarbonát. Ve skupině s esmololem byl vyšší ROSC (66 % vs. 32 %) a vyšší přežití s dobrým neurologickým výsledkem (50 % vs. 11 %); tyto rozdíly však nebyly statisticky významné (42). Možný benefit podání BB je při refrakterní fibrilaci komor, kdy endogenní i exogenní katecholaminy pouze facilitují nestabilitu myokardu, zvyšují defibrilační práh a recidivy arytmí po dosažení ROSC.

Kortikosteroidy

Účinek kortisolu zahrnuje mimo jiné i regulaci syntézy katecholaminů a jejich efekt na kardiovaskulární systém. Kortikosteroidy potencují vazokonstrikční efekt katecholaminů a pravděpodobně snižují ischemicko-reperfuzní poškození (43).

Na zvířecím modelu oběhové zástavy zvyšuje hydrokortison dosažení ROSC (44). V observačních studiích je vyšší hladina kortisolu během resuscitace a po resuscitaci spojená s vyšší šancí na přežití jak na zvířecím modelu, tak u lidí (45).



V klinické studii u nemocných po oběhové zástavě mimo nemocnici (n = 97) dostalo 36 nemocných 100 mg hydrokortisonu a 61 nemocných fyziologický roztok. Ve větvi s hydrokortisonem byl dokumentován vyšší ROSC (61 % vs. 39 %), ale nebyl rozdíl v přežití (46). Ve studii u nemocných s oběhovou zástavou v nemocnici bylo signifikantně vyšší přežití s dobrým neurologickým výsledkem u podskupiny s poresuscitačním syndromem, která dostala hydrokortison po resuscitaci (47).

Magnesium

Magnesium se řadí mezi základní intracelulární ionty. Prakticky všechny enzymy s fosfátovými kofaktory (např. ATP) vyžadují přítomnost magnesia. Inhibuje kontrakci hladkého svalu, a tím způsobuje systémovou a koronární vasodilataci, elektrofyziologický efekt zahrnuje supresi časně a pozdní depolarizace (48). Dále je magnesium důležitou součástí mnoha enzymů, zlepšuje kontraktilní odpověď omráčeného myokardu. Nižší hladina magnesia zvyšuje vychytávání digoxinu myokardem a snižuje tak aktivitu buněčné Na⁺/K⁺ ATP-ázy (zvýšení toxicity digoxinu).

Na zvířecích modelech zvyšuje práh indukce fibrilace komor a komorových arytmií (49).

Lze nalézt několik menších retrospektivních studií s nemocnými s fibrilací komor, kterým bylo aplikováno magnesium v dávce 2–5 g při selhání opakované defibrilace; jejich metaanalýza (n = 506) neprokázala signifikantní zlepšení ROSC nebo přežití pacienta do propuštění (50).

Atropin

Atropin má anticholinergní efekt, účinky na srdce se projevují na sinu-
sový a atrioventrikulární uzel (51).

Studie na zvířecím modelu bezpulzové elektrické aktivity (Pulseless Electrical Activity, PEA) prokazují rozporuplné výsledky ROSC (52).

Do retrospektivní klinické studie s atropinem u oběhové zástavy bylo zahrnuto 7 448 nemocných, 6 419 mělo asystolii a 1 029 PEA. Nemocní s asystolií významně častěji dosáhli ROSC, jestliže byl podán atropin s adrenalinem ve srovnání se samotným adrenalinem. Obě skupiny měly stejný 30denní neurologický výsledek. Ve skupině s PEA bylo podání atropinu a adrenalinu spojeno se signifikantně nižším 30denním přežitím ve srovnání se samotným adrenalinem (53).

V roce 2010 byl atropin vyjmut z guidelines pro resuscitaci na podkladě nedostatečné evidence o jeho účinnosti během resuscitace.

Trombolytika

Jsou skupinou léků, které konvertují plazminogen na plazmin a ten dále degraduje fibrin (54). Prokázalo se, že podáním trombolytika se snižuje mortalita u nemocných s infarktem myokardu s ST elevacemi (STEMI) (55) a mortalita hemodynamicky významné plicní embolie (56). Racionálním důvodem pro použití trombolytik při oběhové zástavě by proto mohlo být rozpuštění krevních sraženin v koronárním nebo pulmonálním řečišti.

Na zvířecím modelu oběhové zástavy bylo prokázáno zlepšení mikrocirkulace a cerebrální perfuze při podání trombolytik během resuscitace (57).

Ve dvou malých klinických studiích s tenekteplázou byl dokumentovaný vyšší ROSC a vyšší přežití do přijetí k hospitalizaci (58, 59). Malá observační studie srovnávala 50 nemocných, kteří dostali během refrakterní oběhové zástavy tenekteplázu (62); ROSC a přežití do přijetí k hospitalizaci byly významně vyšší ve skupině s trombolytikem (26 % vs. 12,4 % a 12 %



vs. 0 %). Ve větší studii, kde bylo randomizováno celkem 233 nemocných s PEA k podání 100 mg tPA (tkáňový plazminogen aktivátor) nebo placebo (60); do propuštění přežil pouze jeden pacient ze skupiny s tPA a nikdo ve skupině s placebem, rozdíl nebyl ani v dosažení ROSC. Největší studie testující podání trombolytika (tenektepláza) u srdeční zástavy (studie TROICA) byla předčasně ukončena po zařazení 1 050 jedinců (61); ROSC ani 30denní přežití nebylo mezi skupinami rozdílné (55,0 % vs. 54,6 % a 14,7 % vs. 17,0 %).

Bikarbonát sodný

Patofyziologický efekt acidózy zahrnuje snížený účinek sympatiku, útlum činnosti myokardu či arteriální vasodilataci se sníženou odpovědí na katecholaminy (63). Hydrogenuhličitan sodný má alkalizující efekt.

Ve studiích na zvířatech je podávání hydrogenuhličitanu sodného spojeno s nezměněným nebo sníženým aortálním a koronárním perfuzním tlakem (64).

V klinické randomizované studii u nemocných s OHCA (n = 8 502) bylo podáno 250 ml tribonátu (bikarbonát sodný, trometamol a disodium fosfát) nebo fyziologický roztok; nebyl zde rozdíl v přežití do přijetí k hospitalizaci ani do propuštění (65). V jiné práci nebyl rozdíl v dosažení ROSC při podání bikarbonátu u nemocných s prolongovanou resuscitací (66). V retrospektivní studii u srdeční zástavy v pediatrii bylo použití hydrogenuhličitanu sodného spojeno se snížením krátkodobého přežití a přežití do propuštění (67).

Žádná farmakoterapie u srdeční zástavy?

Na konec nelze nezmínit norskou randomizovanou studii srovnávající resuscitaci s použitím doporučené i.v. farmakoterapie a resuscitaci bez farmakoterapie u 851 nemocných se srdeční zástavou. Ačkoli numericky byla většina cílových ukazatelů lepší ve skupině s farmakoterapií, žádný rozdíl v hlavních sledovaných ukazatelích nebyl statisticky významný, s výjimkou přežití do přijetí k hospitalizaci (68).

Guidelines 2021

Podle aktuálních doporučení jsou ve farmakologické léčbě během kardiopulmonální resuscitace zmíněny léky ze skupiny vasopresorů, antiarytmik, trombolitik a tekutiny.

Adrenalin 1 mg je doporučen podat co nejdříve při oběhové zástavě s nedefibrilovatelným rytmem. U defibrilovatelného rytmu se podává 1 mg adrenalinu po 3. výboji a dále 1 mg každou 3.–5. minutu za pokračující resuscitace.

Amiodaron 300 mg je doporučen u nemocných, kde po 3. výboji je základním rytmem komorová fibrilace nebo komorová tachykardie s nehmatným pulzem. Podání další dávky amiodaronu 150 mg po 5. výboji při přetrvávání fibrilace komor nebo komorové tachykardie s nehmatným pulzem. Lidocain 100 mg může být alternativou k amiodaronu v případě jeho nedostupnosti podle lokálních podmínek, další dávka po 5. výboji je 50 mg lidocainu.

Trombolytická léčba je doporučena v případě, že plicní embolie je vysoce pravděpodobná příčina oběhové zástavy. Resuscitace by měla po podání trombolytika pokračovat ještě 60–90 minut.



Podání tekutin je doporučeno jen v případě, že možnou příčinou oběhové zástavy je hypovolemie.

Závěr

Evidence o farmakologii během oběhové zástavy zůstává i nadále zcela nedostatečná. U některých léků se jejich slibné účinky projevily pouze na zvířecích modelech a nebyly potvrzené ve velkých klinických studiích.

LITERATURA

1. Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support Resuscitation 2021; 161: 115–151.
2. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015; 95: 100–47.
3. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation 2010; 81(10): 1305–1352.
4. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol. 1948; 153(3): 586–600.
5. Tang W. Pulmonary ventilation/perfusion defects induced by epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. Circulation 1991; 84(5): 2101–7.
6. Ristagno G. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med 2007; 35(9): 2145–2149.
7. Jacobs IG. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Resuscitation 2011; 82(9): 1138–43.
8. Woodhouse SP. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. Resuscitation 1995; 30(3): 243–9.
9. Patanwala AE, Slack MK, Martin JR, et al. Effect of epinephrine on survival after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Minerva Anestesiologica 2014; 80(7): 831–843.
10. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Resuscitation 2014; 85(6): 732–740.
11. Loomba RS, Nijhawan K, Aggarwal S, et al. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: Is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? J Crit Care 2015; 30(6): 1376–1381.

Řada z testovaných léků zvýšila šanci na dosažení ROSC nebo zlepšila krátkodobé přežití, ale neovlivnila dlouhodobé přežívání či neurologický výsledek. Nezpochybnitelné důkazy nemáme ani pro základ současné farmakoterapie u srdeční zástavy – adrenalin. Je proto třeba další intenzivní výzkumné práce k nalezení optimální a důkazy podložené farmakologické léčby u srdeční zástavy.

12. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2018; 379(8): 711–721.
13. Dumas F, Bougouin W, Geri G, et al. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? J Am Coll Cardiol 2014; 64(22): 2360–2367.
14. Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Matsubara T, et al. Effect of prehospital epinephrine on out-of-hospital cardiac arrest: A report from the national out-of-hospital cardiac arrest data registry in Japan, 2011–2012. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72(10): 1255–1264.
15. Hayashi Y, Iwami T, Kitamura T, et al. Impact of early intravenous epinephrine administration on outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. Circ J 2012; 76(7): 1639–1645.
16. Ewy GA, Bobrow BJ, Chikani V, et al. The time dependent association of adrenaline administration and survival from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015; 96: 180–185.
17. Tanaka H, Takyu H, Sagisaka R, et al. Favorable neurological outcomes by early epinephrine administration within 19 minutes after EMS call for out-of-hospital cardiac arrest patients. Am J Emerg Med 2016; 34(12): 2284–2290.
18. Wenzel V. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. Crit Care Med 1999; 27(3): 489–492.
19. Currigan CE. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. Anesthesiology 2014; 121(5): 930–6.
20. Stiell IG. Vasopressin vs. epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358(9276): 105–109.
21. Callaway CW. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-



-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006; 358(9276): 105–109.

22. Goldsmith SR. Baroreceptor-mediated suppression of osmotically stimulated vasopressin in normal humans. *J Appl Physiol* 1988; 65: 1226–1230.

23. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996; 27: 1241–1248.

24. Fox AW, May RE, Mitch WE. Comparison of peptide and nonpeptide receptormediated responses in rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 282–289.

25. Currigan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology* 2014; 121: 930–936.

26. den Ouden DT, Meinders AE. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med* 2005; 63: 4–13.

27. Mulligan KA, McKnite SH, Lindner KH, Lindstrom PJ, Detloff B, Lurie KG. Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1997; 35: 265–271.

28. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 55–64.

29. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992; 77: 662–668.

30. Wenzel V. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350(2): 105–113.

31. Turner DW. Vasopressin associated with an increase in return of spontaneous circulation in acidotic cardiopulmonary arrest patients. *Ann Pharmacother*; 2014; 48(8): 986–991.

32. Roden DM. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 2000; 84: 339–346.

33. Myerburg RJ, Castellanos A. Therapy for cardiac arrhythmias. In Bonow RO, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012: 710.

34. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 465–472.

35. Huang J. The effects of acute and chronic amiodarone on activation patterns and defibrillation threshold during ventricular fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*; 2002; 40(2): 375–383.

36. Kudenchuk PJ. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341(12): 871–878.

37. Dorian P. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*; 2002; 346(12): 884–890.

38. Pollak PT, Wee V, Al-Hazmi A, Martin J, Zarnke KB. The use of amiodarone for in-hospital cardiac arrest at two tertiary care centres. *Can J Cardiol* 2006; 22: 199–202.

39. Rea RS, Kane-Gill SL, Rudis MI, Seybert AL, Oyen LJ, Ou NN, Stauss JL, Kirisci L, Idrees U, Henderson SO. Comparing intravenous amiodarone or lidocaine, or both, outcomes for inpatients with pulseless ventricular arrhythmias. *Crit Care Med* 2006; 34: 1617–1623.

40. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550.

41. Zhang Q, Li C. Combination of epinephrine with esmolol attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *PLoS ONE* 2013; 8: e82677.

42. Driver BE, Debaty G, Plummer DW, Smith SW. Use of esmolol after failure of standard cardiopulmonary resuscitation to treat patients with refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2014; 85: 1337–1341.

43. Varvarousi G, Stefaniotou A, Varvaroussis D, Xanthos T. Glucocorticoids as an emerging pharmacologic agent for cardiopulmonary resuscitation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 477–488.

44. Smithline H, Rivers E, Appleton T, Nowak R. Corticosteroid supplementation during cardiac arrest in rats. *Resuscitation* 1993; 25: 257–264.

45. Tavakoli N, Bidari A, Shams Vahdati S. Serum cortisol levels as a predictor of neurologic survival in successfully resuscitated victims of cardiopulmonary arrest. *J Cardiovasc Thorac Res* 2012; 4: 107–111.

46. Tsai MS, Huang CH, Chang WT. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 318–325.

47. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 270–279.

48. Brown CG, Griffith RF, Neely D, Hobson J, Miller B. The effect of intravenous magnesium administration on aortic, right atrial and coronary perfusion pressures during CPR in swine. *Resuscitation* 1993; 26: 3–12.

49. Keller PK, Aronson RS. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 433–448.

50. Chen F, Lin Q, Chen G. Does intravenous magnesium benefit patients of cardiac arrest? A meta-analysis. *Hong Kong J Emerg Med* 2012; 19: 103–109.

51. Morton HJ, Thomas ET. Effect of atropine on the heart-rate. *Lancet* 1958; 2: 1313–131.

52. DeBehnke DJ, Swart GL, Spreng D, Aufderheide TP. Standard and higher doses of atropine in a canine model of pulseless electrical activity. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 1034–1041.

53. Nagao K, Yagi T, Sakamoto T, et al. Atropine sulfate for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*; 2002; 346(12): 884–890.



diac arrest due to asystole and pulseless electrical activity. *Circ J* 2011; 75: 580–588.

54. Marshall RS. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol* 2015; 72: 928–934.

55. Solhpour A, Yusuf SW. Fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 201–215.

56. Marti C, John G. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605–614.

57. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1214–1223.

58. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583–1585.

59. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA trial). *Resuscitation* 2004; 61: 309–313.

60. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, MacPhail IA, Puskarić J, Sadowski RP, Singer J, Schechter MT, Wood VM. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002; 346: 1522–1528.

61. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V, Chamberlain DA. Thrombolysis during resuscitation for out-of-

-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 359: 2651–2662.

62. Bozeman WP, Kleiner DM, Ferguson KL. Empiric Tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation* 2006; 69: 399–406.

63. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274–285.

64. Federiuk CS, Sanders AB, Kern KB, Nelson J, Ewy GA. The effect of bicarbonate on resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1173–1177.

65. Dybvik T, Strand T, Steen PA. Buffer therapy during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1995; 29: 89–95.

66. Weng YM, Wu SH, Li WC, Kuo CW, Chen SY, Chen JC. The effects of sodium bicarbonate during prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 562–565.

67. Raymond TT, Zaritsky AL, Nadkarni V, Bembea M, Fink E, Gaies MG, Guerguerian AM, Parshuram C, Knight L, Kleinman M, Laussen PC, Schexnayder SM, Sutton R, Topjian AA. Sodium bicarbonate use during in-hospital pediatric pulseless cardiac arrest – a report from the American Heart Association Get With The Guidelines((R))-Resuscitation. *Resuscitation* 2015; 89: 106–113.

68. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2009.



Analgetika v neurologii, jejich specifika a nežádoucí účinky

Dana Halbichová

Centrum bolesti VFN Praha, KARIM a neurologická ambulance, Praha

S analgetiky máme každý bohaté profesní i osobní zkušenosti. Cílem článku je proto jen poukázat na specifika, výhody, rizika a interakce zástupců jednotlivých skupin. Nelze obsáhnout kompletní souhrn, některá z nich nejsou u nás ani registrována (flupirtin, nefopam). Nově je od r. 2020 v naší republice schválen k léčbě silné bolesti, neovlivnitelné nenarkotickými analgetiky, metadon. Koanalgetika jsou zmíněna jen okrajově, přestože jsou neodmyslitelnou součástí léčby neuropatické a chronické bolesti. Podrobnější pojednání o jejich působení by pravděpodobně zabralo celý další článek.

Léčba závisí na typu a charakteru bolesti, jiný postup volíme u chronické, akutní, neuropatické nebo onkologické bolesti. Chronická bolest je častější u žen a výrazně stoupá nad 65 let.

Klíčová slova: analgetika, chronická bolest, interakce, nežádoucí účinky.

Analgesics in neurology, their specific features and adverse effects

Each one of us has a lot of experience with pain management and painkillers, both professional and personal. The goal of this article is therefore to only point out what the specifics, advantages, risks and interactions of the representatives of individual groups are. It is not possible to encompass a complete summary of those – some of them are even not registered in the Czech Republic (flupirtine, nefopam) for pain management. In our country, methadon is a newly approved drug for the treatment of severe pain which cannot be influenced by non-narcotic painkillers. Co-analgetics are mentioned only peripherally, despite the fact that they are an inseparable part of neuropatic and chronic pain

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Dana Halbichová, dana.halbichova@vfn.cz
Centrum bolesti VFN Praha, KARIM a neurologická ambulance,
U Nemocnice 2, 120 00 Praha 8

Převzato z: Neurol. praxi. 2022;23(1):76-83
Článek přijat redakcí: 18. 9. 2021
Článek přijat k publikaci: 26. 11. 2021



treatment. A more detailed discussion of their effect would probably make for a new article.

Therapy depends on the type and nature of pain; we choose a different one with chronic, acute, neuropathic or oncologic pain. Chronic pain is more frequent in women and increases rapidly with ages 65 and more.

Key words: painkillers, chronic pain, interactions, adverse effects.

Úvod

Údaje o počtu pacientů léčených pro chronickou bolest se různí. V USA statistiky uvádějí, že cca 50 mil. pacientů má zkušenost s chronickou bolestí, což odpovídá 8–40 % populace; v průměru 20 %, tj. více než 1 z 5 pacientů, trpí nebo trpěl chronickou bolestí (Dalhamer, Lucas et Zelaya, 2018). Stejně je tomu v zemích s vyspělým zdravotnictvím, kde chronickou bolestí trpí nebo trpělo 20 % pacientů. Nejméně se jich pak vyskytuje v Izraeli, konkrétně 19 %, nejvíce v Itálii, Norsku a Polsku 26 %. V České republice je toto číslo rovněž kolem 20 % (Léčba bolesti {online}. 2015-11-26); dostupné také na [www: https://www.prolekare.cz/akreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba_bolesti-42](https://www.prolekare.cz/akreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba_bolesti-42)).

Zajímavé je pozorování, kdy více je pacientů ve skupině s nižším vzděláním a nižšími příjmy a současně je léčba hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Bolest je definována podle Mezinárodní asociace pro studium bolesti (The International Association for the Study of Pain IASP) jako nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně organismu nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena. Je vždy subjektivní a ovlivňována celou řadou různých faktorů, jako například sociální postavení, rodinné zázemí, komorbidita, pohlaví, věk, etnikum i genetická dispozice.

Dělí se podle délky trvání na akutní a chronickou, ta by měla trvat déle než 3–6 měsíců. Každá má jinou funkci a jiné doprovodné příznaky, rovněž volíme jinou strategii léčby. Akutní bolest vzniká stimulací nociceptorů, a její interpretací v centrálním nervovém systému, emoční složka je zodpovědná za úzkost, strach a podobné pocity, které ve většině případů bolest provázejí. Léčba slouží k odstranění základní příčiny. Ve velkém procentu případů bývá dostatečná monoterapie, případně kombinace dvou různých preparátů po omezenou dobu několika dnů až týdnů. Doporučený postup je dle analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace step down, tzn. od vyšších, ale tolerovaných dávek pacientem, k nižším při ústupu bolesti.

U chronické bolesti se jedná již o celý soubor příznaků, na kterém se podílí složité patofyziologické mechanismy. Je způsobena nejen bolestivou nebo potenciálně bolestivou stimulací, současně se uplatňuje i mnoho dalších složek, neuroplasticita, senzitivace, hyperalgezie, paměť a emoce. Z tohoto důvodu je ve většině případů nedostatečná monoterapie, je nutná kombinace více přípravků z různých indikačních skupin, ale i multidisciplinární přístup specialistů v daném oboru, algeziologů, anesteziologů, fyzioterapeutů, psychologů apod. V léčbě se rovněž využívá analgetický žebříček WHO, ale postupujeme směrem vzhůru, step up opět dle tolerance pacienta. Při nedostatečném



účinku monoterapie, volíme koanalgetikum, případně pomocné léčivo. Pokud bolest není dostatečně tlumena, přecházíme do druhého stupně s přidáním slabého opioidu. U silných, nereagujících bolestí pak pokračujeme na silné opioidy, případně v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.

Podle místa postižení rozlišujeme bolest somatickou, tj. nociceptivní, neuropatickou a nociplastickou. Poslední jmenovaný typ je nově definovaná bolest, která vzniká změnou nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somato-senzorického nervového systému způsobujícího bolest (bolest zad bez jasného klinického korelátu, fibromyalgie).

Zvláštní podskupinu tvoří viscerální a přenesená bolest. Onkologická bolest pak tvoří jinou podkapitolu, zahrnuje téměř všechny druhy bolesti. Ke každému typu bolesti je třeba zaujmout jiný postoj a volit jiná analgetika, ale to není předmětem tohoto článku.

K dispozici máme nepřeberné množství medikamentů, jak neopioidních, tak opioidů, slabých i silných a koanalgetik. Pomocná léčiva slouží k odstranění nežádoucích účinků této terapie, antiulceróza u NSA, antiemetika při nevolnosti u opioidů, laxativa při medikaci, zejména opioidy, indukované obstipaci. Přesto je u mnohých pacientů obtížné, někdy až nemožné, dosáhnout dostatečné úlevy. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientů není bolest dostatečně léčena nebo se ji nedaří uspokojivě snížit. Větší podíl takových nemocných je u seniorů a malých dětí. Starší pacienti mají obvykle méně vyjádřenou emoční složku bolesti, naopak děti ji nedokáží přesněji popsat.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

V léčbě akutní bolesti patří NSA mezi nejúčinnější analgetika. Při zachování kontraindikací, doporučeného dávkování a lékových interakcí jsou relativně bezpečná.

Analgetický účinek spočívá v inhibici enzymu cyklooxygenázy (COX). Objevil ji anglický lékař Sir John Robert Vane v r. 1971 a za popis mechanismu účinku tohoto enzymu obdržel v r. 1982 Nobelovu cenu.

Účastní se kaskády syntézy prostaglandinů, prostacyclinů a tromboxanu přeměnou z kyseliny arachidonové, která vzniká štěpením buněčných membrán. Inhibicí cyklooxygenáz a tím vyřazením protektivních účinků konečných produktů, jsou dány i jejich nežádoucí účinky (gastrotoxicita, retence tekutin, kardiální a renální selhání, ovlivnění hemokoagulace). Při inhibici COX dochází k degradaci kyseliny arachidonové převážně cestou lipooxygenázy a jsou ve vyšší míře produkovány leukotrienty. Jejich působením dochází k bronchospasmu, a tím k indukci a zhoršení astmatu. Tak se vysvětluje zhoršení dechových potíží po NSA u predisponovaných osob.

Podle afinity k isoenzymům COX 1 (konstitutivní forma) a 2 (inducibilní forma) se dělí na: neselektivní, preferenční a selektivní.

Mezi neselektivní patří: piroxicam, ibuprofen, diclofenac, aceclofenac, indometacin, naproxen.

V současné době mají nezastupitelnou úlohu. Některá z nich lze koupit bez předpisu, proto jsou stále na prvním místě. Nejužívanější jsou ibuprofen a diclofenac. Patří mezi nejúčinnější nesteroidní analgetika na akutní bolest. Aceclofenac lze u chronické bolesti dle SPC podávat u symptomatické léčby bolesti a zánětu u osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy i v chronické medikaci, nejlépe v redukované formě, tj. 100 mg.



Nejstarším zástupcem neselektivních antirevmatik je kyselina acetylsalicylová.

Hippokrates a staří Řekové využívali kyselinu salicylovou obsaženou ve vrbové kůře k tlumení bolesti a snížení teploty. Salicin (latinsky vrba-salix) izoloval až v r. 1828 německý farmakolog Johann Andreas Buchner, ale pro závažné nežádoucí účinky bylo její využití omezené. Esterifikací fenolické skupiny kyseliny salicylové syntetizoval německý chemik Felix Hoffmann r. 1897 kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a od r. 1899 na ni získala patent firma Bayer Aspirin a vyrábí jej do současnosti. Výroba se pohybuje kolem 40 000 tun ročně. V dnešní době se k léčbě bolesti využívá výjimečně, například její derivát natrium salicylicum v infuzní terapii.

Druhou skupinu tvoří preferenční nesteroidní antiflogistika, která inhibují převážně inducibilní formu COX 2. Ta je aktivována prozánětlivými mediátory (interleukiny 1, 2, TNF alfa) při tkáňovém poškození, zánětu, bolesti, nádoru apod. Do této skupiny u nás registrovaných patří meloxicam a nimesulid. Meloxicam je možné podávat i u chronické bolesti dle SPC v redukované dávce 7,5 mg. U nimesulidu je v SPC doporučeno podávání po omezenou dobu maximálně 15 dní. COX 2 inhibitory mají nižší gastrotoxicitu i méně ovlivňují hemokoagulaci. Ostatní nežádoucí účinky jsou podobné, tj. dekompenzace hypertenze pro retenci tekutin a interakci s antihypertenzivy, zhoršení ischemické choroby srdeční, které může vést vzácně až ke kardiálnímu selhání, oligurii a výjimečně k renálnímu selhání.

Poslední a nejnovější skupinu tvoří selektivní, neboli specifické nesteroidy, inhibující COX 2, tzv. koxiby. V České republice jsou v současnosti dostupné celecoxib, etorikoxib, parecoxib. Rofekoxib a valdecoxib u nás nejsou registrované. Jejich preskripce je omezena na ortopedy a revmatology jako lék druhé volby.

O této skupině bylo již mnoho publikováno v souvislosti s pravděpodobností vyššího rizika závažného kardiálního selhání a tromboembolických příhod. Proto byla jejich účinnost přehodnocena Evropskou lékovou komisí (EMA) v r. 2004 se závěrem, že u celecoxibu a rofecoxibu ve srovnání s diclofenacem a naproxenem existuje riziko zvýšeného výskytu infarktu myokardu; u etorikoxibu, parecoxibu a valdecoxibu není dostatek informací. Ve srovnání s neselektivními NSA jsou mírně šetrnější ke gastrointestinálnímu traktu (GIT), původně se ale předpokládala výrazně nižší gastrointestinální toxicita. Rovněž se ukazovalo i méně významné ovlivnění hemokoagulace.

Ovšem shrnutí současných poznatků o koxibech přináší MUDr. Martin Hála, Ph.D., ve článku „Koxiby po 15 letech: jsme již schopni přiznat chyby?“ (<https://www.akutne.cz/res/publikace/koxiby2019>) s výsledky rozsáhlých klinických studií, které jsou odlišné. Výsledky těchto studií celkově s desítkami tisíc pacientů jsou jiné než ty, ze kterých v závěrečné zprávě vycházela EMA a SÚKL i FDA (Americké lékové agentury) z roku 2004. Z výsledků vyplývá, že riziko výskytu závažných kardiovaskulárních a tromboembolických příhod je zcela shodné s klasickými NSA, naopak je dvoj- až trojnásobně menší riziko nežádoucích krvácivých komplikací gastrointestinálního traktu oproti preferenčním a neselektivním NSA. Ve studiích, kde byl hodnocen koxib ve srovnání s placebem (Efficacy and safety of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery apod.), byl ve skupině koxibů pozorován vyšší výskyt supraventrikulární tachykardie a hypotenze, ve skupině placebo vyšší výskyt bronchospasmu, horečky, pleurálního výpotku a prosté tachykardie. Četnost nežádoucích kardiovaskulárních a tromboembolických příhod byla nepatrně zvýšená oproti placebo – 0,8 %.



Účinnost NSA na akutní bolest podle Oxfordské ligy analgetik se pohybuje v rozmezí od NNT (Number needed to treat = poměrné číslo, které udává, kolik pacientů je třeba léčit, aby se intenzita bolesti snížila alespoň o 50 %) 1,6 pro etorikoxib; 1,7 pro ibuprofen; 1,8 pro diclofenac a 1,9–2,1 pro naproxen a celekoxib. Což je spolu s metamizolem (NNT 1,7) nejúčinnější skupina analgetik.

Jen pro srovnání: morfin a oxycodon mají NNT v rozmezí 2,3–3,6 v závislosti na podané dávce. Čím nižší je poměrné číslo, tím vyšší je účinnost analgetika.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky léčby NSA patří na prvním místě krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT). Riziko stoupá u pacientů nad 65 let, u oslabených a imunosuprimovaných osob, při současném podávání kortikoidů, antikoagulancií, blokátorů zpětného vychytávání serotoninu, u kachektických a hypalbuminemických nemocných. Hlavní příčinou je blokáda syntézy prostaglandinů skupiny E (Pg), zejména PgE₂, které působí protektivně v gastrointestinálním traktu. U perorálního nebo rektálního podání hraje roli i přímá toxicita. Jako prevence při dlouhodobějším užívání jsou vhodné inhibitory protonové pumpy nebo analog PgE₂ misoprostol. Výhodou zejména u delšího podávání je užití preferenčních a selektivních COX 2 inhibitorů, relativně šetrný ke GIT z neselektivních inhibitorů je ibuprofen.

Poměrně často dochází k dekompenzaci hypertenze vlivem COX inhibitorů. Ta je rovněž částečně důsledkem blokády syntézy prostaglandinů, zejména PGI₂ a PGE₂, které ovlivňují zpětnou resorpci vody a minerálů, a tak může dojít k retenci tekutin, oligurii a vazokonstrikci. Významnou roli hraje i přímá interakce a snížení účinku antihypertenziv, zejména se skupinou inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a beta-blokátorů

v důsledku kompetitivního metabolismu (převážně cestou isoenzymů cytochromu-CYP P 450). Naopak vzácné je po NSA srdeční selhání. Vlivem jejich působení dochází ke snížení minutového srdečního objemu, srdeční frekvence, retenci tekutin a snížení prokrvení srdečního svalu. Riziko stoupá s věkem, u starších pacientů nad 65 let může být 1,75–2× vyšší.

Rovněž je nutné zmínit závažné interakce nesteroidních antirevmatik s warfarinem, zejména neselektivních. Mechanismus spočívá jednak ve vytěsnění z vazby na albumin, a tím zvýšení volných frakcí warfarinu, přímým ovlivněním hemokoagulace NSA a inhibicí hepatálního metabolismu warfarinu. Tato kombinace potencuje i riziko krvácení z gastrointestinálního traktu, stejně jako například kombinace NSA s blokátory zpětného vychytávání serotoninu.

U NSA výsledek i vedlejší účinky jsou dány poměrem inhibice COX 1, 2, a tím snížení tvorby mediátorů zánětu a bolesti.

Obecně pro nesteroidní antirevmatika platí, že nežádoucí účinky jsou poměrně vzácné, ale nad 65 let je riziko zvýšené a stoupá významně s věkem. V naší republice je léčeno NSA ročně přibližně 500–600 000 pacientů, z toho přibližně 6 300–7 500 má závažné komplikace léčby, tj. krvácení do gastrointestinálního traktu, akutní selhání ledvin, srdeční selhání a významnou dekompenzaci hypertenze. Mortalita se pohybuje kolem 10 %. V USA je léčených až 20 mil., ročně umírá přibližně 16 500 osob v souvislosti s komplikacemi léčby NSA, ve Velké Británii cca 1 600 osob.

Riziko úmrtí u pacientů léčených NSA je pravděpodobně 4× vyšší než u pacientů s jinou analgetickou medikací.

Proto WHO doporučuje u seniorů nad 65 let jako 1. volbu paracetamol v analgetických dávkách 650–1 000 mg po omezenou dobu, max. 10 dní do 4 g/D, metamizol, nebo opioidy podle závažnosti bolesti.



Při dodržování výše uvedených zásad jsou NSA relativně bezpečná analgetika se širokým spektrem účinku a dobrou snášenlivostí.

Diskutovaná zůstává otázka protektivního účinku NSA ve tkáních u pacientů vystavených radiaci. Jejich vlivem dochází ke zvýšené tvorbě superoxid dismutázy intracelulárně, která katalyzuje přeměnu vysoce toxického superoxidového radikálu na peroxid vodíku, a ten je dále katalázami neutralizován. Proto je možné jejich užití experimentálně k omezení poškození po expozici radiaci a zmírnění postiradiačního syndromu a u onkologických pacientů i k podpoře proliferace granulocyto-makrofágové řady při imunosupresi, léčbě cytostatiky a radiaci.

Předpokládá se, že inhibice tvorby prostaglandinů skupiny E, zejména E₂, může zpomalovat růst adenomů a adenokarcinomů tlustého střeva i hepatocelulárního karcinomu. Někteří autoři doporučují profylaktické podávání u familiárních adenomů tlustého střeva. Při dlouhodobém pravidelném podávání ASA nad 75 mg/D, alespoň 5 let nebo jiných NSA se ukazuje až o 40–50 % nižší výskyt rakoviny tlustého střeva, dochází k redukci adenomů a polypů.

Zajímavá zůstává i otázka protekce při užívání NSA u Alzheimerovy choroby, zatím je literatura poměrně chudá, v některých studiích byl zkoumán efekt celekoxibu a naproxenu.

Metamizol

Jako efektivní analgetikum primárně i při kontraindikaci NSA se zdá být metamizol vhodný k léčbě akutní bolesti i k dlouhodobého podávání u chronické bolesti. Má výbornou analgetickou účinnost, měřeno NNT 1,6–1,8 v závislosti na dávce, a patří tak do nejúčinnější skupiny, má i antipyretické a spasmolytické působení. Jeho předností je relativní bezpeč-

nost ke gastrointestinálnímu traktu, neovlivňuje hemokoagulaci a nemá interakce s warfarinem. Biologická dostupnost se pohybuje kolem 90 % po perorálním podání a nezávisí na příjmu potravy. Váží se pouze z 50 % na plazmatické bílkoviny, a tím má nižší riziko kumulace u rizikových pacientů oproti NSA. V SPC je uvedené velmi vzácné riziko pancytopenie a agranulocytózy. Proto se doporučuje při podezření na tuto komplikaci nebo opakovaných příznacích infekcí monitorovat krevní obraz. Po i.v. podání je zejména u starších pacientů riziko závažné hypotenze, proto by měl být aplikován rychlostí max. 1 ml/min. nebo v infuzi. Vzácné je i riziko bronchospasmu a anafylaktické reakce.

Mechanismus účinku není dosud jasný, pravděpodobně má centrální i periferní působení, nedochází k inhibici COX v periferní tkáni v místě zánětu, ale dobře proniká do CNS a zde se naopak předpokládá inhibice COX i aktivace opioidního i kanabinoidního systému, v oblasti zadních rohů míšních pravděpodobně inhibicí COX 1–3 dochází ke snížení tvorby prostaglandinů. U zvířat je popsána inhibice COX 3 přesvědčivěji. Centrálně ovlivňuje syntézu prostaglandinů, zejména PGE, současně s centrální inhibicí COX 2 se vysvětluje i jeho antipyretický efekt.

Spasmolytické působení je nejspíše dáno snížením vstupu iontů vápníku do svalové buňky, a tím omezení depolarizace.

Zdá se být účinný i u hyperalgie, v experimentu byl schopen antagonizovat hyperalgezii navozenou PgE₂, isoprenalinem a chloridem vápenatým, což nebylo pozorováno u NSA. Efekt rovněž není zcela objasněn. Toto lze s výhodou uplatnit u neuropatické bolesti, zejména u postherpetické neuralgie, většinou v kombinaci s koanalgetiky, případně silnými opioidy. Maximální doporučená dávka je individuální, pohybuje se od 2 000–4 000 mg/den a má přibližně stejný efekt u perorálního, intramuskulárního i intravenózního podání.



Paracetamol

Je jedním z nejužívanějších a volně dostupných analgetik i antipyretik. Jeho mechanismus účinku je dosud nejasný, předpokládá se inhibice cyklooxygenáz, COX 2 a 3 v centrálním nervovém systému. COX 3 transkripce probíhá na stejném genu jako COX 1, ale její přítomnost a mechanismus účinku nejsou dosud objasněny. Pravděpodobně se vyskytuje převážně v hypothalamu, podstatně méně v cortexu, kde se uplatňuje zřejmě v patogenezi zánětu a horečky spolu s poklesem hladiny PgE2. V malé míře inhibuje paracetamol v CNS i COX 2 a ovlivňuje serotoninergní i kanabinoidní systém. Jiné hypotézy předpokládají ovlivnění vanilloidních nociceptivních receptorů.

Naopak velmi dobře prozkoumán je jeho metabolismus a degradace. Biotransformuje se v játrech třemi způsoby: cestou glukuronidu 40–50 %, sulfátu 30–40 % a zbylých 10–20 % indukci isoenzymů CYP 450 (2E1, 3A4, 1A2) za vzniku toxického N acetyl-p-benzochinoniminu. Ten je deaktivován konjugací s glutathionem a vylučován ledvinami. Pokud ale je v organismu nedostatek glutathionu nebo zvýšená indukce isoenzymů CYP 450, váže se volný metabolit na proteiny hepatocytů a renálních tubulů za vzniku typických centrilobulárních nekróz, což může vést až k akutnímu selhání jater s nutností transplantace. K induktorům CYP2E1 patří etanol a inhalační anestetika, proto při pravidelném požívání alkoholu zůstává tento isoenzym aktivován a při podání paracetamolu dochází právě ke tvorbě tohoto toxického metabolitu. Podobně např. u zdravotníků, kteří byli vystaveni účinkům inhalačních anestetik. Ochranný efekt má antabus a česnek, které jsou naopak inhibitory isoenzymu 2E1.

Induktory CYP3A4 jsou zejména barbituráty, phenytoin, karbamazepin a urychlují biodegradaci, podobně jako blokátory vápníkových kanálů,

antiarytmika, makrolidová antibiotika, hormonální léčiva, antituberkulotika, sulfonilpyrazon, zidovudin, chloramfenikol a lamotrigin, kdy při současném podávání mohou být významné interakce. Tím může docházet ke zvýšené tvorbě benzochinoniminu. Stejně je možná i interakce s warfarinem jak cestou CYP 3A4, tak i inhibicí jaterní biotransformace warfarinu, a tím zvýšení jeho volné frakce a inhibici syntézy prokoagulačních faktorů.

Z nejrizikovějších je považována interakce s alkoholem, při podávání je třeba myslet i právě na možnou interakci s warfarinem a upravit dávkování.

V USA a Velké Británii se uvádí interakce paracetamolu s nevhodnými léky a alkoholem jako jedna z nejčastějších příčin selhání jater. U pacientů vystavených dlouhodobě účinkům paracetamolu je vzácně popsáno možné riziko rozvoje hypertenze, vyšší riziko chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, a pokud děti v prenatálním období a krátce po narození byly častěji vystaveny paracetamolu, vyskytovalo se v této skupině o 4 % více astmatiků. Při dlouhodobém podávání vyšších dávek může dojít ke snížení zásob glutathionu v organismu, zejména v alveolárních makrofázích a pneumocytech. Tento důležitý antioxidant se podílí na neutralizaci a odstraňování reaktivních forem kyslíku. Jeho nedostatek vede ke snížení obranyschopnosti buňky a oxidativnímu stresu.

Naopak paracetamol nemá gastrointestinální toxicitu a minimálně ovlivňuje hemokoagulaci.

Dávky do 4 g/D se považují za bezpečné, nad 10 g se u citlivých jedinců významně zvyšuje riziko akutního selhání jater, při požití 500 g paracetamolu během života se zvyšuje pravděpodobnost renální tubulární nekrózy. Při dlouhodobé terapii by denní dávka neměla překročit 2 500 mg/24 hod. Analgetická dávka se dříve doporučovala 1 000 mg, nyní vzhledem k rizikům vyšších dávek a dlouhodobého podávání spíše 625 mg 3–4x denně,



při warfarinizaci 2×500 mg, dávky nad 2 g již mají významné interakce s warfarinem. Výhodná je jeho kombinace se slabými i silnými opioidy, stejně tak jako jeho kombinace s antihistaminiky, antitusiky, phenylephrinem, guaifenesinem apod.

Slabé opioidy

Do skupiny slabých opioidů, u nás v současné době dostupných, patří tramadol, kodein a dihydrokodein. Jejich analgetická účinnost se pohybuje dle NNT v rozmezí 3–4,3 v závislosti na dávce. Lepší analgetický efekt mají v kombinaci s paracetamolem, v některých specifických indikacích (kostní metastázy a fraktury) je s výhodou kombinovat dihydrokodein s nesteroidními antirevmatiky.

Dihydrokodein a kodein vykazují slabou vazbu na mí receptor. Dihydrokodein je k dispozici v dávce 60, 90 nebo 120 mg tbl, kodein v kombinaci s paracetamolem 20–30 mg/500 mg paracetamolu a 28,73 mg/325 mg paracetamolu. Nevýhodou bývá pacienty často popisovaná GIT intolerance a obstipace.

Tramadol je syntetický analog kodeinu, má mnohočetný mechanismus účinku. Váže se rovněž na opioidní mí receptor, tím dochází ke snížení sekrece nociceptivních mediátorů (substance P, GABA, dopamin, acetylcholin, noradrenalin). Blokuje zpětné vychytávání serotoninu a norepinefrinu.

Při současném podávání jiných serotoninmimetických léků (antidepresiva typu blokátorů zpětného vychytávání serotoninu, triptany, ATB–linesolid, antiemetika–ondansetron apod.) může docházet k hromadění serotoninu na synapsích, a tím u citlivých jedinců k rozvoji serotoninového syndromu. Příznaky bývají minimální až po těžký, život ohrožující stav s indikací umělé plicní ventilace. Projevuje se psychi-

kými příznaky, agitovaností, dezorientací až kvalitativní i kvantitativní poruchou vědomí, autonomními příznaky s pocením, průjmy, febriliemi a poruchou koordinace pohybů od jemného třesu po těžkou dyskoordinaci a akatizii.

Odbourává se cestou CYP P 450, převážně jeho isoenzymu CYP 2D6 a CYP 3A4, stejnou cestou je ale odbouráváno cca 55 % léčiv, např. warfarin, atorvastatin, betablokátory, grapefruitová šťáva. Tím jsou dány i jeho interakce s ostatními léčivy i warfarinem.

Výhodné a analgeticky účinnější jsou jeho kombinace s paracetamolem v dávkách 37,5 mg/325 mg paracetamolu nebo 75/650 mg paracetamolu i účinná kombinace 75 mg tramadolu s dexketoprofenem 25 mg. Zdá se, že má tzv. stropový efekt (400 mg), kdy dalším zvýšením dávky nedochází k vyšší účinnosti, ale má závažnější nežádoucí účinky.

Silné opioidy

Účinnost závisí na dávce a pohybuje se dle NNT od 2,2 do 2,9, lze je kombinovat s ostatními neopioidními analgetiky a jejich užití má jistě své místo i u akutní a chronické nenádorové, jinak nezvládnutelné bolesti. Stále ještě panují obavy z nadměrného užívání jak mezi pacienty, tak mezi zdravotníky, tzv. opiofobie. Pacienti ale naopak mohou z jejich podávání výrazně profitovat.

Jistě je třeba respektovat jejich interakce, nežádoucí účinky a rizika. Mohou mít četné nežádoucí účinky, například nauzea a zvracení, zácpa, a v extrémním případě až paralytický ileus, biliární a uretrální spasmy, ospalost, závratě až po nejzávažnější útlum dechového centra.

Dělí se na agonisty (např. morfin, petidin, fentanyl, oxycodon, hydro-morfon, metadon) s afinitou k mí, kappa i delta receptoru a vysokou vnitřní



aktivitou. Vyšší dávky u léků této skupiny přinášejí i vyšší analgetický efekt a jsou vhodné k léčbě akutní i chronické bolesti.

Parciální agonisté s vysokou afinitou k μ receptoru, ale nižší vnitřní aktivitou, odlišnou u jednotlivých zástupců (buprenorfin μ agonista, kappa antagonist a nalbuprin μ antagonist, kappa agonista).

Je u nich při velmi vysokých dávkách popisován stropový efekt pro analgezii, tzn. že od určité hladiny další zvýšení nepřináší větší úlevu od bolesti, ale je vyšší riziko kumulace nežádoucích účinků.

Agonisté-antagonisté s afinitou a vnitřní aktivitou ke kappa a delta receptoru, afinitou k μ receptoru, ale bez vnitřní aktivity.

Antagonisté mají vysokou afinitu ke všem třem receptorům, ale nevykazují na nich vnitřní aktivitu (naloxon, naltrexon, nalmefen, naloxegol, methylnaltrexon a alvimopan), v injekční formě je naloxon využíván jako antidotum, v perorální formě v kombinaci s agonistou k omezení zácpy, naltrexon i nalmefen v odvykací léčbě závislosti na opioidech a alkoholu.

V neurologii mají v léčbě bolesti důležité místo zejména fentanyl, buprenorfin, oxycodon a tapentadol.

Fentanyl jako čistý agonista nemá stropový efekt, je 100× silnější oproti morfinu. Vykazuje částečně serotoninergní aktivitu, tím je dána jeho vzájemná interakce s jinými serotoninmimetickými léky (SSRI, triptany...), degradací cestou izoenzymů CYP P 450 částečně ovlivňuje metabolismus warfarinu (CYP 3A4). K dispozici jsou pro léčbu chronické bolesti transdermální formy s pozvolným uvolňováním, dávkování je velmi individuální, náplast se mění 1× za 3 dny, je nutná postupná titrace a úprava, závisí na typu a intenzitě bolesti, rovněž i toleranci pacienta. U chronické nenádorové bolesti se začíná vždy nejnižší dávkou od 12,5 μ g titrovanou do účinné úlevy od bolesti, u silné onkologické bolesti může přesáhnout i 300 μ g 1×

a 72 hodin. Transmukózní formy (sublingvální, bukalní a nazální aplikace) mají uplatnění u onkologické průlomové bolesti. Účinek by měl při správně zvolené dávce nastoupit do 10–15 minut, dostatečný je až po účinné titraci a současně musí mít pacient dobře nastavenou základní opioidní medikaci. Jednorázově lze podat 100–800 μ g, max. 4×D, u nazální aplikace 50–200 μ g.

Buprenorfin je řazen jako agonista μ , antagonist kappa receptorů, má stropový efekt, ale dle literatury se zdá, že jeho význam může být přeceňován. Nejrozšířenější formou v léčbě chronické středně silné a silné bolesti, která nereaguje na neopioidní analgetika, jsou transdermální náplasti, aplikuje se 1× za 72–96 hodin dle SPC. Má výborný bezpečnostní profil a je popisován dobrý efekt u neuropatické bolesti. Maximální doporučená dávka dle SPC je 140 μ g, lze podávat i u renální a jaterní insuficience. Injekční a sublinguální formy nejsou využívány v léčbě chronické bolesti.

Oxycodon je indikován v léčbě silné bolesti, pokud nejsou dostatečně efektivní neopioidní analgetika. S výhodou je využíván u akutní, chronické i neuropatické bolesti. Počáteční dávka dle SPC se doporučuje od 5, resp. 10 mg à 12 hodin, rovněž by měla být postupně titrována dle efektu a tolerance pacienta. Při neovlivnitelné zácpě je k dispozici kombinace s naloxonem, jeho vedlejší indikací je syndrom neklidných nohou, který nereaguje na terapii agonisty dopaminu a L-dopa.

Hydromorfon v tabletách s pozvolným uvolňováním je rovněž vhodný k léčbě chronické bolesti. Má relativně malé množství lékových interakcí, nemetabolizuje se cestou CYP 450, vylučuje se převážně stolicí, a tak je vhodný i u renální insuficience, je i dobře tolerován u seniorů. Titrace dávky musí být rovněž pozvolná, v počátku léčby od 2 mg à 12 hod., maximální denní dávka 64 mg je vyhrazena spíše pro onkologickou bolest.



Částečně odlišný mechanismus účinku má tapentadol, agonista mí opioidních receptorů, současně inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu, vykazuje minimální reuptake serotoninu, tzn. nezvyšuje hladiny serotoninu na synapsích, na rozdíl od ostatních silných opioidů, které serotoninergní systém potencují. Má tak i významně nižší riziko interakcí s antidepresivy typu SSRI (blokátorů zpětného vychytávání serotoninu) a jinými serotonin-mimetickými léky. Vykazuje velmi dobrou účinnost u neuropatické bolesti, jednorázová dávka se pohybuje od 50–100 mg podávaná à 4–6 hod., pro chronickou bolest jsou výhodné retardované formy od 50–250 mg podávané 2× denně. Dávky nad 500 mg/den se nedoporučují.

Poslední registrovaný opioid v naší republice od r. 2020 je metadon. Jedná se o čistý syntetický preparát, má dobrou biologickou dostupnost při perorálním podání. Metabolizuje se cestou isoenzymů P 450, tím je dána i možnost interakcí s běžně užívanými léky. Má indikační omezení, je možné jej v léčbě bolesti podat až jako druhou volbu při selhání nebo intoleranci jiných opioidů, dle literatury je účinný i u jinak nezvládnutelné neuropatické bolesti. K dispozici je ve formě perorálního roztoku 5 a 10 mg odpovídá 1 ml. Počáteční dávka v léčbě chronické bolesti by měla být pozvolna titrována od 5–10 mg/24 hod. Hlavní indikací zůstává léčba osob drogově závislých.

Nedílnou součástí léčby chronické a neuropatické bolesti jsou koanalgetika, tzv. adjuvantní analgetika. Mezi ně řadíme převážně antidepresiva s analgetickým účinkem a antiepileptika. Z antidepresiv s analgetickým účinkem mají stále své místo tricyklická antidepresiva, v současné době je někdy nahrazují moderní antidepresiva typu blokátorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, jako venlafaxin, mirtazapin a duoloxe-

tin, i inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu bupropion. Tato novější antidepresiva ale nejsou primárně schválena k léčbě bolesti. Posledně jmenovaný duloxetin je indikován jako lék druhé volby u bolestivé formy diabetické neuropatie, preskripce je omezena na neurology, algeziology a diabetology.

Gabapentin, pregabalin

Z koanalgetik je třeba zmínit gabapentin a pregabalin. Mají významný analgetický potenciál, NNT se pohybuje od 3,6–3,8 v závislosti na dávce, což je srovnatelné s analgetiky typu kodeinu a tramadolu v kombinaci s paracetamolem.

Váží se na alfa 2 delta podjednotku napětově řízeného vápníkového kanálu, a tím omezují influx iontů vápníku do terminální části neuronu. Tato vazba vede ke snížení sekrece excitačních mediátorů z terminálních částí neuronu (glutamát, aspartát, substance P, calcitonin gen-related peptid, noradrenalin) a snížení přenosu bolestivého vzruchu. Vazebná místa mají v zadních rožích míšních, mozku, zejména oblasti hippocampu, amygdale, hypothalamu, corpora mamilaria. Pregabalin má stejný mechanismus účinku, ale 10× silnější vazbu na receptor.

Při nasazování medikace u neuropatické bolesti je vhodné postupovat pomaleji než v léčbě epilepsie a u pregabalinu i úzkostné poruchy a pozvolna titrovat do dosažení požadované terapeutické odpovědi i dle tolerance pacienta, gabapentin od 100–300 mg n. noc, pregabalin 50–75 mg. Účinná dávka je velmi individuální, u gabapentinu se pohybuje od 300 do maximální dávky 50 mg/kg/D, tj. 3 500 mg, u pregabalinu od 50–75 mg do maximální dávky 600 mg rozdělené na 2–3 denní dávky.



Vykazují minimální lékové interakce, centrálně tlumivé účinky zvyšuje alkohol, léčiva tlumící CNS a některé opioidy. Opatrnosti je třeba u onemocnění pankreatu pro vzácné riziko pankreatitidy, u renální insuficience je třeba upravit dávkování.

V určitých specifických indikacích je stále využíván karbamazepin, který ale vykazuje závažnější interakce, rovněž valproát pro četné nežádoucí účinky a omezení ustoupil do pozadí.

Z nových antiepileptik je v literatuře popisován analgetický účinek u lamotriginu, levetiracetamu a zonisamidu, ta ale nejsou v České republice registrována k léčbě neuropatické bolesti.

Závěr

Ze statistik vyplývá, že 10–20 % pacientů, především dětí a starších osob, není dostatečně léčeno pro bolest. Proto je v těchto případech ne-

zbytné podávat analgetika více přístupy a vhodně kombinovat. U pacientů nad 65 let je doporučeno omezit užívání NSA, raději volit paracetamol, metamizol, slabé i silné opioidy dle síly bolesti. U chronické bolesti je pak nutná postupná titrace dávek dle analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace (WHO). U akutní bolesti lze při toleranci pacienta naopak postupovat od vyšších dávek k nižším.

Cílem léčby chronické bolesti je individualizovaná a racionální terapie s co nejnižším počtem léčiv a co nejmenším rizikem nežádoucích účinků i lékových interakcí. Management chronické bolesti by měl ideálně probíhat multidisciplinárně ve spolupráci praktického lékaře, specialistů daného oboru, algeziologů, psychologů, fyzioterapeutů, a tak vést k optimalizaci léčby.

LITERATURA

1. Adam Z. Neoploidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. (Cit. 11. 9. 21). Dostupné na: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neoploidni-analgetika-farmakologie-a-lecebne-vyuziti-173267>.
2. Baltus J. Farmakokinetika, účinek léku a lékové interakce. Remedia. 2015;2:115-119.
3. Booting R, Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action paracetamol/acetaminophen. Review Prostaglandins leukot Essent Fatty Acids. 2005;72(2):85-87.
4. Burn J. Aspirin může chránit před rakovinou tlustého střeva a konečníku. Prezентовáno na 21. 9. 2009 na 34 kongresu European Society for medical oncology. Dostupné z [www: https://www.onconet.cz/index.php?pg=aktuality&aid=401](http://www.onconet.cz/index.php?pg=aktuality&aid=401).
5. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67:1001-1006.
6. De Luca G. Představujeme molekulu, role glutathionu v klinické praxi. (Cit. 11. 9. 2021). Dostupné na: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/BIOThERAPEUTICS%202-2016/8.pdf>.
7. Danyi P. Lékové interakce v revmatologii. Dostupné z [www: https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lekove-interakce-v-revmatologii-484087](http://www.zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lekove-interakce-v-revmatologii-484087), navštíveno 18. 9. 2021.

8. De Luca G. Představujeme molekulu, role glutathionu v klinické praxi. (Cit. 11. 9. 2021). Dostupné na: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/BIOThERAPEUTICS%202-2016/8.pdf>.
9. Dítě P, Zbořil V, Novotný I. Gastrointestinální komplikace při užívání nesteroidních anti-revmatik. Interní med. 2002;4:168-170.
10. Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta. Praktické lek. 2014;10:90-94.
11. Freo U, Ruocco Ch, Valerio A, et al. Paracetamol: A review of Guideline Recommendations. J Clin Med. 2021;10(15):3420.
12. Hersley LA, Lipton BR. Naproxen for presymptomatic Alzheimer disease, is this the end, or shall we try again? (Cit. 5. 4. 2019). Dostupné na: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007233>.
13. Juřica J. Kyselina acetylosalicylová – galenické faktory ovlivňující antiagregační účinek. Remedia. 2017;4:377-382.



14. Khuen Lee T, Stupans I, Peek RM. Radioprotection: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostaglandins, Review J Pharm Pharmacol. 2002;54(11):1435-1445.
15. Koxiby. (Cit. 21. 8. 2021). Dostupné na: <https://www.akutne.cz/res/publikace/koxiby-2019>.
16. Koxiby a riziko gastrointestinálních a kardiálních komplikací. (Cit. 21. 8. 2021). Dostupné na: <https://www.sukl.cz/koxiby-a-riziko-gastrointestinalnich-kardiovaskularnich-a>.
17. Kozák J, Lejčko J, Vrba I. Opioidy. Praha: Maxdorf 2021:96-99s.ISBN: 978-80-7345-664-1.
18. Léčba bolesti. (Cit. 10. 6. 2021). Dostupné na: https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba_bolesti-42.
19. Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. Praktické lek. 2009;5(4):172-175.
20. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2016;19(supl. 1).
21. List of the names, pharmaceutical of the names, pharmaceutical forms, strenghts of the medicinal products, route of administration, marketing authorisation holders in the member states and Norway and Iceland. (Cit. 20. 8. 2021). Dostupné na: www.emea.europa.eu.
22. Maślanka T, Jasiecka-Mikołajczyk A, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. Polish Journal of Veterinary Sciences. 2014. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030. Source: PubMed.
23. Metadon alkaloid 10 mg/ml, perorální roztok. (Cit 15. 11. 2021). Dostupné z [www: http://www.mediatelco.cz/drugs/6T6QDKUsWaTmGOscbK1iVeyMPlr/metadon-alkaloid-10mg-ml-peroralni-kapky-roztok](http://www.mediatelco.cz/drugs/6T6QDKUsWaTmGOscbK1iVeyMPlr/metadon-alkaloid-10mg-ml-peroralni-kapky-roztok).
24. Milijana N, Miljković X, Nemanja K, et al. Metamizole: Current Status of the Safety and Efficacy. Hospital Pharmacology. 2018;5(3):694-704.
25. Miotto K, Cho A, Khalil A, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, metabolism and Misuse. Review. Anesth Analg. 2017;124(1):44-51.
26. Nežádal T. Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa. Med. Praxi. 2017;14(3):142-146.
27. Nosková P. Fixní kombinace paracetamolu a tramadolu v praxi. Neurol. praxi. 2020;21(1):68-71.
28. Oral I. Léky snižující účinnost antihypertenziv. Klin Farmakol Farm. 2004;18:22-2.
29. Pavelka K, Olejárová M. Nesteroidní antiflogistika. Compendium – léčiva používaná v podmínkách ČR. Praha: Panax 2018; Co 2018:837-852.
30. Peek R. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. Review Cancer Chemother Pharmacol. 2004;54(1):S50-56.
31. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. Med. praxi. 2014;1(5):226-230.
32. Rokyta R, Kršiak M, Doležal T, Lejčko J. Neopiooidní analgetika. Bolest. Praha: Tigris 2012:116-126.
33. Šimíček M. Oxfordská liga analgetik a terapie akutní bolesti z pohledu farmaceuta. Praktické lék. 2014;10(5):166-170.
34. Suchý D, Reichl M. Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. Klin Farmakol Farm. 2003;17:166-169.
35. Vlad CS, Miller DR, Kowall NW, et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. 2008.



Nežádoucí účinky kombinované imunoterapie u nádoru ledvin, plic a melanomu

Jindřich Kopecký, Ondřej Kubeček, Aneta Kyllarová, Peter Priester

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Imunoterapie se za poslední dekádu etablovala do terapeutických algoritmů mnohých solidních nádorů, v čele s maligním melanomem, renálním karcinomem (RCC) a nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). V současné době je možné aplikovat imunoterapii jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalším checkpoint inhibitorem. Avšak v případě použití kombinace dvou checkpoint inhibitorů se dostává do popředí také otázka rizika vyššího výskytu nežádoucích účinků, především v podobě tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE). S ohledem na neustále se rozšiřující indikace kombinované imunoterapie v léčbě solidních tumorů vyvstává otázka, zda se mezi sebou jednotlivé nádory liší v incidenci a závažnosti irAE, což je předmětem následujícího sdělení.

Klíčová slova: imunoterapie, maligní melanom, nádor ledviny, plicní tumor, nivolumab, ipilimumab, nežádoucí účinky.

Adverse effects of combination immunotherapy in renal cancer, lung cancer, and melanoma

Over the last decade, immunotherapy has been implemented into therapeutic algorithms of various solid tumors including melanoma, renal cancer (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Immunotherapy with checkpoint inhibitors can be administered as both monotherapy or in combination with another checkpoint inhibitor. However, the risk of immune-related adverse events (irAE) becomes relevant in combined immunotherapy. The growing number of tumors being treated with immunotherapy rises a question whether there are differences across various tumors in terms of irAR incidence and severity. The aim of this article is to address these issues.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D. jindrich.kopecky@fnhk.cz
Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Onkologie. 2022;16(1):10-15
Článek přijat redakcí: 13. 8. 2021
Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2021



Key words: immunotherapy, malignant melanoma, kidney cancer, lung cancer, nivolumab, ipilimumab, side effects.

Úvod

Využití imunoterapie v léčbě nádorových nemocí je strategie, která je známá dlouhá léta. Již v minulosti byly pokusy využít či ovlivnit jednotlivé složky imunitního systému člověka tak, aby docházelo k eliminaci nádorových buněk (1, 2). Avšak teprve s objevením a pochopením funkce imunoregulačních pochodů T-lymfocytů v podobě regulačních receptorů a jejich ligandů (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4, programmed cell death 1, 2 – PD-1, 2 a programmed death-ligand 1 – PD-L1) došlo k dalšímu rozvoji imunoterapie (3, 4).

V letošním roce „slavíme“ desetileté výročí, kdy byla zavedena do běžného léčebného algoritmu moderní imunoterapie pomocí tzv. checkpoint inhibitorů. Vlajkovou lodí pro použití checkpoint inhibitorů byl maligní melanom (5–7), následován renálním karcinomem (RCC) (8) a nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) (9, 10). První checkpoint inhibitor, ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka), byl postupně nahrazen protilátkami cílícími na PD-1 a PD-L1 receptory. Přesto si však anti-CTLA-4 inhibitor našel své nové místo v kombinaci s anti-PD-1 terapií. V současné době můžeme považovat kombinovanou imunoterapii ve složení nivolumab a ipilimumab za součást standardního léčebného algoritmu pro maligní melanom (11), RCC (12) a NSCLC (13).

Je nutné si uvědomit, že stejně jako mince má dvě strany, tak i léčba checkpoint inhibitory má svá pozitiva a negativa. Terapie checkpoint inhibitory totiž vede nejen ke snížení rizika úmrtí či recidivy onemocnění, ale je také spojena s výskytem nežádoucích účinků, jejichž mechanismus a projevy jsou odlišné od nežádoucích účinků provázející konvenční on-

kologickou léčbu. Souhrnně bývají označovány jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) a přestože checkpoint inhibitory používáme již deset let, zůstává spousta otázek, na které nemáme jednoznačné odpovědi. Jednou z nich je, zda projevy, incidence a závažnost irAE je stejná u různých solidních tumorů.

Cílem následujícího článku je podat přehled nežádoucích účinků při použití kombinované imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem u maligního melanomu (11), RCC (12) a NSCLC (prozatím nemá registraci v Evropě) (13). Pro potřeby porovnání irAE u jednotlivých nádorů byla zvolena kombinovaná imunoterapie tak, aby byl eliminován možný vliv předchozí léčby, jako například použití nivolumabu po selhání chemoterapie či cílené léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Následující článek nemá ambice určit, zda je kombinovaná imunoterapie tou nejlepší léčebnou strategií. Stejně tak není cílem srovnávat kombinovanou imunoterapii s monoterapií. Toto srovnání nám koneckonců poskytují výsledky klinické studie fáze III (CheckMate 067), ve které byla kombinovaná imunoterapie maligního melanomu anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami spojena s vyšší toxicitou než monoterapie (14). Naopak naším cílem je podat ucelené informace o společných a odlišných rizicích spojených s kombinovanou léčbou.

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků při použití checkpoint inhibitorů (ipilimumabu a nivolumabu)

Dříve než přistoupíme k analýze jednotlivých klinických studií, je nutné objasnit základní mechanismus účinku kontrolních bodů v průběhu imunitní reakce. CTLA-4 je inhibiční molekula přítomná na T-lymfocytech, která



je homologní s receptorem CD28. Interakce mezi CD28 na T-lymfocytech a B7 receptorem (CD80 nebo CD86) na antigen prezentujících buňkách (APC) poskytuje druhý, tzv. kostimulační signál, který je nezbytný pro transformaci a diferenciaci T-lymfocytu z naivního na aktivovaný. CTLA-4 má ve srovnání s CD28 vyšší afinitu k receptoru B7 a po navázání vede k přerušení kostimulačního signálu, a tedy i ukončení aktivace T-lymfocytu. Pokud dojde k zablokování interakce mezi receptorem CTLA-4 (např. vazbou protilátky proti receptoru CTLA-4, ipilimumabu), dojde k neomezené aktivaci T-lymfocytů. K této interakci dochází mimo nádorovou tkáň v průběhu iniciace imunitní reakce, a to především v lymfatických uzlinách (15).

PD-1 receptor je exprimován na povrchu aktivovaných cytotoxických (CD8⁺) T-lymfocytů. V důsledku interakce PD-1 receptoru s jeho ligandy, PD-L1 a PD-L2 dochází ke spuštění vrozeného mechanismu, jehož cílem je snížení rizika vzniku autoimunitní reakce a rozvoj imunitní tolerance. Ligandy PD-L1 a 2 jsou nerovnoměrně zastoupeny v různých tkáních organismu. Ligand PD-L1 je zastoupen hojněji a vyskytuje se především na povrchu lymfoidních, epitelových a endotelových buněk a na povrchu fibroblastů. PD-L2 je exprimován především na povrchu dendritických buněk, plicních epitelových buněk a makrofágů. Pokud zabráníme interakci receptoru PD-1 s jeho ligandy, buď pomocí protilátek proti receptoru (anti-PD-1) nebo jeho ligandu (anti-PD-L1), docílíme obnovení, či přetrvávání protinádorové imunitní odpovědi. K aktivitě anti-PD-1 dochází především v nádorové tkáni v průběhu efektorové fáze imunitní reakce. Dále existují práce poukazující na klíčovou roli interakce PD-1 s PD-L1 pro udržení aktivity T-regulačních lymfocytů (16).

V případě anti-CTLA-4 dochází k ovlivnění imunitní reakce v její počáteční fázi, kdy může dojít k aktivaci širokého spektra T-lymfocytů. To může

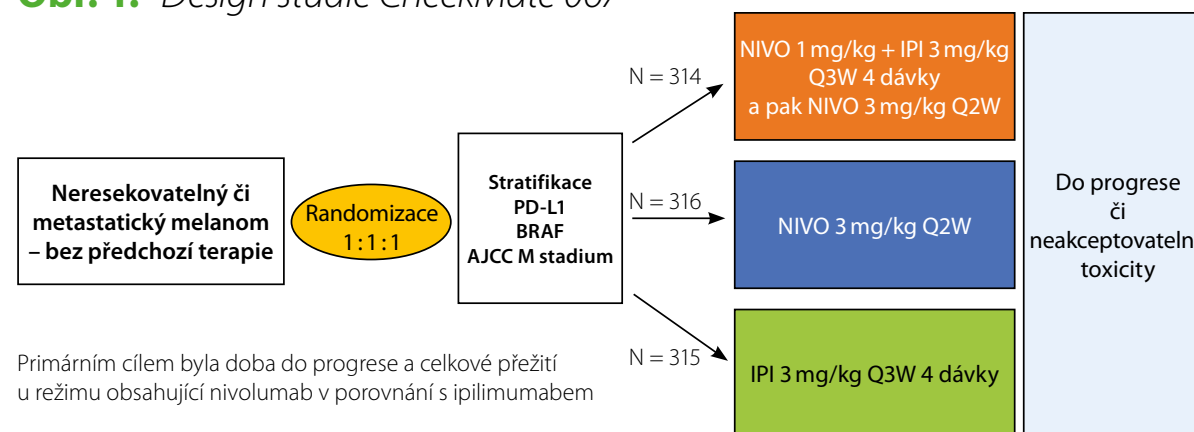
být podkladem pro řadu autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků. Naopak u anti-PD-1 protilátek dochází k interakci v pozdní fázi imunitní reakce, kdy již nedochází k aktivaci dalších T-lymfocytů, ale pouze udržení činnosti již aktivních T-lymfocytů (15, 17).

Parametry jednotlivých studií, o kterých bude hovořeno

Ve všech třech případech se jedná o klinické studie fáze 3, ve kterých došlo ke statisticky významnému zlepšení sledovaných parametrů při použití kombinované terapie nivolumabu s ipilimumabem oproti srovnávanému rameni.

V případě maligního melanomu (CheckMate 067) byli pacienti randomizováni do ramene s ipilimumabem, nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem (Obrázek 1). Je nutné připomenout, že studie nebyla designována k tomu, aby bylo možné porovnat také rameno nivolumabu s kombinovaným ramenem. V současné době publikovaná pětiletá data hovoří ve prospěch kombinované terapie oproti ipilimumabu a numericky jsou výsledky kombinované terapie lepší také ve srovnání s nivolumabem v monoterapii (11). Při minimální době sledování 60 měsíců

Obr. 1. Design studie CheckMate 067





byl medián celkového přežití (OS) více než 60 měsíců (při dané době sledování nebyl dosažen) v rameni s kombinací nivolumabu a ipilimumabu, 36,9 měsíce v rameni s nivolumabem a 19,9 měsíce v rameni s ipilimumabem. Celkové pětileté přežití bylo 52 % v rameni s kombinovanou imunoterapií, 44 % v rameni s nivolumabem a 26 % v rameni s ipilimumabem.

Klinická studie pro generalizovaný světlobuněčný renální karcinom (mRCC) (CheckMate 214) srovnávala účinnost kombinované imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem oproti sunitinibu (Obrázek 2) (12). Výsledky první linie léčby mRCC byly závislé na prognostické skupině. U středního a vysokého rizika nebyl medián OS pro kombinaci nivolumabu s ipilimumabem dosažen. Pro sunitinib činil medián OS 26 měsíců. S imunoterapií bylo dosahováno takřka dvojnásobného počtu objektivních odpovědí (ORR). Naopak u dobré prognostické skupiny bylo dosahováno dvojnásobného počtu ORR v rameni se sunitinibem, což se rovněž odrazilo ve statisticky a klinicky významném zlepšení přežití bez progresu (PFS) (18).

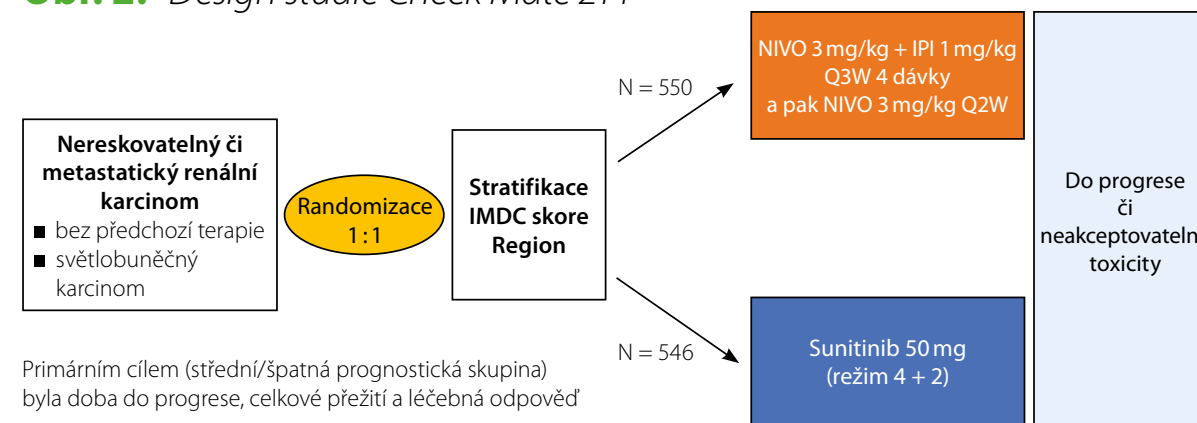
V klinické studii pro NSCLC byli pacienti randomizováni do třech studií: kombinovaná imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem, kombinace nivolumabu s chemoterapií či samotná chemoterapie (13). Ohled byl brán také na expresi PD-L1 (Obrázek 3). U pacientů s hladinou exprese PD-L1 $\geq 1\%$ byl medián OS 17,1 měsíce v rameni s kombinovanou imunoterapií a 14,9 měsíce s chemoterapií, s dvouletým přežitím 40,0 %, respektive 32,8 %.

Profil nežádoucích účinků monoterapie

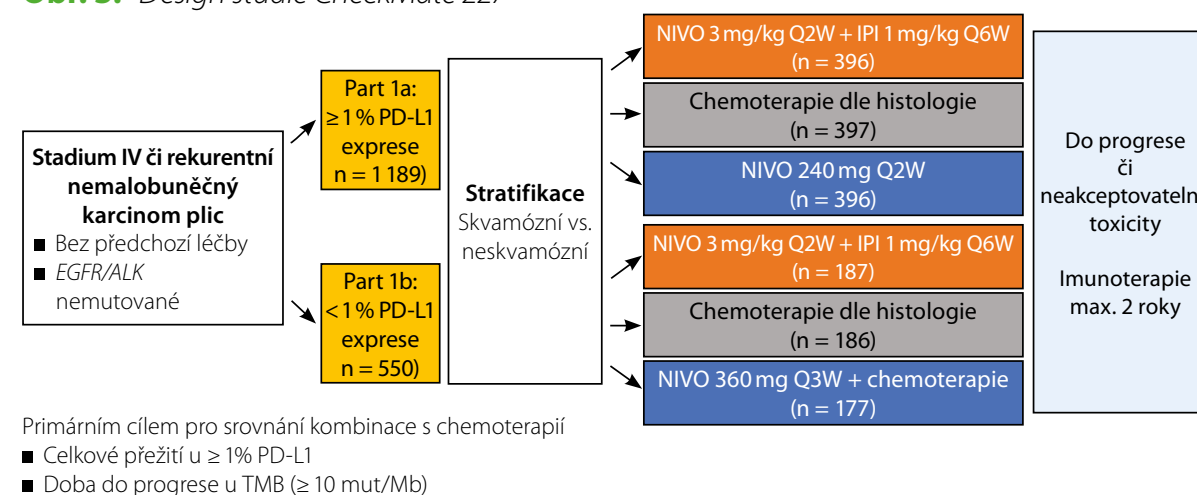
Jelikož při kombinované terapii se podávají léky, které mají svá specifika a lze tedy předpokládat, že v případě společného podání může dojít i k součtu těchto účinků, předkládáme stručný souhrn hlavních poznatků

o irAE získaných ze studií, kde byly tyto preparáty použity v monoterapii. Profil nežádoucích účinků spojených s léčbou checkpoint inhibitory úzce souvisí s mechanismem jejich účinku, který byl ve stručnosti popsán výše. Tyto nežádoucí účinky bývají též označovány jako imunitně podmíněné (irAE). S ohledem na mechanismus vzniku je s nimi nutné počítat vždy bez ohledu na to, zda se jedná o léčbu maligního melanomu, RCC či NSCLC. Spektrum irAE se liší v závislosti na konkrétním checkpoint inhibitoru a výskyt je vždy vyšší v případě kombinované imunoterapie.

Obr. 2. Design studie Check Mate 214



Obr. 3. Design studie CheckMate 227





Z dosavadních výsledků se ukazuje, že v případě ipilimumabu je toxicita přímo úměrná dávce podávaného léku (19). Charakteristická je pro ipilimumab také doba nástupu a kulminace nežádoucích účinků. Nejčastěji k projevům toxicity dochází v období podání třetí a čtvrté dávky ipilimumabu (20). Mezi nejčastěji postižené orgánové soustavy patří kůže (pruritus, rash) a trávicí trakt (například průjemovitá onemocnění a kolitidy). Méně často dochází k postižení jater (elevace jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinních žláz (hypothyroidismus, hypofyzitida a hypokortikalismus), které může vést ke snížení produkce příslušných hormonů, a nervový systém (motorická neuropatie s nebo bez současné senzorické neuropatie). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky ipilimumabu patří autoimunitní kolitida, která může vést až k perforační náhlé příhodě břišní a smrti pacienta.

I když spektrum nežádoucích účinků spojených s léčbou anti-PD-1 protilátkami je obdobné jako při anti-CTLA-4 terapii, je zde odlišné jejich zastoupení. Mezi nejčastější irAE zde patří únava, kožní vyrážka, nevolnost a snížená chuť k jídlu. Závažnou komplikací této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Na rozdíl od ipilimumabu nebyla pozorována závislost mezi dávkou nivolumabu a incidencí nebo závažností nežádoucích účinků (21).

Pokud byly v metaanalýzách srovnávány checkpoint inhibitory mezi sebou, pak výskyt irAE stupně 3 byly častější u CTLA-4 ve srovnání s PD-1 (31 % oproti 10 %). Dále se z těchto metaanalýz ukazuje, že kolitida jakéhokoli stupně, hypofyzitida a vyrážka jsou častěji spojené s léčbou anti-CTLA-4, zatímco pneumonitida, hypotyreóza, artralgie a vitiligo jsou spíše doménou anti-PD-1 monoklonálních protilátek (22).

Profil nežádoucích účinků v souvislosti v závislosti na primárním tumoru

Vzhledem k tomu, že kombinovaná imunoterapie je ve srovnání s monoterapií relativně mladším terapeutickým přístupem, máme pro hodnocení odlišnosti profilu toxicity mezi jednotlivými nádory k dispozici méně klinických dat. V tabulce 1 jsou zobrazeny základní údaje týkající se výskytu nežádoucích účinků v rámci jednotlivých klinických studií. Interpretace těchto dat je obtížná nejen s ohledem na odlišné dávkování jednotlivých léků (o čemž bude pojednáno dále), ale i tím, že v rámci jednotlivých výsledků studií jsou prezentovány výsledky, které se vyskytly u určitého procenta studijní populace (nejčastěji u 5 či 15 %). Dalším faktorem, který ztěžuje samotnou interpretaci incidence irAE, je i fakt, že v závěrečných pracích jsou reportovány irAE bez rozdílu toho, zda se objevily v průběhu indukční fáze kombinované terapie, nebo až v průběhu udržovací fáze, kde byl podáván již samotný nivolumab.

V současnosti máme pouze data pro srovnání toxicity imunoterapie v rámci léčby různých primárních tumorů, pouze pokud byly použity samotně. Mezi jednu z nejrozsáhlejších prací, kde byla hodnocena souvislost mezi primárním tumorem a výskytem toxicity, patří práce autorů Khoja a spol. (22). Při interpretaci této analýzy je však nutné mít na paměti, že se jedná o retrospektivní data. Navíc jde o léčbu, která je u různých nádorů indikována v odlišných sekvencích. A je tedy samo o sobě otázkou, zda je možné srovnávat, jak se lidově říká, jablka s hruškami, byť se v obou případech jedná o ovoce. Z čistě edukativního hlediska jsem toho názoru, že ano. Tyto informace jsou cenné především pro lékaře, kteří nejsou zaměřeni pouze na léčbu jedné diagnózy, ale přicházejí v rámci imunoterapie do kontaktu s různorodými solidními tumory.

**Tab. 1.** Srovnání jednotlivých klinických studií, NR – nehlášeno

	CheckMate 227 (N = 576) (13) NSCLC		CheckMate 214 (N = 547) (12) mRCC		CheckMate 067 (N = 313) (11) Melanom		CheckMate 511 ^y (N = 180) (25) Melanom		CheckMate 511 ^z (N = 178) (25) Melanom	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4
Nežádoucí účinek spojený s léčbou	442 (76,7)	189 (32,8)	513 (94)	250 (46)	300 (96)	186 (59)	154 (85,6)	60 (33,3)	167 (93,8)	86 (48,3)
Nežádoucí účinky s léčbou vedoucí k ukončení terapie	104 (18,1)	71 (12,3)	119 (22)	NR	130 (42)	96 (31)	43 (23,9)	30 (16,7)	59 (33,1)	49 (27,5)
Úmrtí spojené s léčbou	8 (1,4) ^a		8 (1,4) ^b		2 (1) ^c		1 (0,3) ^d		0	
Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou	141 (24,5)	106 (18,4)	NR	NR	NR	NR	86 (47,8)	61 (33,9)	113 (63,5)	85 (47,8)
Orgánové toxicity										
Kožní	196 (34,0)	24 (4,2)	273 (49,9)	21 (3,8)	194 (62)	20 (6)	79 (43,9)	5 (2,8)	94 (52,8)	1 (0,6)
Endokrinní	137 (23,8)	24 (4,2)	180 (32,9)	38 (6,9)	107 (34)	20 (6)	50 (27,8)	5 (2,8)	85 (47,8)	13 (7,3)
Gastrointestinální	105 (18,2)	14 (2,4)	162 (29,6)	27 (4,9)	150 (48)	48 (15)	52 (28,9)	11 (6,1)	57 (32,0)	19 (10,7)
Jaterní	91 (15,8)	47 (8,2)	103 (18,8)	47 (8,6)	103 (33)	62 (20)	29 (16,1)	13 (7,2)	60 (33,7)	29 (16,3)
Plicní	48 (8,3)	19 (3,3)	34 (6,2)	6 (1,1)	25 (8)	3 (1)	10 (5,6)	4 (2,2)	5 (2,8)	1 (0,6)
Ledvinné	25 (4,3)	4 (0,7)	55 (10,1)	7 (1,3)	22 (7)	6 (2)	6 (3,3)	2 (1,1)	10 (5,6)	2 (1,1)
Hypersensitivní/infuzní reakce	23 (4,0)	0	NR	NR	14 (4)	0	9 (5)		4 (2,2)	



Vybrané nežádoucí účinky ^x										
Průjem	98 (17,0)	10 (1,7)	154 (28,2)	21(3,8)	142 (45)	30 (10)	47 (26,1)	5 (2,8)	55 (30,9)	11 (6,2)
Vyrážka (Rash)	98 (17,0)	9 (16)	124 (22,7)	9 (1,6)	93 (30)	10 (3)	31 (17,2)	0	47 (26,4)	0,6
Únava	83 (14,4)	10 (1,7)	207 (37,8)	24 (4,4)	120 (38)	13 (4)	44 (24,4)	1 (0,6)	39 (21,9)	1 (0,6)
Nevolnost	57 (9,9)	3 (0,5)	110 (20,1)	8 (1,5)	88 (28)	7 (2)	32 (12,2)	0	33 (18,5)	5 (2,8)
Anémie	22 (3,8)	8 (14)	36 (6,6)	2(0,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenie	1 (0,2)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zvracení	NR	NR	60 (11,0)	4(0,7)	48 (15)	7 (2)	9 (5,0)	1 (0,6)	22 (12,4)	3 (1,7)
Kolitida	NR	NR	18 (3,3)	11(2,0)	41 (13)	26 (8)	7 (3,9)	4 (2,2)	9 (5,1)	8 (4,5)
Atralgie	NR	NR	NR	NR	43 (14)	2 (1)	NR	NR	NR	NR
Myalgie	NR	NR	NR	NR	18 (6)	1 (<1)	NR	NR	NR	NR
Elevace ALT	NR	NR	61 (11,2)	28 (5,1)	61 (19)	27 (9)	16 (8,9)	3 (1,7)	32 (18,0)	8 (4,5)
Elevace AST	NR	NR	59 (10,8)	20 (3,7)	52 (17)	19 (6)	14 (7,8)	1 (0,6)	27 (15,2)	5 (2,8)
Hypothyreóza	NR	NR	89 (16,3)	2 (<1)	54 (17)	1 (<1)	25 (13,9)	0	36 (20,2)	0
Hyperthyreóza	NR	NR	59 (10,8)	2 (<1)	35 (11)	3 (1)	19 (10,6)	0	31 (17,4)	3 (1,7)
Hypofyzitida	NR	NR	22 (4,0)	15 (2,7)	25 (8)	5 (2)	12 (6,7)	3 (1,7)	15 (8,4)	6 (3,4)
Nechutenství	76 (13,2)	4 (0,7)	76 (13,9)	7(1,3)	60 (19)	4 (1)	19 (10,6)	0	19 (10,7)	3 (1,7)
Pneumonitida	NR	NR	32 (5,9)	6 (1,1)	23 (7)	3 (1)	NR	NR	NR	NR
Pruritus	NR	NR	160 (29,3)	3 (0,5)	112 (36)	6 (2)	43 (23,9)	1 (0,6)	47 (26,4)	0
Diabetes mellitus	NR	NR	6 (1,1)	2 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevace lipázy	NR	NR	92 (16,8)	57 (10,4)	45 (14)	34 (11)	NR	NR	NR	NR



^a pneumonitis u 4 pacientů, šok, myokarditida, akutní tubulární nekróza, srdeční tamponáda (vždy u jednoho pacienta)

^b vždy jeden pacient: pneumonitida, pneumonie, aplastická anémie, imunitně podmíněná bronchitida, krvácení ze spodního trávicího traktu, syndrom hemofagocytózy, náhlá smrt, selhání jater, zápal plic

^c kardiomyopatie a nekróza jater

^d rhabdomyolýza

^x pro studie CheckMate 227 a 214 hlášeno u více než 15 % pacientů, pro studii CheckMate 067 hlášeno u více než 5 %, pro studii CheckMate 511 hlášeno u více než 10 %

^y nivolumab 3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg

^z nivolumab 1 mg/kg ipilimumab 3 mg/kg

Pokud se podíváme na výše zmiňovanou analýzu Khoja a spol., je nutné zdůraznit, že předmětem hodnocení byl nivolumab a ipilimumab v monoterapii. Analyzována byla data z klinických studií pro léčbu maligního melanomu, RCC a NSCLC. Do konečné analýzy bylo ze 48 studií zahrnuto 6938 pacientů. Při srovnání nežádoucích účinků, u již zmíněných tří nejčastějších nádorů léčených anti-PD-1 protilátkami se ukázalo, že pacienti s maligním melanomem měli vyšší výskyt gastrointestinální a kožní toxicity, a naopak nižší výskyt pneumonitidy ve srovnání s RCC a NSCLC (22). Tyto rozdíly je pravděpodobně možné vysvětlit zkříženou reaktivitou mezi antigeny produkovanými ve zvýšené míře nádorem, které se současně vyskytují ve zdravých tkáních (23). Uvedený mechanismus lze velmi dobře demonstrovat na případě maligního melanomu, u něhož je imunoterapie provázena vyšším výskytem vitiliga než v případě ostatních tumorů (24).

Vliv nežádoucích účinků na léčebné výsledky pro jednotlivé tumory

Otázka nežádoucích účinků a jejich vlivu na léčebné výsledky je ze zásady retrospektivní informace, která je spojena s prognostickým významem. Avšak vyskytne-li se, může se stát prediktivním faktorem

pro léčebnou odpověď daného pacienta. Jedná se o informaci, která může v průběhu terapie napomoci v rozhodování o směřování další léčby. Pokud např. u konkrétního pacienta dojde ke vzniku irAE spojené s dobrou léčebnou odpovědí, lze u tohoto pacienta očekávat benefit z imunoterapie i při jejím ukončení a nevystavovat pacienta zbytečně riziku progresu toxicity.

V současné době pokračuje snaha o nalezení biomarkerů, které by byly schopny predikovat rozvoj nežádoucích účinků (26). Tato snaha je však zatím neúspěšná a doposud nemáme k dispozici jediný biomarker, který by dokázal spolehlivě predikovat rozvoj irAE. Tím spíše postrádáme faktor, který by měl potenciál predikovat toxicitu v určité podskupině, jako jsou například pacienti léčení kombinovanou imunoterapií či pacienti s určitým druhem nádoru.

Na druhou stranu máme zprávy o tom, že výskyt určitého nežádoucího účinku může mít u jednotlivých nádorů vliv na další vývoj onemocnění. U maligního melanomu je obecně přijímáno, že výskyt irAE, především pak vitiliga a endokrinopatie, je spojen s lepšími léčebnými výsledky, a to jak při léčbě ipilimumabem, tak nivolumabem (27–29). U NSCLC je nejvíce informací týkajících se asociace mezi irAE a účinností léčby pro nivolumab. V rámci multivariantních analýz byl výskyt irAE signifikantním prediktivním



faktorem pro PFS a OS (30). Rovněž v případě RCC byl v rámci multivari-
antní analýzy vyhodnocen výskyt irAE jako nezávislý faktor pro PFS (31).

Ukazuje se, že některé nežádoucí účinky jsou spojeny s lepší léčebnou
odpovědí, zatímco jiné nikoli. V případě nivolumabu je například výskyt
kožních, gastrointestinálních a endokrinních nežádoucích účinků spojen
s lepší léčebnou odpovědí. Naopak výskyt jaterní, plicní a ledvinné toxicity
je spojen s horším průběhem terapie. V případě kombinované imunote-
rapie byla lepší léčebná odpověď pozorována, pokud se v průběhu léčby
vyskytly kožní a gastrointestinální nežádoucí účinky, ne však při endokrinní,
jaterní, plicní a renální toxicitě (32).

Vzhledem k tomu, že toto téma není hlavním předmětem sdělení, od-
kazujeme na tomto místě na souhrnný přehled českých autorů diskutující
tuto problematiku podrobněji (33).

Odlišné dávkovací schéma jako důvod odlišné toxicity?

Při hodnocení jednotlivých klinických studií, je nutné si uvědomit,
jakým způsobem byly jednotlivé léky dákovány. V současné době exis-
tují v podstatě dvě základní schémata: ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci
s nivolumabem 1 mg/kg anebo v obráceném poměru, tzn. nivolumabem
3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg.

Zatímco pro anti-PD-1 nemáme jednoznačná data pro souvislost
mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků, v případě ipilimumabu je
doložena nejen vyšší účinnost vyššího dákování, ale zároveň i vyšší riziko
rozvoje nežádoucích účinků (34, 35).

Donedávna tedy zůstávala otázka, zda právě odlišná dávka ipilimum-
abu je tím, co rozhoduje o výskytu nežádoucích účinků. Současně však

nebylo jasné, zda toto dákování neovlivní i účinnost kombinované te-
rapie. Odpověď na tyto otázky se snažila najít klinická studie CheckMate
511 u pacientů s maligním melanomem, kde byla primárně hodnocena
toxicita dvou odlišných dávkovacích režimů (25). Při dvanáctiměsíčním
sledování se ukazuje, že výskyt nežádoucích účinků stupně 3 až 5 souvi-
sejících s léčbou byl statisticky významně vyšší při použití dávky ipilimu-
mabu 3 mg/kg (48 % vs. 34 %; $p = 0,006$). Účinnost však byla zachována
bez rozdílu na dávkovacím schéma. Míra objektivní odpovědi a kompletní
odpovědi byla 45,6 % a 15 % ve skupině s dávkou ipilimumabu 1 mg/kg
a 50,6 % a 13,5 % při dákování ipilimumabu 3 mg/kg. Medián PFS byl 9,9
měsíce ve skupině s režimem nivolumab 3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg
a 8,9 měsíce pro režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. Medián
OS nebyl dosud dosažen ani v jedné skupině.

Na základě dostupných dat je tedy možné konstatovat, že rozdíly
v incidenci nežádoucích účinků kombinované imunoterapie u jed-
notlivých tumorů lze z větší části vysvětlit rozdíly v dákování. Toto je
dobře viditelné při nepřímém srovnání jednotlivých toxicit u maligního
melanomu, kde dosud standardním dávkovacím schématem je právě
režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. U tohoto dákování
můžeme vidět vyšší míru nežádoucích účinků ze skupiny kožní, jaterní
a gastrointestinální toxicity (Tabulka 1) než v případě použití imunote-
rapie pro RCC a NSCLC. Pokud ale použijeme identický režim (nivolumab
3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg) i pro léčbu maligního melanomu stejně
jako ve studii CheckMate 511, je incidence základních orgánových toxicit
totožná (Tab. 1).

Je tedy otázkou, zda s ohledem na dosavadní výsledky nedojde v krátké
budoucnosti k přehodnocení dávkovacího režimu také u maligního me-



lanomu. V současné době toto v ČR s ohledem na úhradovou vyhlášku není možné.

Závěr

Kombinovaná imunoterapie je spojena s vyšší incidencí irAE v porovnání s monoterapií. Ukazuje se však, že pokud nepřímo srovnáme výskyt jednotlivých nežádoucích účinků kombinované imunoterapie při stejném dávkovacím

režimu, pak spektrum a incidence jednotlivých orgánových toxicit je konstantní bez ohledu na typ nádoru. Naopak se ukazuje, že míra nežádoucích účinků roste s dávkou ipilimumabu. Je však nutné zmínit, že přístup k řešení těchto nežádoucích účinků je identický bez ohledu na primární tumor či zvolený checkpoint inhibitor a každý lékař indikující imunoterapii by měl být s těmito postupy obeznámen.

LITERATURA

1. Elkord E, Alcantar-Orozco EM, Dovedi SJ, et al. T regulatory cells in cancer: recent advances and therapeutic potential. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(11):1573-1586.
2. Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, et al. Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer*. 2006;95(4):463-469.
3. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995;3(5):541-547.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813.
9. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
10. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1535-1546.
12. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1370-1385.
13. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):2020-2031.
14. Larkin J, Hodi FS, and Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270-1271.
15. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, and Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2006;18(2):206-213.
16. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2009;206(13):3015-3029.
17. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med*. 2013;2(5):662-673.
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
19. Ascierto P, Del Vecchio M, and Robert C. Overall survival (OS) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (IPI) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma. In European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress. 2016:Copenhagen, Denmark.
20. Weber JS, Kahler KC, and Hauschild A. Management of immune-related adverse events



and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-2697.

21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.

22. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;8(10):2377-2385.

23. Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043-1047.

24. Willemsen M, Melief CJM, Bekkenk MW, and Luiten RM. Targeting the PD-1/PD-L1 Axis in Human Vitiligo. *Front Immunol*. 2020;11:579022.

25. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-875.

26. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events-A Comprehensive Review. *Front Oncol*. 2020;10:585311.

27. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):773-781.

28. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Retrospective study of advanced melanoma pa-

tients treated with ipilimumab after nivolumab: Analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci*. 2018;89(1):60-66.

29. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):785-792.

30. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):374-378.

31. Ishihara H, Takagi T, Kondo T, et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Urol Oncol*. 2019;37(6):355.e21-355.e29.

32. Xing P, Zhang F, Wang G, et al. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):341.

33. Fiala O, Sorejs O, Sustr J, et al. Immune-related Adverse Effects and Outcome of Patients With Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res* 2020;40(3):1219-1227.

34. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):611-622.

35. Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2016;4:72-72.



Odešel prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., Dr.h.c., vědec, učitel, zakladatel

S hlubokým zármutkem jsme přijali zprávu, že jeden z nejvýznamnějších zástupců evropské, československé a později české farmacie, první děkan Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, otec vědního a zdravotnického oboru klinická farmacie, prof. RNDr. Jaroslav Květina, DrSc., Dr.h.c., nás opustil ve věku 92 let.

Jaroslav Květina se narodil 19. 5. 1930 v Račiněvsi na Podřipsku, kde byl jeho dědeček učitelem. Do základní školy chodil na Spořilově, kde byl tehdy jeho otec poštmistrem. Ve studiu pokračoval na michelském gymnáziu. Jaroslav Květina se v roce 1945 zapojil do Pražského povstání, za svou činnost během války dostal junácký válečný kříž „Za vlast“. Vysokoškolská studia farmacie zahájil v roce 1949 na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy, po zrušení pražského farmaceutického učiliště pokračoval na nynější Masarykově univerzitě v Brně, kde také absolvoval.

Už během studia v Praze v letech 1950–1953 pracoval jako studentská vědecká síla ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty UK, kde jeho vědeckou činnost směřovala prof. MUDr. Helena Rašková. Po promoci v roce 1953 byl na umístěnku vykázán na Ostravsko. Začátkem roku 1955 se prof. MUDr. Vojtěchu Grossmannovi z lékařské fakulty v Hradci Králové podařilo vybojovat jeho uvolnění z ostravského „exilu“, a od té doby je Květinovo jméno spojeno s hradeckou farmakologií, posléze s hradeckou farmaceutickou fakultou. Nejprve působil jako odborný asistent a později jako docent na Katedře farmakologie královéhradecké lékařské fakulty. Již jako děkan Farmaceutické fakulty UK byl jmenován v r. 1975 profesorem

humánní farmakologie a toxikologie. Od 90. let pak působil rovněž na obnovené brněnské farmaceutické fakultě jako externí profesor.

Od září 1966 do ledna 1969 úspěšně působil v zahraničí, nejprve v prestižním Výzkumném farmakologickém ústavu Mario Negri v italském Miláně (u prof. Silvia Garattiniho), později jako hostující profesor na Nihon univerzitě v japonském Tokiu (u prof. Masafumi Kobayashiho). V Miláně se zapojil do onkologického výzkumného programu, v jehož rámci zavedl sérii metod přežívajících izolovaných perfundovaných orgánů (jater, ledvin, střevního traktu).

Stal se zakladatelem československé školy srovnávací farmakokinetiky. Ve vědecké oblasti v posledním období spolupracoval s klinickými týmy hradecké FN při využívání neinvazivních diagnostických technik (například kapslové mikrokamery, laserové mikroskopie, elektrogastrografie) v preklinických výzkumech gastroenterologické farmakokinetiky. Prof. Květina byl velmi aktivní v publikování vědeckých výsledků, byl autorem či spoluautorem více než 300 publikací.

Významným počinem prof. Květiny bylo vytvoření nové vědní, didaktické a zdravotnické sub-disciplíny klinické farmacie. Je považován za jednoho z „otců zakladatelů“ tohoto perspektivního směru v celoevropském kontextu (v tomto smyslu je uváděn jak v evropských, tak v amerických encyklopediích jako významná osobnost českého zdravotnictví).

Díky jeho autoritě v Akademii věd se mu v roce 1985 podařilo založit první a dosud jediný akademický ústav ve východních Čechách Ústav

experimentální biofarmacie, jehož se stal nejprve externím a od roku 1990 interním ředitelem. Podle vzoru zahraničních experimentálních vědeckých společenství se mu pak v roce 1993 podařilo přetransformovat tuto instituci v „Ústav experimentální biofarmacie jako společné výzkumné pracoviště Akademie věd ČR a farmaceutického průmyslového podniku (PRO.MED. CS Praha)“. V tomto ústavu byl ředitelem až do roku 2007.

Jeho největší zásluhou však bylo vybudování Farmaceutické fakulty v Hradci Králové v r. 1969, která dlouhodobě formovala vysokou úroveň farmacie v akademické i praktické sféře, a to jak v bývalém Československu, nyní v ČR, tak i v evropském měřítku.

Panu profesoru Květinovi se dostalo celé řady uznání a oficiálních ocenění. Je například laureátem vysokého ocenění v lékařských vědách – Purkyňovy ceny, byl zvolen jako dosud jediný nelékař členem České lékařské akademie, je nositelem čestného doktorátu a desítek čestných medailí tuzemských a evropských univerzitních institucí a společností.

Za všechny Vaše studenty mi dovoluť říci jedině: „Děkujeme, pane profesore!“

*prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
předseda České farmaceutické společnosti ČLS JEP*





Malá vzpomínka na kolegyni Marii Kubátovou

V médiích se letos často vzpomíná na stoletá výročí narození různých osobností (Josef Kemr, Miloš Kopecký, Stella Zázvorková, Dana a Emil Zátopkovi atd.) a lékárnické komunitě by nemělo uniknout, že mezi „oslavenci“ je i známá spisovatelka, scénáristka a krkonošská lékárnice RNDr. Marie Kubátová, která se narodila 8. srpna 1922 v Praze. Asi by nebylo účelné zde popisovat její kurikulum, ale spíše pár osobních postřehů či poznámek, které nosím v sobě. Lékárnickou profesi podědila Mařenka Kubátová po své mamince, Amálii Kutinové, která byla rovněž i spisovatelkou, její knižní seriál Gabra a Málinka byl velmi vyhledávaný. M. Kubátová je autorkou více než sedmdesáti knížek a mnoha televizních i filmových scénářů.

V roce 2007 jsme pořádali lékárnické dny v „mém“ Českém ráji, v Turnově. Vrchlabí, kde žila kolegyně Kubátová, není daleko. Pozval jsem jí tehdy k účasti a k přečtení jedné z Lékárnických pohádek, které tehdy vydala. Odpověděla mi, že si moc váží pozvání a ráda by přijela, ale necítí se zdráva, její kardiolog že jí takový příliš emotivní zážitek nedoporučuje. Bylo mi to moc líto, ale vymysleli jsme malou okliku. Dcera pražského herce Antonína Hardta (Vinohradské divadlo) je naší kolegyní a domluvili jsme se, že tatínek přijede a přečte na pódiu několik vybraných pohádek. Myslím, že se to moc povedlo. Poslal jsem pak paní spisovatelce materiály z celé

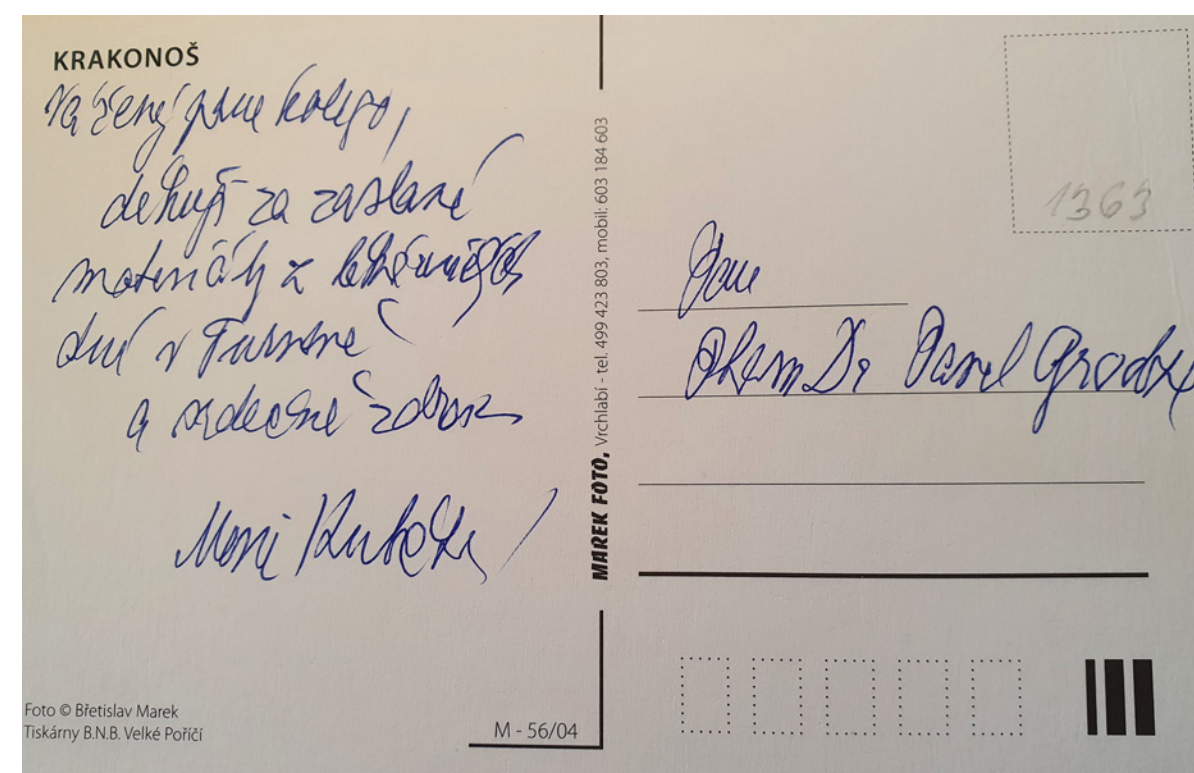
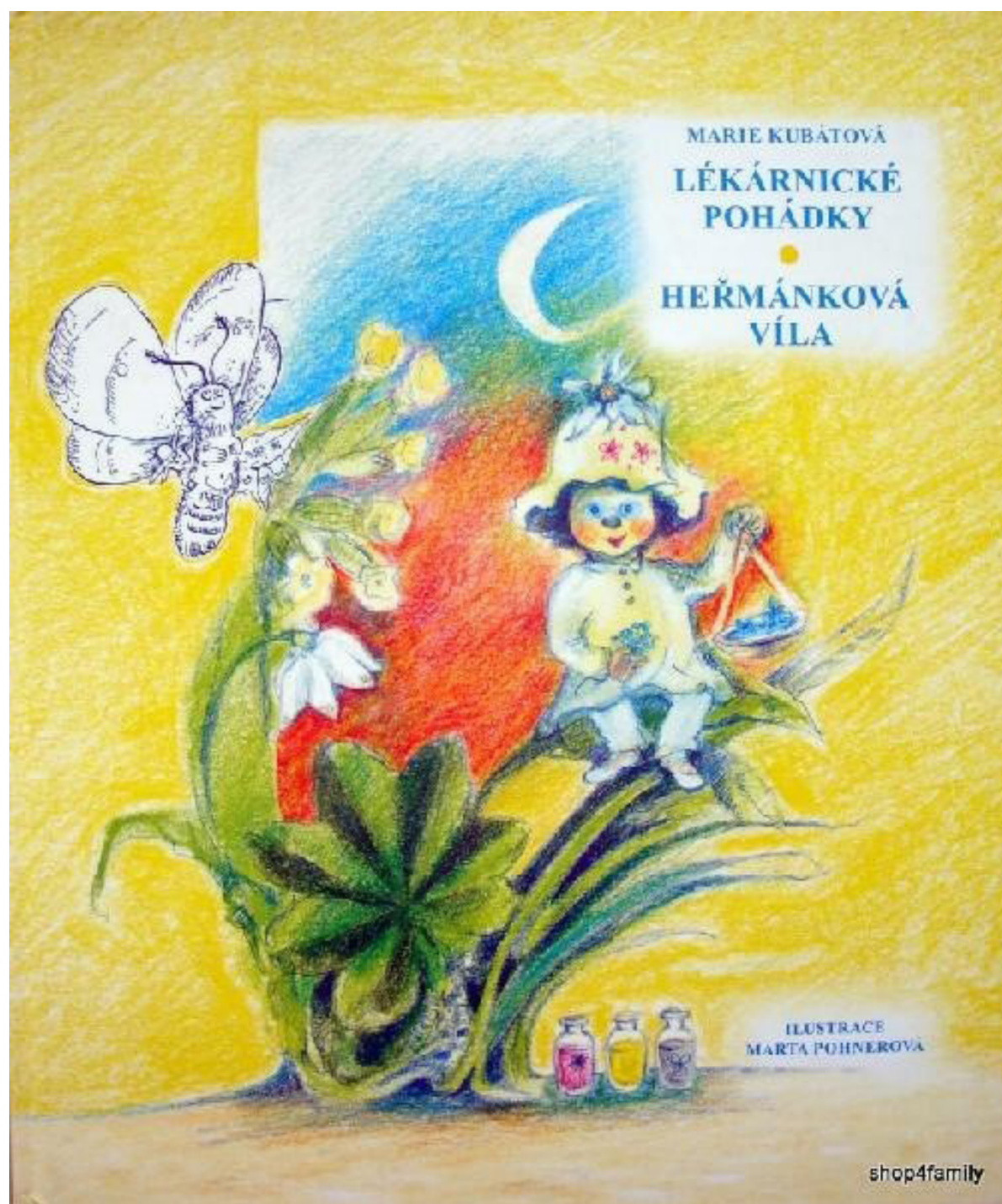
akce a popsal jí, jak jsme na ni vzpomněli těmi pohádkami. Byla moc ráda a poslala mi poděkování a asi i poslední svoji knížku s názvem Haraburdí aneb Jak se líhnou knížky. Její čeština je opravdu brilantní.

Ještě mám jednu zprostředkovanou vzpomínku na událost, kterou prožil můj první šéf, PhMr. Jan Šafář, semilský lékárník. V roce 1972 dostali všichni dosavadní vedoucí lékárníci za úkol složit atestaci, aby mohli dále vykonávat svou bohulibou funkci. On byl ve stejné skupince zkoušených právě s Mařenkou Kubátovou. Ona šla první a komisi tak zaujala svým krásným vyprávěním, že na ostatní již nedošlo a papír o složené zkoušce dostali bez trápení všichni, zkrátka to byl kolektivní výkon s reprezentativním mluvčím. Za zmínku snad stojí citace od Slávky Kopecké, která chtěla vydat spisovatelčiny vzpomínky. Ta jí odpověděla: „Nechci psát zpovědi. Raději píšu příběhy věcí, které lemovaly můj stezníček životem jako patníčky na mé cestě. Vždyť i věci mají svou paměť – a nesou otisk doby.“ A na závěr ještě citát její maminky Amálie Kutinové, který vtiskla do vínku i svým dětem:

„Být spokojena s málem, to je kouzlo života. Pak jsi na světě dokonale šťastna. Vždyť žádný z nás nic s sebou na věčnost nevezme“.

Věnujte jí, prosím, tichou vzpomínku.

PharmDr. Pavel Grodza





Praktické lékárenství

Ročník 18, 2022, 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,
PharmDr. Petra Matoulková, Ph.D.,
doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.,
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA,
prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.,
doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.,
doc. 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.,
RNDr. Věra Myslivcová,
doc. RNDr. Jiří Portych, CSc.,
prof. RNDr. Eva Kvasničková, CSc.,
doc. RNDr. Josef Kolář, CSc.,
PharmDr. Vítězslava Fričová

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



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

IČ: 25553933

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

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

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

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, Michal Bajnok, bajnok@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 2022 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335 nebo faxem: 582 396 099

Registrace MK ČR pod číslem E 15880.

ISSN 1801-2434 (print)

ISSN 1803-5329 (online)

Časopis je indexován v:

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

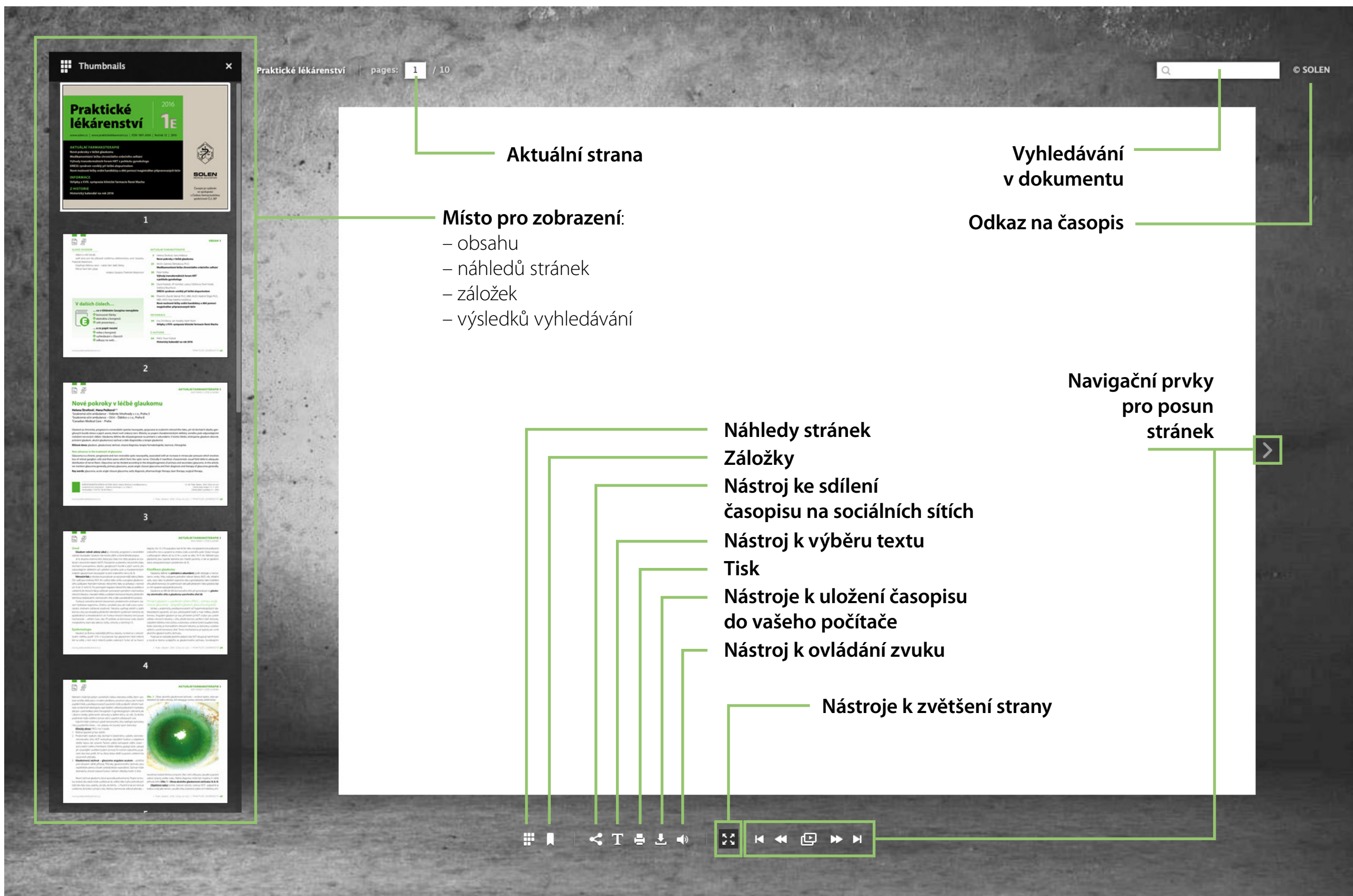
Citační zkratka: Prakt. lékáren.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

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

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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





www.praktickelekarenstvi.cz