

Praktické lékárenství

2020

4€

www.solen.cz | www.praktickelekarenstvi.cz | ISSN 1801-2434 | Ročník 16 | 2020

MEDICAMENTA NOVA

Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

Úskalí celkové a lokální terapie kortikosteroidy

Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv

Perorální farmakoterapie dystonie

Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy



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 lékárenství.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Praktické lékárenství

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

MEDICAMENTA NOVA

- 3** Anna Zatloukalová
Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

- 13** Hana Matějovská Kubešová, Ondřej Výška, Jiří Nakládal, Jan Matějovský
Úskalí celkové a lokální terapie kortikosteroidy
- 24** Jana Gregorová, Petra Holečková
Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv
- 32** Pavel Filip, Marek Baláž
Perorální farmakoterapie dystonie
- 38** Karel Ettler, Jiří Ettler
Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy



Nová přímá perorální antikoagulancia – nové molekuly ve výzkumu

Anna Zatloukalová

Lékařská fakulta, Centrum epidemiologického výzkumu, Ostravská univerzita
Univerzita Palackého Olomouc, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc
Ústav zdravotnického managementu, Univerzita Palackého Olomouc

V současné době nová přímá perorální antikoagulancia (DOAC) postupně nahrazují dosavadní historicky nejčastěji užívaný warfarin. Jedná se o dvě skupiny léčiv přímo inhibující faktor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) a trombin (Pradaxa). Nabízí mnohá pozitiva, která ocení i samotní pacienti. Jedná se zejména o odpadnutí nutnosti pravidelné monitorace, minimum lékových a potravinových interakcí či příznivý bezpečnostní profil. Nicméně jako jednu z nevýhod lze vnímat nepřítomnost antidota při předávkování. Své specifické antidotum – Idarucizumab – má v současné době pouze Pradaxa. Ostatní jsou ve vývoji, stejně tak jako nové molekuly samotných antikoagulancií.

Klíčová slova: antikoagulancia, antidota, koagulační faktory, betrixaban, otamixaban.

New direct oral anticoagulances – new molecules in research

Currently, new direct oral anticoagulants (DOAC) are gradually replacing the historically most frequently used warfarin. These are two classes of drugs directly inhibiting factor Xa (Xarelto, Eliquis, Lixiana) and thrombin (Pradaxa). It offers many positives that patients themselves will

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Anna Zatloukalová, Ph.D., anna.zatloukalova@upol.cz
Centrum epidemiologického výzkumu
Ostravská univerzita, Syllabova 19, 703 00 Ostrava – Vítkovice

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 84–88
Článek přijat redakcí: 14. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2020



appreciate. These include, in particular, no need for regular monitoring, minimal drug and food interactions, or a favorable safety profile. However, one of the drawbacks is the absence of antidotes for overdose. Only Pradaxa currently has its specific antidote - Idarucizumab. Others are in development as well as new molecules of anticoagulants themselves.

Key words: anticoagulants, antidotes, coagulation factors, betrixaban, otamixaban.

Antikoagulační terapie byla v praxi několik desetiletí majoritně řešena zejména antagonisty vitamínu K. Konkrétně nejčastěji užívaný warfarin byl od svého zaregistrování jakožto humánního léčiva užíván od padesátých let minulého století. Léčba antagonisty vitamínu K ale s sebou nese mnohá negativa jako je například nutnost časté monitorace léčby, četné lékové a potravinové interakce a také častý výskyt nežádoucích účinků. Poté se na trhu postupně začala objevovat po dlouhé cestě klinického testování nová přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral Anticoagulants – dále DOACs), která pro pacienty představují vhodnou alternativu s mnoha výhodami. U DOAC odpadá nutnost monitorace a navíc je velmi výhodný i jejich bezpečnostní profil. DOAC lze rozdělit dle místa jejich účinku v koagulační kaskádě. Jedná se o přímé inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto, apixaban - Eliquis, edoxaban - Lixiana) a přímé inhibitory trombinu (dabigatran - Pradaxa) (1, 2, 3). Nová antikoagulancia měla do roku 2015 značnou nevýhodu, a to nedostupnost specifického antidota pro případ vzniku významného krvácení nebo nutnosti urgentního chirurgického výkonu. Od podzimu roku 2015 bylo schváleno antidotum pro dabigatran etexilát – idarucizumab, monoklonální protilátka k vyvázání a k inaktivaci léčiva. Přípravek je registrován a dostupný na farmaceutickém trhu. Také byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein (Andexanet alfa), který váže přímé inhibitory FXa v místě jejich aktivity. Andexanet alfa byl v USA (United States of America) oficiálně schválen dne 3. května 2018 (4).

K reverzi účinku xabanů je ve 3. fázi klinického hodnocení ciraparantag (Aripazine, PER977), který působí jako univerzální antagonist antikoagulačního účinku xabanů i heparinů (5). Současně se testují nové molekuly z této skupiny nových přímých antikoagulancií respektive inhibitory faktoru Xa, a to konkrétně betrixaban, darexaban (YM150) a otamixaban.

Nová antikoagulancia ve výzkumu

Mezi hlavní zástupce nových antikoagulancií ve výzkumu se řadí zejména betrixaban, darexaban a otamixaban. V tabulce 1 jsou uvedeny k srovnání základní charakteristiky dostupné z klinických studií.

Betrixaban

Betrixaban je mimořádně účinný inhibitor faktoru Xa. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ho zatím jako jediný schválil pro dlouhodobou profylaxi žilní tromboembolie (VTE) u akutně nemocných pacientů. Ve studiích in vitro byla zjištěna cílová koncentrace betrixabanu inhibující tvorbu trombinu 5–25 ng/ml.

V první fázi klinických studií byl proto na zdravých dobrovolnících testován perorálně podávaný betrixaban v dávkách 30 – 80 mg, tyto dávky byly organismem dobře tolerovány. Ve druhé fázi výzkumu ve studii EXPERT u 214 pacientů s náhradou kolenního kloubu nebyla prokázána lepší účinnost oproti enoxaparinu, avšak byla prokázána účinná antitrombotická



aktivita při dávkách 15 a 40 mg, které byly dobře tolerovány, což umožnilo uskutečnění další studie. U 561 pacientů s nevalvulární fibrilací síní vykazovaly dávky 40, 60 a 80 mg betrixabanu v rámci studie zaměřené na prevenci mrtvice EXPLORE-Xa nejnižší výskyt případných krvácivých příhod ve srovnání s warfarinem. Ve třetí fázi klinického výzkumu (studie APEX) se testovala bezpečnost a účinnost dlouhodobého užívání betrixabanu u akutně nemocných pacientů s vysokým rizikem žilní tromboembolie (VTE). Díky minimální renální clearance, kterou betrixaban disponuje, mohli být poprvé do výzkumu zařazeni také pacienti s těžkým poškozením ledvin. Celkově studie APEX neprokázala lepší účinky betrixabanu ve srovnání s enoxaparinem při redukci kompozitu VTE v profylaxi VTE s prodlouženou dobou trvání u vysoce rizikové populace se zvýšenými D-dimery. Nicméně díky betrixabanu došlo u některých pacientů ke snížení příhod VTE bez zvýšení krvácení ve srovnání s enoxaparinem. Studie APEX tedy prokázala, že dlouhodobé užívání betrixabanu snižuje VTE bez významného zvýšení krvácení ve srovnání se standardní léčbou enoxaparinem. Betrixaban je jediným antikoagulačním činidlem, které významně snižuje riziko vzniku venózních tromboembolických příhod bez zvýšení významného krvácení dle uvedených studií. Pro optimalizaci účinnosti a bezpečnosti rozšířené profylaxe betrixabanem u akutně nemocných pacientů bude rozhodující vývoj vhodných kritérií pro identifikaci pacientů. Betrixaban má potenciál stát se významným DOAC v klinické praxi, zejména díky jedinečným vlastnostem jako je dlouhý poločas rozpadu kolem 37 hodin, nedostatek hlavních interakcí CYP3A4 nebo biliární clearance (6, 7, 8, 9, 10).

Darexaban (YM150) je perorální inhibitor faktoru Xa vyvinutý pro profylaxi venózní a arteriální tromboembolie. Darexaban se rychle vstřebává a je extenzivně metabolizován na darexaban glukuronid (YM-222714),

který je hlavním aktivním metabolitem darexabanu, převážně určujícím jeho antitrombotický účinek.

Studie zkoumající antikoagulační účinky darexabanu in vitro u myši a v lidské plazmě, naznačily, že darexaban má potenciál být perorálním antikoagulantem s lepším bezpečnostním profilem než warfarin díky jeho specifické farmakokinetice a farmakodynamice. Současně naznačují, že darexaban má širší terapeutické účinky a nižší riziko krvácení než warfarin, což ho činí slibným perorálním antikoagulantem pro profylaxi a léčbu tromboembolických onemocnění.

V první fázi klinických studií se testovalo léčivo na zdravých osobách. Cílem této studie bylo zhodnotit klinickou farmakokinetiku (PK), farmako-

Tab. 1. Základní charakteristiky nových molekul ve výzkumu

	betrixaban	darexaban	otamixaban
cíl inhibice	F Xa	F Xa	F Xa
biologická dostupnost	34 %		100 %
vazba na plazmatické proteiny	60 %	73,9–84,3 %*	<25 %
T_{max} (h)	3–4	0,75–1,5	0,5
metabolismus přes CYP450	< 1 %	0	
renální exkrece (%)	6–13 %	46,40 %	<25 %
T1/2 (h)	37	14–18	2–3

Legenda: T_{max} – maximální koncentrace, T1/2 – poločas rozpadu, *záleží na dávce



dynamiku (PD), bezpečnost a snášenlivost vzestupných vícenásobných perorálních dávek darexabanu u zdravých bělošských a japonských žen i mužů ve věku 20 až 55 let, s BMI mezi 18 a 27. Studie byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná a testovala jednorázové a vícenásobné dávkování. Testované dávky byly 20, 60, 120 a 240 mg darexabanu. Studie dospěla k závěru, že jednorázové a opakované dávky darexabanu jsou bezpečné a dobře tolerované až do 240 mg s předvídatelnými profily P a PD u bělochů i Japonců, a že etnicita neovlivňuje PK, PD ani snášenlivost. V další studii fáze I se zkoumala vliv přímého inhibitoru faktoru Xa darexabanu podávaného ve formulaci s modifikovaným uvolňováním (darexaban-MR) na farmakokinetický (PK) profil digoxinu, používaný k léčbě srdečního selhání s fibrilací síní. Současné podávání digoxinu s darexabanem-MR bylo dobře snášeno, bez neočekávaných nežádoucích účinků nebo bezpečnostních rizik. Současné podávání darexabanu-MR neovlivnilo rovnovážný PK profil digoxinu. Také byly provedeny dvě studie k vyhodnocení účinků potravy na farmakokinetiku glukuronidu darexabanu po podání darexabanu 15 mg tablety nebo 30 mg. V této studii nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl v podávání léku s jídlem nebo nalačno. Darexaban tedy může být podáván bez ohledu na příjem potravy. V klinických studiích u pacientů po totální náhradě kyčle byla prokázána dobrá snášenlivost a snížení incidence žilní tromboembolie bez ohrožení výskytem závažného krvácení.

Klinická studie fáze II OPAL-2 měla za cíl definovat optimální dávkování a režim dávkování dlouhodobě podávaného darexabanu pro profylaxi cévní mozkové příhody u subjektů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF). V této dvojitě zaslepené, randomizované, studii s paralelní skupinou se zkoumala bezpečnost a snášenlivost darexabanu ve srovnání s warfarinem u pacientů s NVAF.

Tato studie ukázala, že všechny testované dávky darexabanu jsou bezpečné a obecně dobře snášené a naznačuje, že darexaban 120 mg denně poskytuje podobné potlačení trombogeneze s potenciálně nižším rizikem krvácení ve srovnání s dobře kontrolovaným warfarinem.

Cílem studie II fáze ONYX-2 bylo analyzovat účinnost a bezpečnost darexabanu pro prevenci VTE po plánované totální arthroplastice kyčle. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl u dávek, pokud jde o výskyt jakékoliv krvácivé události. Darexaban má potenciál pro použití v profylaxi VTE po elektivní totální arthroplastice kyčle, zejména v dávkách 30 – 120 mg.

Studie fáze II RUBY-1 se zaměřila na stanovení bezpečnosti, snášenlivosti a nejslibnějšího režimu darexabanu pro prevenci ischemických příhod u akutního koronárního syndromu (ACS). Míra krvácení byla číselně vyšší ve všech režimech darexabanu ve srovnání s placebem. Darexaban vykazoval dobrou snášenlivost bez známek jaterní toxicity. Darexaban, pokud je přidán k duální antiagregační léčbě po ACS, vede k očekávanému dvou až čtyřnásobnému zvýšení krvácení v závislosti na dávce. Studie však nebyla dostatečně průkazná, stanovení potenciálu nízkých dávek darexabanu při prevenci závažných kardiálních příhod po ACS by vyžadovalo rozsáhlou studii fáze III.

Zatím jediná publikovaná studie III fáze proběhla u japonských pacientů podstupujících velkou chirurgickou abdominální operaci. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou studii s mechanickou profylaxi, jejíž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost darexabanu 15 mg dvakrát denně v prevenci VTE. Z původního počtu 210 splnilo kritéria pro účast ve studii 156 pacientů ve věku 40 let a starší bylo randomizováno na darexaban 15 mg 2x denně nebo mechanickou profylaxi po dobu 28 dnů. Primárním ukazatelem účinnosti byl výskyt celkového VTE dvanáctý den.



Výsledky z této studie naznačují, že darexaban je účinný jako profylaxe VTE u pacientů podstupujících velkou operaci břicha (11–19).

Otamixaban

Jedná se o syntetický, silný, vysoce selektivní přímý inhibitor Xa faktoru k intravenóznímu (IV) podání s krátký poločas rozpadu (přibližně 30 min po podání) a rychlým nástupem účinku. Experimenty in vivo ukázaly, že otamixaban je účinný u hlodavců, psů a prasat. Hlavní cestou eliminace otamixabanu je moč. Redukční metabolismus se pravděpodobně vyskytuje v gastrointestinálním traktu.

Studie fáze I zaměřená na dávkování otamixabanu, které se účastnilo 80 zdravých dobrovolníků (otamixaban podáván 60 a zbývajícím 20 placebo) byla navrženo k posouzení bezpečnosti, farmakokinetických a specifických farmakodynamických markerů antikoagulace. Celkově byl otamixaban dobře snášen v průběhu 100-násobného dávkovacího režimu (od 1,7 do 183 mg/kg/h, 6-hodinová infuze). Předpokládaná cílová antitrombotická a terapeutická plazmatická koncentrace otamixabanu (100 ng/ml) byla dosažena po 6-hodinové infuzi po dávce 53 mg/kg/h. Při této dávce se aPTT i PT nezměnily výrazně, nicméně čas srážení se jeví jako citlivější marker, u nějž došlo ke 2,7-násobnému zvýšení. U zdravých dobrovolníků mužského pohlaví nebyly pozorovány žádné významné lékové interakce na koagulaci nebo agregaci krevních destiček při současném podávání otamixabanu s tirofibanem nebo kyselinou acetylsalicylovou.

Další studie fáze I zkoumala farmakokinetiky, farmakodynamiky a snášenlivost přípravku Otamixaban u pacientů s mírným, středním a těžkým poškozením ledvin. Cílem bylo studovat účinek mírného, středně závažného a závažného poškození ledvin (RI) na farmakokinetiku otamixabanu

a posoudit PD účinky otamixabanu u těchto pacientů a se shodnými subjekty s normální funkcí ledvin. Mezi 4 skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly ve farmakodynamických parametrech (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Parametry PD vzrostly bezprostředně po bolusové IV dávce a byly zvýšeny během 24hodinové infuze. Po ukončení IV infuze otamixabanu se parametry vrátily k základní hodnotě. Většina nežádoucích účinků byly krvácivé příhody. Nejčastěji uváděné bylo krvácení z místa vpichu. Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Těžké nežádoucí účinky pak zahrnovaly krvácivé příhody epistaxi, krvácení z dásní, pozitivní okultní krvácení a krvácení v místě punkce. Nežádoucí účinky mimo krvácení hlášené u více než 1 subjektu byly průjem, bolest hlavy a anémie. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné abnormality u výsledků laboratorních hodnot nebo pro vitální funkce a EKG.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě slepé multicentrické studii II fáze s cílem posoudit předběžnou bezpečnost, PK a PD otamixabanu u 119 pacientů se stabilním onemocněním koronárních arterií (CAD), vykazoval otamixaban rychlý nástup koagulace, s anti-FXa aktivitou a antikoagulačním účinkem. V této studii s eskalující dávkou byly údaje hodnoceny u 119 pacientů, kteří byli rozděleni na čtyři dávkové skupiny. Léčba jednotlivých skupin sestávala z bolusu otamixabanu 15, 30, 45 a 60 µg/kg intravenózně po dobu 1 minuty, následovanou kontinuální infuzí otamixabanu 50, 100, 125 a 150 µg/kg/hod po dobu 24 hodin. Plazmatické koncentrace otamixabanu se zvýšily více než úměrně dávce. Účinek byl měřitelný 3 minuty po zahájení podávání. Po ukončení léčby tyto účinky rychle poklesly a do 6 hodin po ukončení infuze se vrátily k výchozím hodnotám. Padesát procent pacientů mělo mírnou renální dysfunkci.



Poškození ledvin však neovlivnilo systémovou clearance otamixabanu. Nebylo pozorováno žádné závažné nebo menší krvácení.

SEPIA-PCI byla dvojitě slepá, dvojitě slepá studie fáze II s paralelními skupinami, která porovnávala pět různých režimů dávkování otamixabanu vztažených k tělesné hmotnosti. Otamixaban snížil fragmenty protrombinu významně více než UFH v režimu s nejvyššími dávkami, mezi skupinami s otamixabanem a UFH nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu krvácení TIMI.

Studie SEPIA-ACS1 TIMI 42 byla dvojitě slepá studie fáze IIb provedená u 3241 pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací (NSTEMI-ACS), který srovnával pět dávek otamixabanu plus eptifibatid. Skupina s nejnižší dávkou byla brzy ukončena v důsledku zvýšených trombotických příhod. Na základě výsledků studie autoři navrhli, že pro další testování ve fázi III mohou být vhodné dávky otamixabanu 0,105 a nebo 0,140 mg/kg/hod.

Otamixaban byl testován ve studii fáze III TAO - Léčba akutních koronárních syndromů Otamixabanem u pacientů s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou invazivní strategii. Cílem bylo porovnat klinickou účinnost a bezpečnost otamixabanu, nového intravenózního inhibitoru faktoru Xa, s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem. Primárním výsledkem účinnosti byl souhrn úmrtí ze všech příčin nebo nový infarkt myokardu do 7. dne. Výsledek primární účinnosti byl 5,5 % randomizovaných k podávání otamixabanu a 5,7 % randomizovaných k podávání nefrakcionovaného heparinu plus eptifibatidu. Primární bezpečnostní výsledek trombózy u infarktu myokardu nebo menšího krvácení do 7. dne byl zvýšen otamixabanem. Otamixaban nesnížil rychlost výskytu ischemie ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem plus eptifibatidem, ale zvýšil krvácení. Tyto nálezy nepodporují použití otamixabanu u pacientů

s NSTEMI-ACS, kteří podstoupili plánovanou časnou perkutánní koronární intervenci. U pacientů s vysoce rizikovým non-ST-segment-elevačním infarktem myokardu, kteří podstoupili koronární angiografii během prvních 12 hodin (na rozdíl od 12 a 24 nebo ≥ 24 hodin po přijetí), bylo nižší riziko ischemických příhod po 180 dnech bez zvýšení rizika krvácení (20–26).

Nová antidota

Přímá perorální antikoagulancia jsou spojena s výskytem závažného krvácení, které není zanedbatelné, i když jeho pravděpodobnost je nižší než u antagonistů vitamínu K. Proto byl vyvinut modifikovaný aktivovaný lidský FXa protein, andexanet alfa (Andexxa), který váže přímé inhibitory FXa a v místě jejich aktivity tak zvrátí antikoagulační účinek. Bylo prokázáno, že andexanet alfa zvrátil antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa jak u zvířecích modelů, tak u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním závažným krvácením. Andexanet alfa byl oficiálně schválen dne 3. května 2018 v USA pro použití u dospělých léčených rivaroxabanem a apixabanem ke zvrácení antikoagulačních účinků z důvodu život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení. Další nadějným léčivem se jeví Ciraparantag.

Andexanet alfa (Andexa)

Andexanet alfa je rekombinantní modifikovaná forma faktoru Xa (FXa), která má navázat a zvrátit antikoagulační aktivitu inhibitorů FXa. Byl vyvinut společností Portola Pharmaceuticals jako univerzální antidotum pro reverzní antikoagulační účinky přímých nebo nepřímých inhibitorů faktoru Xa. Intravenózní andexanet alfa podléhá regulačnímu přezkumu v EU a prochází klinickým vývojem v Japonsku.



V preklinických studiích na zvířatech bylo cílem zhodnotit schopnost andexanetu zvrátit antikoagulační aktivitu rivaroxabanu a edoxabanu a zhodnotit jeho farmakokinetiku (PK) a toxicitu na zvířecích modelech. Tyto výzkumy naznačily, že andexanet je slibnou léčbou reverze antikoagulace vyvolané inhibítorem FXa a umožnili uskutečnění klinických studií u lidí (4, 5).

Ve studii fáze I zaměřené na dávkování bylo randomizováno 32 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednu intravenózní bolusovou dávku placeba nebo andexanetu alfa v dávkách 30, 90, 300 nebo 600 mg. V těchto studiích byl andexanet alfa dobře snášen. Žádné trombotické nebo závažné nežádoucí účinky se nevyskytly. Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a obvykle nevyžadovala zásah nebo úpravu dávky.

Byly provedeny dvě studie III fáze ANNEXA-A a ANNEXA-R zkoumající účinnost a bezpečnost andexanetu alfa při zvrácení antikoagulačních účinků apixabanu a rivaroxabanu u zdravých starších dobrovolníků. Studie byly rozděleny na 2 skupiny ANNEXA-A pro apixaban a ANNEXA-R pro rivaroxaban. Obě byly randomizované, dvojitě zaslepené a kontrolované placebem. Obě studie ukázaly, že andexanet rychle obnovuje aktivitu FXa a tvorbu trombinu u účastníků léčených apixabanem a rivaroxabanem, bez závažných vedlejších účinků nebo klinické trombózy. V proběhlé, mnohonárodnostní, otevřené studii fáze IIIb/IV ANNEXA-4 tři průběžné analýzy (zahrnující 67, 185 a 227 pacientů) ukázali, že andexanet alfa snížil aktivitu anti-faktoru Xa u pacientů, kteří vykazovali akutní závažné krvácení po užití inhibitorů faktoru Xa. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádou-

cích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži. Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibítorem FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody (4, 5).

Datum první registrace v ČR: 26. dubna 2019.

Ciraparantag

Ciraparantag (Aripazine, PER977) je malá syntetická, ve vodě rozpustná molekula navržená jako intravenózně podávané specifické reverzní antidotum zaměřené na DOAC a hepariny. Bylo prokázáno, že tvoří komplex s velkými molekulami, jako je nefrakcionovaný heparin a LMWH, stejně jako s menšími molekulami, jako je fondaparinux, apixaban, edoxaban, rivaroxaban a dabigatran. Ciraparantag nemá prokoagulační účinek. Ciraparantag tedy slouží jako potenciální univerzální antidotum pro několik různých tříd antikoagulačních léčiv.

Ciraparantag byl zkoumán ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii I fáze s eskalací dávek zahrnující 80 zdravých dobrovolníků. V této studii prokázáno, že ciraparantag je bezpečný a dobře snášen v dávkách třikrát vyšších, než jsou potřebné pro dosažení zamýšlených PD účinků. Nežádoucí účinky spojené s užíváním ciraparantagu byly mírné a omezené na přechodné zrudnutí obličeje, zkreslení chuti a bolest hlavy.

Ciraparantag byl zkoumán na zdravých dobrovolnících v kohortové studii fáze I/II. V této studii bylo 40 zdravých dobrovolníků léčeno enoxapa-



rinem v dávce 1,5 mg/kg subkutánně, po kterém následovala jedna dávka ciraparantagu 100, 200 nebo 300 mg intravenózně nebo dávka placebo o 4 hodiny později. Nebyla zjištěna žádná zpětná antikoagulace ani známky prokoagulačního účinku. Nežádoucí účinky se vyskytly pouze v podobě přechodných návalů horka.

Nedávno byla prezentována slepá, placebem kontrolovaná studie fáze II. Tato studie hodnotila zvyšující se dávky ciraparantagu u subjektů, kterým byl podáván edoxaban 60 mg denně po dobu 2 dnů, aby se dosáhlo ustáleného stavu. Přípravek Ciraparantag byl podáván v jednorázových dávkách 25, 50, 100, 300 nebo 600 mg ve 3. den reverzní antikoagulací. Antikoagulace byla poté znovu zahájena edoxabanem v den 4 v době další plánované dávky. Byla dokončena druhá reverze se stejnými dávkami ciraparantagu, aby se zajistilo, že není narušena reantikoagulace. Přípravek Ciraparantag v dávkách 100 mg nebo vyšších zcela zvrátil antikoagulaci vyvolanou dávkami edoxabanu v ustáleném stavu během 60 minut. Podobně jako v předchozích studiích, i při jednom podání ciraparantagu

došlo k trvalému zvratu edoxabanu bez nutnosti prodloužené infuze bez reantikoagulace následující den.

Ciraparantag vyvolal velké vzrušení jako širokopásmové specifické reverzní antidotum jak pro DOAC, tak pro LMWH. Ciraparantag je také studován jako náhrada za použití protaminu při předávkování nefrakcionovaným heparinem. Má ideální vlastnosti při podávání jednorázové dávky, rychlý nástup účinku, 24hodinové trvání a nevykazuje známky zpětné antikoagulace která by vyžadovala doprovodné infuze (27–32).

Závěr

DOACs mají velký potenciál stát se efektivní alternativou za antagonisty vitamínu K. Nárůst jejich spotřeby bude jistě postupně stoupat. Je třeba nadále hodnotit stávající či budoucí molekuly jak DOAC, tak i jejich antidot epidemiologickými studiemi v rámci klinického hodnocení a dlouhodobých observačních studiích. Jen čas ukáže, zda splní mnohá očekávání.

LITERATURA

1. Burdová K. Přímá perorální antikogulancia. *Klin Farmakol Farm.* 2015, 29(4): 138–143.
2. Zatloukalová A, Janoutová J, Homza M, Janout V. Epidemiologická studie nových perorálních antikoagulancií. *Klin Farmakol Farm.* 2018, 32(2), 3–7.
3. Kvasnička J, Penka M, Kvasnička T, a kol. Doporučení české společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulanciemi (NOAC) – dabigatranem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř. Lék.* 2015; 61(6): 537–546.
4. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019 [cit. 2019–03–26]. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051>
5. Karetová D, Bultas J. Řešení urgentních stavů spojených s rizikem krvácení u nemoc-

ných užívajících nová perorální antikoagulancia – možnosti ukončení účinku. *Remedia.* 26(2): 235–140.

6. Ramacciotti E, Hoppensteadt D, Fareed J. Betrixaban for VTE Prevention in the Medically Ill Population, the APEX Trial: Good News for This Needy Population?. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016, 23(7), 701–702 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1177/1076029616683805. ISSN 1076-0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616683805>

7. Skelley J, Thomason A, Nolen J. Betrixaban (Bevyxxa): A Direct-Acting Oral Anticoagulant Factor Xa Inhibitor. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* [online]. 2018, 43(2), 85–120 [cit. 2019–02–25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768296/>

8. Dobesh PP, Trevarrow BJ. Betrixaban: Safely Reducing Venous Thromboembolic Events



with Extended Prophylaxis. *The American Journal of Medicine* [online]. 2018 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.08.024. ISSN 00029343. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318308520>

9. Lekura J, Kalus JS. Overview of betrixaban and its role in clinical practice. *American Journal of Health-System Pharmacy*[online]. 2018, 75(15), 1095–1102 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.2146/ajhp170785. ISSN 1079-2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/75/15/1095/5102024>

10. Beyer-Westendorf J, Verhamme P, Bauersachs R. Betrixaban for prevention of venous thromboembolism in acute medically ill patients. *European Heart Journal Supplements* [online]. 2018, 20(suppl E), E16–E22 [cit. 2019–02–25]. DOI: 10.1093/eurheartj/suy017. ISSN 1520–765X. Dostupné z: https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/20/suppl_E/E16/4993363

11. Iwatsuki Y, Sato T, Moritani Y, Shigenaga T, et al. Biochemical and pharmacological profile of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *European Journal of Pharmacology*[online]. 2011, 673(1–3), 49–55 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.10.009. ISSN 00142999. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299911012398>

12. Kaku S, Suzuki M, Saitoh M, Funatsu T, et al. Darexaban: Anticoagulant effects in mice and human plasma in vitro, antithrombotic effects in thrombosis and bleeding models in mice and effects of anti-inhibitor coagulant complex and recombinant factor VIIa. *Thrombosis Research* [online]. 2013, 131(5), 450–456 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.016. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384813001035>

13. Kadokura T, Kashiwa M, Groenendaal D, Heeringa M, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Caucasian and Japanese subjects. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [online]. 2013, 34(8), 431–441 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1002/bdd.1858. ISSN 01422782. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.1858>

14. Hashimoto T, Suzuki K, Kihara Y, et al. Absorption, metabolism and excretion of darexaban (YM150), a new direct factor Xa inhibitor in humans. *Xenobiotica* [online]. 2012, 43(6), 534–547 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.3109/00498254.2012.738045. ISSN 0049-8254. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2012.738045>

15. Kadokura T, Groenendaal D, Heeringa M, Mol R, et al. Darexaban (YM150), an oral direct factor Xa inhibitor, has no effect on the pharmacokinetics of digoxin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2014, 39(1), 1–9 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.1007/s13318–013–0141–1. ISSN 0378-7966. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13318–013–0141–1>

16. Kadokura T, Taniuchi Y, Inoue H, Saito M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics

of darexaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2013, 51(03), 200–206 [cit. 2019–03–19]. DOI: 10.5414/CP201804. ISSN 0946-1965. Dostupné z: http://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=10188&doi=10.5414/CP201804&L=0

17. Eriksson B I, Turpie AGG, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism with an oral factor Xa inhibitor, YM150, after total hip arthroplasty. A dose finding study (ONYX-2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2010, 8(4), 714–721 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x. ISSN 15387933. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538–7836.2010.03748.x>

18. Steg Ph.G, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *European Heart Journal* [online]. 2011, 32(20), 2541–2554 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr334. ISSN 0195–668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr334>

19. Sakon M, Nakamura M. Darexaban (YM150) prevents venous thromboembolism in Japanese patients undergoing major abdominal surgery: Phase III randomized, mechanical prophylaxis-controlled, open-label study. *Thrombosis Research* [online]. 2012, 130(3), e52–e59 [cit. 2019–03–20]. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.06.009. ISSN 00493848. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384812002800>

20. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, et al. New parenteral anticoagulants in development. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*[online]. 2011, 5(1), 33–59 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1177/1753944710387808. ISSN 1753-9447. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753944710387808>

21. Hinder M, Frick A, Jordaan P, Hesse G, et al. Direct and rapid inhibition of factor Xa by otamixaban: A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation in patients with coronary artery disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*[online]. 2006, 80(6), 691–702 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.002. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2006.09.002>

22. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a Novel, Parenteral, Short-Acting Direct Factor Xa Inhibitor, in Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* [online]. 2007, 115(20), 2642–2651 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653428. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653428>

23. Sabatine MS, EM Antman, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [online]. 2009, 374(9692), 787–795 [cit. 2019–03–25]. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61454–9. ISSN 01406736. Dostupné z: [http://doi.wiley.com/10.1016/S0140–6736\(09\)61454–9](http://doi.wiley.com/10.1016/S0140–6736(09)61454–9)



ps://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609614549

24. Dillinger J-G, Gregory DUCROCCQ, Elbez Y, et al. Activated Clotting Time to Guide Heparin Dosing in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Treated With IIb/IIIa Inhibitors. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. 2018, 11(6) [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084. ISSN 1941-7640. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006084>

25. Deharo P, Ducrocq G, Bode CH, et al. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively. *Circulation* [online]. 2017, 136(20), 1895-1907 [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779>

26. Steg PG. Anticoagulation With Otamixaban and Ischemic Events in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA* [online]. 2013, 310(11) [cit. 2019-03-26]. DOI: 10.1001/jama.2013.277165. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.277165>

27. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* [online]. 2016, 23(5), 410-415 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.1177/1076029616675970. ISSN 1076-0296. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616675970>

28. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anti-coagulants. *Nature Reviews Cardiology* [online]. 2018, 15(5), 273-281 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.223. ISSN 1759-5002. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2017.223>

29. Crowther M, Cuker A. How can we reverse bleeding in patients on direct oral anti-coagulants? *Kardiologia Polska* [online]. 2019, 77(1), 3-11 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.5603/KP.a2018.0197. ISSN 1897-4279. Dostupné z: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/12634>

30. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2017, 117(02), 238-245 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.1160/TH16-03-0224. ISSN 0340-6245. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH16-03-0224>

31. Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal Strategies for Intracranial Hemorrhage Related to Direct Oral Anticoagulant Medications. *Critical Care Research and Practice* [online]. 2018, 2018, 1-11 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.1155/2018/4907164. ISSN 2090-1305. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2018/4907164/>

32. Riley TR, Gauthier-Lewis ML, Sanchez CHK, DOUGLAS JS. Role of agents for reversing the effects of target-specific oral anticoagulants. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2017, 74(2), 54-61 [cit. 2019-03-27]. DOI: 10.2146/ajhp150810. ISSN 1079-2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/74/2/54/5102888>



Úskalí celkové a lokální terapie kortikosteroidy

Hana Matějovská Kubešová, Ondřej Výška, Jiří Nakládal, Jan Matějovský

Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU a FN Brno

Kortikosteroidy byly poprvé léčebně využity u nemocných s revmatoidní artritidou a lokálně k úlevě při kožních exantémech. Indikace jejich podání se s prohlubujícími se medicínskými znalostmi rozšířily do bohatého spektra klinických stavů. Při akutní jednorázové aplikaci nemá podání kortikosteroidů žádnou kontraindikaci a je mnohdy život zachraňující. Při léčbě dlouhodobější je nutno brát v úvahu možná rizika nežádoucích vedlejších účinků vyplývajících z podstaty kortikosteroidů jako působků zajišťujících zvládnutí stresových situací, a tedy zvyšující krevní tlak, glykemii, zadržujících tekutiny v organismu, mobilizujících zásoby a rezervy. Při jejich systémovém podávání je tedy nutno očekávat rozkolísání diabetu nebo manifestaci prediabetu, dekompenzaci hypertenze, dyslipidemii, riziko vzniku gastrointestinálních ulcerací vlivem zvýšené acidity, riziko tromboembolických komplikací, negativní ovlivnění psychiky nemocného. Významné je riziko reaktivace tuberkulózy u nemocných s pozitivní anamnézou. Lokální podávání kortikosteroidů je využíváno zejména v pneumologii, alergologii a dermatologii a umožňuje minimalizovat výskyt celkových nežádoucích vedlejších účinků. I toto podání však má své nežádoucí projevy vyplývající z negativního ovlivnění vaziva – tedy atrofie kůže a adnex, atrofie podkožního vaziva včetně jeho funkcí v zachytu a prezentaci antigenu, zhoršení hojení ran. V průběhu podávání kortikosteroidní terapie celkové nebo lokální je nutno zajistit maximální bezpečnost nemocného edukací jeho samotného i jeho pečovatелů a dále důslednějším sledováním parametrů signalizujících nepříznivý vývoj.

Klíčová slova: kortikosteroidy, dlouhodobé podávání, nežádoucí vedlejší účinky, diabetes mellitus, tuberkulóza, imunosuprese.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Hana Matějovská Kubešová, CSc., MatejovskaKubesova.Hana@fnbrno.cz
Klinika interní, geriatric a praktického lékařství LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Med. praxi 2020; 17(1): 49–53
Článek přijat redakcí: 13. 7. 2019
Článek přijat k publikaci: 13. 10. 2019



Pitfalls of systemic and local corticosteroid treatment

Corticosteroids were first used for therapeutic purposes in patients with rheumatoid arthritis and topically for relief in the case of skin exanthem. With increasing medical knowledge, the indications for their administration have been expanded to include a broad spectrum of clinical conditions. In an acute single-use setting, there is no contraindication to the administration of corticosteroids which can often be life-saving. With long-term treatment, one has to take into consideration the possible risks of adverse side effects resulting from the nature of corticosteroids as agents that provide coping with stress situations, thus increasing blood pressure and blood glucose levels, ensure fluid retention in the body, and mobilize stocks and reserves. In the case of systemic administration, the following have to be expected: destabilization of diabetes or manifestation of prediabetes, decompensation of hypertension, dyslipidaemia, risk of developing gastrointestinal ulcerations due to increased acidity, risk of thromboembolic complications, and negative psychological effects on the patient. There is a significant risk of reactivation of tuberculosis in patients with a positive history. Topical administration of corticosteroids is used, in particular, in pulmonology, allergology, and dermatology, allowing to minimize the occurrence of systemic adverse side effects. However, even this administration is associated with some adverse effects resulting from negative effects on fibrous tissue, i.e. skin and adnexa atrophy, atrophy of subcutaneous fibrous tissue including its function in antigen detection and presentation, and impaired wound healing. During the course of systemic or local corticosteroid treatment, maximum safety of the patient must be ensured through education of both the patient and the carers as well as by a more thorough monitoring of parameters indicating an unfavourable course.

Key words: steroids, long term administration, diabetes mellitus, tuberculosis, immunosuppression.

Od 20. až 30. let minulého století byly odhalovány účinky skupiny steroidů postupně od ženských a mužských pohlavních hormonů až po kortikoidy. V následujících letech byly kortikosteroidní hormony syntetizovány. Kromě kortikoidních hormonů byly zkoumány a vyráběny látky, které sice steroidní strukturu neměly, ale měly shodnou účinnost. Kortikosteroidní hormony a syntetické látky s podobným účinkem byly postupně úspěšně zaváděny do léčby různých hormonálních poruch, nádorů, jejichž růst je hormonálně ovlivňován, k řízení průběhu těhotenství, k modulaci imunitní odpovědi organismu (1).

Při zavádění kortikoidů do terapie sehrál určitou roli omyl i šťastná náhoda – a také druhá světová válka. Kortikoidy byly původně získávány pouze izolací z prasečích nebo psích nadledvin. Jejich studium ukázalo, že mimo jiné zvy-

šují také odolnost pokusných zvířat proti stresu z nedostatku kyslíku. V období druhé světové války zjistila americká tajná služba zintenzivnění obchodu mezi Německem a Argentinou, kdy hlavním artiklem byly hovězí nadledviny. Objevily se domněnky, že piloti německé Luftwaffe používají hormony z kůry nadledvinek při létání ve vysokých výškách. Americká armáda tedy začala financovat rozsáhlý výzkum kortikoidních hormonů. Nakonec se sice ukázalo, že letcům nepomáhají tak, jak se předpokládalo, ale to už byly kortikoidy dostupné pro rozsáhlé léčebné využití v jiných oblastech, především jako přípravky poskytující úlevu při zánětech a kožních alergických reakcích (2). Jako první byly kortikosteroidy systémově podávány nemocným s revmatoidní artritidou a v roce 1950 byla za výzkum hormonů kůry nadledvin udělena Nobelova cena (3).



Do současné doby se spektrum a také portfolio léčebně využívaných kortikosteroidů enormně rozrostlo jak v celkovém, tak v lokálním podání. Po celou dobu léčebného užívání kortikoidů se projevují snahy syntetizovat nové deriváty se zachovanou účinností, ale minimalizovanými nežádoucími vedlejšími účinky (4). Aktuální indikace systémového podání kortikoidů ukazuje tabulka 1 a přehled aktuálně nejčastěji využívaných ukazuje tabulka 2.

Jejich příznivé léčebné efekty jsou však doprovázeny mnoha dalšími účinky, které vyplývají z biologické podstaty hormonů kůry nadledvin jako působků napomáhajících zvládnání stresových situací – zvyšování krevního tlaku, retence tekutin a solí, mobilizace energetických rezerv se zvýšením sérové glykemie a lipidů apod. Obdobné efekty je tedy nutno očekávat při zavedení kortikoidů do lékového schématu konkrétního nemocného. Jednorázové podání či podání i vyšších dávek v řádu několika málo dnů nemívá prakticky žádnou reakci s výjimkou přechodného zvýšení počtu leukocytů, sérové glykemie a krevního tlaku. Všechny další významné vedlejší účinky se začnou obvykle vyvíjet až po podávání trvajícím týden a déle. Obecně lze nežádoucí vedlejší účinky podávání steroidů přirovnat k rozvinutému Cushingovu syndromu při adenomu kůry nadledvin.

Stejný časový interval podávání – tedy týden a déle – je nutno brát v úvahu vzhledem k ovlivnění fungování osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, kdy zevní dodávka kortikosteroidů či látek jim podobných způsobí snížení sekrece adrenokortikotropního hormonu ACTH, tím je méně stimulována příslušná zóna kůry nadledvin, dochází k její postupné atrofii a limitované schopnosti organismu reagovat na stresové situace. Tento mechanismus a rizika z něho vyplývající jsou velmi dobře známé a respektované jako tzv. detrakční syndrom, charakterizovaný únavností až adynamií, hypotenzí, bolestmi v kloubech a svalech, nechutenstvím, váhovým úbytkem. Klinicky lze tento stav přirovnat

k insuficienci kůry nadledvin, který může vyvrcholit až Addisonskou krizí. Pro předcházení detrakčnímu syndromu je doporučováno snižovat při ukončování dlouhodobé terapie dávku kortikosteroidů postupně o 2,5–5 mg prednisonu nebo adekvátní dávku jiného kortikoidu každých 3–7 dní (5).

Problém však nově nastává s demografickými změnami, kdy se vyšší počet seniorů dožívá vyššího věku s vyšším počtem chorob a velmi komplikovaným lékovým schématem, mnohdy i včetně kortikosteroidní terapie. Ubývající kognitivní schopnosti mohou snadno přispět k opomenutí užití nebo opomenutí požádat o preskripci nového balení léku (6).

Pro znázornění komplexního efektu kortikoidů je třeba si připomenout schéma metabolismu fosfolipidů a jeho ovlivnění glukokortikoidy (schéma 1). Kortikoidy tlumí aktivitu fosfolipázy A, tím dochází ke snížení syntézy kyseliny arachidonové jako polynenasycené mastné kyseliny, která doposud nebyla považována na esenciální, názory se však různí. Z kyseliny arachidonové jsou chemicky odvozeny eikosanoidy jako prostaglandiny, prostacykliny, leukotrieny, tromboxany a další důležité signální působky. Ovlivnění jejich syntézy potom stojí za žádoucími i nežádoucími efekty terapie kortikosteroidy.

Přehled nežádoucích účinků systémové léčby kortikosteroidy

Ulcerogenní efekt

Z poklesu tvorby prostaglandinů lze odvodit nepříznivý vliv celkového podání kortikoidů na zvýšení rizika vývoje ulcerací žaludeční sliznice snížením tvorby hlenu a zvýšením žaludeční acidity. Navíc právě vlivem kortikosteroidní terapie může dojít k maskování příznaků vyvolané vředové choroby včetně jejich akutních komplikací. Riziko



dále významně vzrůstá, pokud jsou kortikosteroidy užívány společně s nesteroidními antirevmatiky. Intenzita protekce žaludeční sliznice by se měla odvíjet od anamnestických údajů a aktuálního stavu konkrétního nemocného od režimových a dietních opatření až po plnou

protekcí blokátory protonové pumpy u nemocných s anamnézou vředové choroby gastroduodena nebo aktuálně v nepříznivém stavu či těžkém stresu, kdy lze komplikace vyvolané podáním kortikoidů očekávat i v řádu několika málo dnů (7, 10).

Tab. 1. Indikace celkového podání kortikosteroidů (podle SÚKL)

Indikace	Příklady
Onemocnění pojivové tkáně, revmatická onemocnění a kolagenózy	artritidy, revmatoidní obrovskobuněčná arteriitida, polyarteriitis nodosa, polymyalgia reumatica, polymyositis, systémový lupus erythematoses, revmatická karditida, akutní záchvaty dny, syndrom Reiterův, polyserositida, dermatomyozitida
Těžké formy alergických reakcí	astma bronchiale v akutní exacerbaci a udržovací dávkování tam, kde se nevystačí s inhalační terapií kortikosteroidy a bronchodilatací, lékové alergie, angioneurotický Quinckeho edém, Henoch-Schönleinova hemoragická kapilarotoxikóza, těžké alergické reakce po bodnutí hmyzem, sérová nemoc, těžké akutní i chronické alergické a zánětlivé nemoci v oblasti ucha, nosu a nosohltanu
Závažná kožní onemocnění	pemfigus a pemfigoid, kontaktní dermatitida, těžké formy psoriázy, exfoliativní dermatitida, erythema exsudativum multiforme, impetigo herpetiformis, mycosis fungoides, erythrodermie, generalizované neurodermatitidy
Hematologická onemocnění	autoimunitní hemolytická anémie a idiopatická trombocytopenická purpura, agranulocytóza, aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, trombocytopenie, potransfuzní reakce, erytroblastopenie
Maligní onemocnění	doplněk léčby cytostatiky, lymfatická leukemie, lymfomy, adjuvantní léčba malignit, pro lepší snášenlivost ozáření a terapie cytostatiky, paliativní terapie u inoperabilních nádorů
Zánětlivá gastrointestinální onemocnění	Crohnova choroba, autoimunitní chronická aktivní hepatitida, ulcerózní kolitida
Nezánětlivé respirační poruchy	fibróza plic, sarkoidóza plic
Renální onemocnění	nefrotický syndrom v počátečním stadiu, chronická glomerulonefritida
Infekce provázené závažnou zánětlivou reakcí	tuberkulózní meningitida, Jarish-Herxheimerova reakce
Jiné	imunoalterační a některá zánětlivá onemocnění v neurologii, substituční terapie sekundární adrenokortikální insuficience, kongenitální adrenální hyperplazie, stavy po orgánových transplantacích, nezánětlivá postižení oka a jeho adnex



Tab. 2. Přehled aktuálně nejčastěji užívaných systémových kortikosteroidů

Přípravek	Relativní glukokortikoidní potence	Mineralokortikoidní aktivita	Ekvivalentní dávka (mg)	Biologický poločas (hod.)
Hydrocortison	1	+++	20	8–12
Prednison	4	+	5	12–24
Metylprednisolon	5	+	4	12–24
Triamcinolon	5	-	4	24–48
Dexametason	30	-	0,75	36–54

Retence tekutin

Tendenci k pozitivní bilanci tekutin v průběhu terapie kortikosteroidy lze vysvětlit přídatnou mineralokortikoidní aktivitou snižující exkreci sodíku a vody s následným zvýšením intravaskulárního objemu a tendencí ke zvyšování hodnot arteriálního krevního tlaku. U léčených hypertoniků může být tedy důsledkem podání kortikosteroidní léčby dekompenzace hypertenze. U starších jedinců s rozvinutou chronickou ischemickou chorobou srdeční může tato změna vést až k objemovému přetížení, systolickému selhání či zhoršení příznaků anginy pectoris (8). Důležité je tedy sledovat a včas korigovat v průběhu léčby kortikoidy bilanci tekutin, hodnoty krevního tlaku a sérové hladiny minerálů. První změny lze očekávat v řádu dnů, nejvýše týdnů.

Ovlivnění glukózového metabolismu

Glukokortikoidy jsou podstatou svého katabolického účinku antagonisty inzulínu, jejich podávání v klinicky významných dávkách tedy vede ke glukoneogenezi s následným zvyšováním hodnot glykemie, snížení schopnosti využít glukózu, glykosurii, až k rozvoji steroidního diabetu

s metabolickou acidózou. Tento efekt můžeme očekávat obzvláště brzy a intenzivně u nemocných s již preexistujícím metabolickým syndromem, a tedy rozvinutou inzulínovou rezistencí (11). V rámci profylaxe je nutno nemocného léčeného kortikoidy důkladně a opakovaně poučit o nutnosti dodržovat rovnováhu v příjmu a výdeji energie, průběžně kontrolovat glykemii a v případě její vzestupné dynamiky obvykle po 2–3 týdnech podávání přistoupit k nemocnému jako k diabetikovi 2. typu.

Ovlivnění metabolismu lipidů

Podávání glukokortikoidů vede k lipolýze na končetinách a k lipogenezi v oblasti trupu, krku a hlavy. Tímto mechanismem dochází k typickým změnám distribuce tuku při dlouhodobější systémové terapii kortikoidy. Neméně významné jsou změny sérových hladin lipoproteinů – při dlouhodobé terapii kortikoidy je nutno očekávat snížení hladiny HDL cholesterolu, zvýšení hladiny LDL cholesterolu a apolipoproteinu A (12). Tyto změny predisponují léčené nemocné k zrychlení aterosklerotických změn a zvýšení rizika kardiovaskulárních



komplikací (7). První známky dyslipidemie se obvykle vyvinou po 2–3 týdnech podávání a v této době je vhodné zkontrolovat lipidogram a při zjištěných změnách reagovat podle příslušných doporučení České společnosti pro aterosklerózu.

Tendence k tromboembolickým komplikacím

Kortikosteroidy způsobují svým vlivem na tromboxan a prostacykliny, na agregabilitu trombocytů a na vazodilatační a vazokonstrikční tendence překlopení rovnováhy krvácivosti a srážlivosti na stranu hemokoagulace. Léčba kortikosteroidy je tedy významným rizikovým faktorem tromboembolických komplikací v žilním i tepenném systému (10). Zvýšení rizika lze očekávat po několika málo dnech podávání, je tedy vhodné při ambulantním podání poučit nemocného o obecných principech prevence trombózy, jako je dostatečný příjem tekutin, pohybový režim apod. Při podání za hospitalizace je při zvýšeném riziku vhodná antitrombotická profylaxe nízkomolekulárním heparinem.

Imunomodulační/imunosupresivní efekt

Dosud známými mechanismy tohoto účinku je ovlivnění produkce cytokinů, involuce tymu, aktivace apoptózy T-lymfocytů a inhibice jejich proliferace, ovlivnění migrace makrofágů do zasažených periferních tkání, uvolnění mediátorů zánětu – metabolitů kyseliny arachidonové.

Ovlivnění imunitní reakce je zejména u chorob autoagresivního charakteru velmi žádoucím efektem, tento efekt ovšem musíme stejně tak očekávat jako nežádoucí u podání z ostatních indikací. Zejména redukce počtu i funkce lymfocytů vede ke zvýšenému výskytu bakteriálních, ale i virových a mykotických infekcí. Dalším mechanismem zprostředkujícím imunosupresivní efekt je inhibice fagocytózy a snížení syntézy prosta-

glandinů. V krevním obraze můžeme pozorovat vzestup počtu granulocytů a naopak pokles relativního i absolutního počtu lymfocytů (7, 8).

Pro nemocné léčené dlouhodobě kortikosteroidy je vhodná aplikace pravidel chování při epidemiích – tedy vyhýbat se pobytu v rizikových místech, jako jsou kina, divadla, čekárny zdravotnických zařízení. Zejména je rizikový blízký kontakt s lidmi aktuálně prodávajícími akutní infekci. Z hlediska nespecifické podpory organismu je vhodná dieta bohatá na vitamin C a další antioxidanty a dle základního onemocnění i přiměřené otužování.

Specifickou kapitolou je očkování nemocných na dlouhodobé terapii kortikoidy. Podle aktuálního doporučení je očkování neživými vakcínami bez omezení. Vzhledem k možnému dramatickému průběhu a závažným komplikacím je doporučováno očkování proti chřipce, i když protilátková odpověď může být snižena. V případě živých vakcín je rozhodování o jejich podání závislé na denní dávce kortikosteroidu resp. délce podávání. Podání živé vakcíny je kontraindikováno při dávce přesahující 1 mg/kg/den, resp. nad 10 mg déle než 1 měsíc. Vakcinaci těchto nemocných je možno zvažovat nejdříve za 3 měsíce po ukončení léčby (9).

Ovlivnění kůže a vaziva

Schopnosti kortikosteroidů redukovat fibroplastické procesy se léčebně využívá například u plicních fibrotizujících procesů a systémových chorob pojiva. Efekt jejich podávání se však projevuje systémově a vede zejména k redukci až atrofii podkožního vaziva se vznikem strií, zhoršenému hojení ran, k redukci funkce podkožních obranných mechanismů a vzniku těžkého akné, zejména při podávání vyšších dávek dlouhodobě. Témuž mechanismu je přičítána i křehkost kapilár a vznik krvácivých projevů v podobě petechií, ekchymóz až sufuzí (13). Obrazem kožních změn při



dlouhodobém podávání steroidů je pergamenová kůže, tedy tenká, většinou hnědě pigmentovaná lesklá epidermis mechanicky velmi zranitelná i při nepatrných inzultech. Preventivně lze zapůsobit častějším promazáváním kůže k udržení její výživy a pružnosti, zpevnění kapilární stěny lze podpořit dietou bohatou na rutin a vitamin C, případně farmakologicky Ascorutinem jako kombinací kyseliny askorbové a rutinu.

Vliv na kostní tkáň

Dlouhodobé užívání kortikoidů vede k apoptóze osteoblastů a osteocytů. Osteocyty zanořené v kostní matrix jsou vzájemně propojeny a fungují jako mechanosenzor. Jejich redukce vede ke zhoršení identifikace míst s vyššími mechanickými nároky, a tudíž zvýšenou potřebou novotvorby kosti. Kostní hmota se neobnovuje a její mechanická odolnost významně klesá. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza představuje nejčastější formu sekundární osteoporózy (14). Glukokortikoidy také tlumí absorpci kalcia ve střevě, což vede k hypokalcemii. Následná kompenzatorní hyperparatyreóza kostní resorpci dále akceleruje. Důsledkem mohou být zlomeniny dlouhých kostí, kompresivní zlomeniny obratlů, aseptická kostní nekróza, a to i po relativně krátké době podávání v řádu jednotek měsíců, zvláště pokud je základní onemocnění doprovázeno imobilizací (7). Urychlení osteoporózy lze předejít intenzivnějším cvičením – obecně zatěžováním kosterního systému – spolu s dodávkou vitaminu D, vápníku a bílkovin. Při podávání v řádu měsíců a let jsou nutné denzitometrické kontroly.

Ovlivnění svalové tkáně

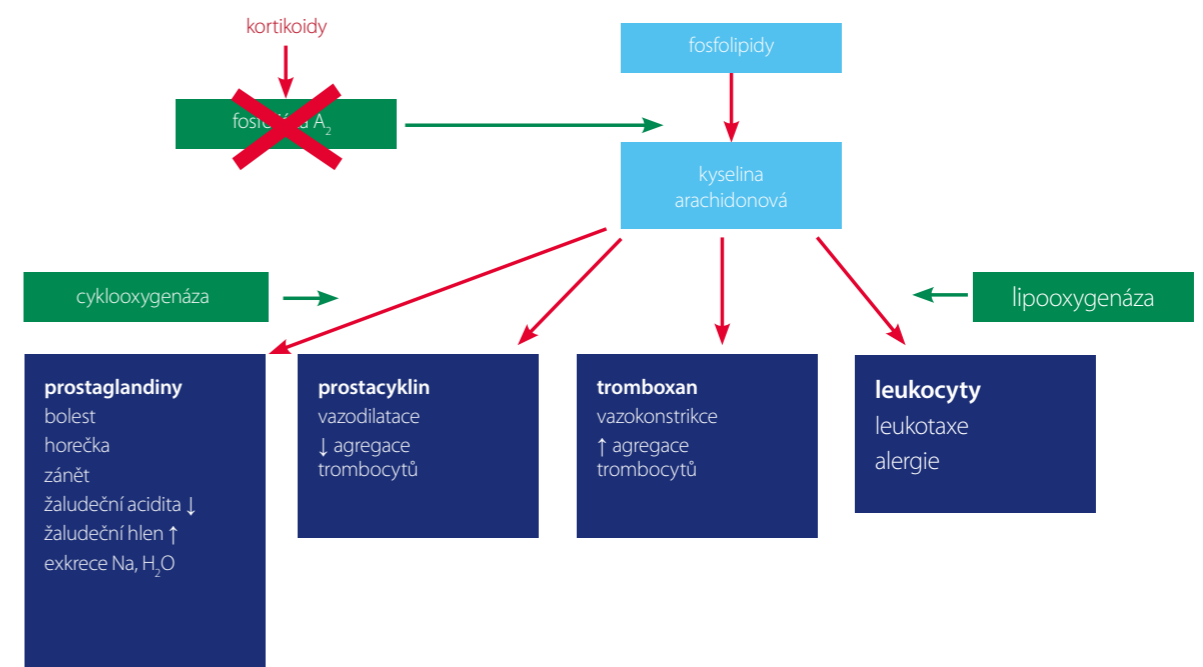
Kortikosteroidní terapie vede ke katabolismu a mobilizaci aminokyselin ze svalové buňky. Důsledkem je rozvoj svalové slabosti a únavnosti až myopatie

(13). Redukce svalové hmoty potencuje vznik inzulínové rezistence a rozvoj steroidního diabetu. U starších nemocných urychluje rozvoj sarkopenie s rychlým úbytkem svalových vláken II. typu zajišťujících rychlé obranné pohyby. Důsledkem je významné zvýšení rizika pádů a ve spojení s osteoporózou i zvýšení rizika fraktur a ztráty soběstačnosti (15). Příznivý vliv na zachování svalové hmoty byl prokázán při kombinaci dodávky vitaminu D a proteinů spolu s cvičením, zejména izometrickým. Dodávka proteinů se ukázala jako nejefektivnější následně pro izometrické cvičení (16).

Ovlivnění psychických funkcí

Podání kortikosteroidů znamená jejich vyšší sérovou koncentraci s podobnými důsledky jako stresová reakce – v krátkodobém pojetí vede spíše k aktivizaci a zlepšení nálady, při dlouhodobém podávání je popisována tendence k depresím a k vzplanutí psychózy dosud nemanifestované

Schéma 1. Metabolismus fosfolipidů





nebo k dekompenzaci psychózy již diagnostikované z minulosti. Zejména v průběhu a těsně po vysokodávkovaných pulzních aplikacích steroidů je nutno komplikace tohoto rázu očekávat. Mechanismus je vysvětlován modulací systému neurotransmiterů, kdy v závislosti na délce podání a dávce mohou kortikosteroidy působit od anxiolytického, sedativního a antidepresivního účinku až po psychotickou symptomatologii s negativními a kognitivními symptomy (17).

Kortikosteroidy a tuberkulóza

Dlouhodobé podávání steroidů zvyšuje pravděpodobnost reaktivace latentní tuberkulózy svým negativním vlivem na proliferaci vaziva, které obvykle tvoří rozhodující podíl primárního komplexu. Významný je také vztah intestinální tuberkulózy a Crohnovy nemoci, kdy klinické, rentgenové, endoskopické i histologické známky vykazují významnou podobnost a ve starší literatuře se hovoří o mitigovaném Kochově bacilu jako původci Crohnovy nemoci. Z těchto důvodů je u jedinců s anamnestickými údaji o tuberkulóze podávána souběžně s kortikosteroidy profylaxe antituberkulotiky (18).

Hepatotoxicita

Při podání vysokých dávek kortikosteroidů většinou v úvodních fázích léčby chorob autoimunitního původu jsou popisovány akutní projevy hepatotoxicity až s obrazem jaterního selhání s histologickým korelátem centrilobulárních nekróz a změn charakteru hepatitidy v přiléhajících hepatocytech. Dalším projevem toxicity může být cholestáza a nejzávažnější možnou komplikací je vznik hepatomu (12). Laboratorně se nepříznivý vývoj projeví významným vzestupem hodnot jaterních transamináz nebo obstrukčních enzymů. Při dlouhodobém podávání i středních a nižších

dávek kortikosteroidů je nutno očekávat změny charakteru jaterní steatózy jako důsledku navozených poruch metabolismu lipidů a glukózy (19). Informaci o vhodnosti úpravy diety a režimu pro prevenci jaterního poškození je vhodné zahrnout do komplexní edukace při zahajování terapie kortikoidy, opatření jsou však podobná jako při prevenci dyslipidemie.

Nežádoucí účinky lokální aplikace

Nepříznivé nežádoucí vedlejší účinky projevující se při celkovém podání kortikosteroidů vedly ke snahám připravit lékové formy pro lokální podání, jejichž výhodou je možnost řádově nižšího dávkování, a tím významná redukce nebo úplné vyloučení celkových nežádoucích vedlejších účinků. Opět ovšem záleží na dávkování a cestě podání – například podání na sliznici znamená vstřebání určitého podílu podaného steroidu do krevního oběhu. Využívá se i vlastností rohovějící vrstvy epidermis, která zpomaluje vstřebávání a touto funkcí depa prodloužuje efekt aplikované medikace.

Dermatologická onemocnění

Lokální aplikace steroidů na kůži vede k redukci tvorby podkožního vaziva a redukci adnex včetně žlázek, zejména tukových, což vyvolává změny trofiky daného místa aplikace. Dalším popisovaným efektem je lokální imunosuprese, tedy oslabení funkce podkoží v detekci patogena a aktivizaci lokální i celkové reakce imunitního systému. Hrozí tedy riziko rychlého rozšíření infektu a vzniku flegmóny. Často se vyskytujícím nezávažným projevem kožní aplikace může být lokální pálení, svědění, iritace, suchá pokožka, kdy ve většině případů pomohou jemná emolienca. Závažnějším projevem je folikulitida, případně exantém podobný akné či miliaria – tyto projevy jsou známé zejména při pulzních režimech



kortikosteroidní terapie. Citlivá je zejména periorální oblast, kdy se může vyvinout periorální dermatitida či alergická kontaktní dermatitida (20, 21).

Onemocnění dýchacích cest

Nové inhalační kortikosteroidy byly vyvinuty zejména pro léčbu nemocných s astmatem. Jsou to velmi účinné substance s minimem nežádoucích vedlejších účinků. Jsou vstřebávány nosní a bronchiální sliznicí a podíl, který se dostává do velkého oběhu je eliminován játry. Tento vstřebaný podíl je ovšem tak nízký, že se například nepředpokládá detekovatelný vliv na kojení, i když průnik do kortikosteroidů mateřského mléka je známý.

Jako lokální nežádoucí účinek je popisována orofaryngeální kandidóza, která postihne v průměru každého desátého nemocného (22, 23). Častější výskyt orofaryngeální kandidózy je popisován při podávání vyšších dávek inhalačních kortikosteroidů.

Dalším možným rizikem inhalační terapie kortikosteroidy je častější výskyt pneumonie u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí. Toto riziko dále zvyšuje vyšší věk nemocného, kuřáctví a horší stav výživy.

Oftalmologie

Používání očních kortikosteroidů po dobu delší než 6 týdnů může mít za následek oční hypertenzi a/nebo glaukom s poškozením očního nervu, sníženou zrakovou ostrostí a s defekty zorného pole a vznik zadní subkapsulární katarakty. U pacientů léčených po delší dobu očními kortikosteroidy musí být pravidelně a často kontrolován nitrooční tlak. Riziko vzrůstu nitroočního tlaku a/nebo tvorby katarakty vyvolané kortikosteroidy je zvýšené u predisponovaných pacientů, například u diabetiků.

Lokálně podávané oční kortikosteroidy mohou snižovat odolnost vůči infekcím způsobeným rezistentními bakteriemi, plísněmi, parazity a viry, anebo napomáhat jejich vzniku, a zastřít klinické známky infekce. U pacientů s přetrvávající ulcerací rohovky je nutno myslet na plísňovou infekci.

Lokálně podávané kortikosteroidy zpomalují hojení poranění rohovky, zvláště v kombinaci s lokálními nesteroidními antirevmatiky. U onemocnění způsobujících ztenčení rohovky nebo skléry může po použití lokálních kortikosteroidů dojít k perforaci. Důležité je také upozornění nemocných, že by během léčby oka lokálními kortikosteroidy neměli používat kontaktní čočky, aby se nezvyšovalo riziko zavlečení infekce a mechanického poškození rohovky (24).

Gastroenterologie

Podání kortikoidů je využíváno v podobě klysmat při léčbě nespecifických střevních zánětů, nejčastěji ulcerózní kolitidy v lokalizaci konečníku, kolon sigmoideum a descendens nebo při Crohnově chorobě v těchto lokalizacích. Lokální podání je kontraindikováno při bakteriální, virové či plísňové infekci v dané oblasti. I když se jedná o podání lokální, záleží na velikosti postižené plochy, jaký podíl aplikovaného léčiva je absorbován systémově. Tedy může dojít až rozvoji příznaků hyperkorticismu, ale naopak při převádění podávání kortikoidů z celkového na lokální použití se může objevit symptomatologie detrakčního syndromu. Aktuálně je lokální aplikace kortikoidů považována na optimální možnost navození remise onemocnění, ale pro udržovací léčbu jsou upřednostňovány jiné modality (25).

Adherence pacienta k léčbě

Při dlouhodobé léčbě kortikosteroidy je nutná vysoká míra spolupráce nemocného v pravidelnosti užívání předepsané steroidní terapie, ale také ve



schopnosti porozumět pokynům a řídit se jimi. V případě nemocného s limitovanými kognitivními schopnostmi je nutno zapojit pečovatele. Zejména je důležité poučení o rizicích náhlého přerušení léčby a dále o možných příznacích vznikajících komplikací způsobených léčbou. Na druhou stranu je vhodné volit při poučení nemocného individuální přístup podle jeho osobnostních vlastností. Někteří více úzkostní nemocní, a zvláště pacienti s vysokoškolským vzděláním mají po zjištění výčtu všech možných nežádoucích vedlejších účinků tendenci léčbu steroidy odmítat. Míra poučení nemocného nebo jeho pečovatelů, a zároveň jejich ochota a schopnost spolupracovat ovlivňuje zásadní měrou celkovou bezpečnost terapie kortikosteroidy (26).

Shrnutí pro praxi

Léčba kortikosteroidy s sebou nese riziko řady závažných nežádoucích vedlejších účinků. Je proto nutné maximálně využít potenciál adherence nemocného a jeho pečovatelů k zajištění bezpečnosti léčby.

V průběhu léčby kortikosteroidy je vhodné využít potenciálu možných profylaktických opatření předcházejících rozvoji nežádoucích

vedlejších účinků – gastroprotektce, prevence tromboembolických komplikací, monitorace hodnot krevního tlaku, glykemie, lipidemie, aktivity jaterních testů, prevence osteoporózy atd.

Zejména u starších multimorbidních nemocných s komplikovanějším léčebným schématem je třeba se vyvarovat náhodného vysazení dlouhodobé steroidní léčby a důsledněji sledovat pacienta z hlediska možného rozvoje nežádoucích vedlejších účinků terapie.

Při lokální aplikaci kortikosteroidů je třeba ostražitost z hlediska rozvoje lokálních komplikací – orofaryngeální mykózy, častějších pneumonií u nemocných s chronickou obstrukční chorobou plicní, zvýšení nitroočního tlaku, urychlení katarakty, atrofie kůže.

Při dlouhodobém podávání kortikoidů v dávce vyšší než 10 mg prednisonu nebo adekvátní dávky jiného kortikoidu je kontraindikováno očkování živou vakcínou.

Tato publikace vznikla v rámci řešení projektu MUNI/A/1382/2018.

LITERATURA

1. Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1): 1–14.
2. Z historie farmakochemie. Lékařská fakulta MU. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/1431/jaro2012/C8790/um/31610507/Z_historie_farmakochemie.pdf
3. Barnes PJ. Glucocorticoids. *Chem Immunol Allergy.* 2014; 100: 311–316.
4. He Y, Yi W, Suino-Powell K, et al. Structures and mechanism for the design of highly potent Glucocorticoids. *Cell Research* 2014; 24: 713–726.
5. Marek J. Léčba kortikoidy. Doporučený postup ČLS JEP 2002.
6. Bielaková K, Matějovská Kubešová H. Rizika farmakoterapie ve stáří. *Praktické lékařství* 2018; 14(1): 8–10.
7. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert*

Opin Drug Saf. 2016; 15(4): 457–465.

8. Rasch LA, Bultink IE, van Tuyl LH, Lems WF. Glucocorticoid safety for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(6): 839–844.

9. Chlábek R, Karen I, Prymula R, et al. Očkování v ordinaci praktického lékaře. Novelizace 2013. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře.

10. SPC Prednison. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=prednison

11. Mokáň M. Primární a sekundární inzulinová rezistencí. *Vnitř Lék* 2019; 65(4): 264–272.

12. Modlinski R, Fields KB. The Effect of Anabolic Steroids on the Gastrointestinal System, Kidneys, and Adrenal Glands. *Current Sports Medicine Reports* 2006; 5: 104–109.

13. Kršek M. Systémová léčba glukokortikoidy. *Praktický pohled. Vnitřní lékařství* 2015; 61(10):



905–913.

14. Žofková I. Léky indukovaná osteoporóza. *Vnitř Lék* 2013; 59(1): 59–63.

15. Gupta S, Dhillon RJS, Hasni S, et al. Sarcopenia: a Rheumatic Disease? *Rheum Dis Clin North Am*, 2018; 44(3): 393–404.

16. Topinková E. Sarcopenia as a severe organ failure, its diagnosing and present therapeutic possibilities. *Vnitř Lek. Winter* 2018; 64(11): 1038–1052.

17. Knytl P, Mohr P. Neuroactive steroids, neurosteroids and their role in Schizophrenia. *Psychiatrie* 2016; 20(3): 132–138.

18. Epstein D, Watermayer G, Kirsch R. Review article: The diagnosis and management of Crohn's Disease in populations with high risk rates of tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 24: 1373–1388.

19. Rotondo E, Graziosi A, di Stefano V, et al. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity in a 16-year-old girl with multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2018; 11(1). pii: e226687.

20. Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard Ch. Emerging Treatment Options in Atopic Der-

matitis: Topical Therapies. *Dermatology* 2017; 233: 333–343.

21. SPC Beloderm. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=beloderm

22. Belvisi MG, Hele DJ. Soft steroids: a new approach to the treatment of inflammatory airways diseases. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 16: 321–325.

23. SPC Pulmicort. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=Pulmicort

24. SPC Maxitrol. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=maxitrol

25. Salice M, Rizzello F, Calabrese C. A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(6): 557–561.

26. Plaisanu C, Lorgoveanu VC, Lonescu R. Evaluation Of Patients' Awareness Regarding Glucocorticoids Side Effects And Available Prevention Strategies. *Romanian Journal Of Rheumatology* 2015; 4: 201–206.



Hypertenze jako nežádoucí účinek léčiv

Jana Gregorová^{1,2}, Petra Holečková^{3,4}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

³Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴1. lékařská fakulta UK, Praha

Léčiva jsou často přehlížena jako příčina sekundární hypertenze. Nesteroidní antiflogistika – podávaná pravidelně delší dobu, pohlavní hormony ve vyšších dávkách než substitučních, imunosupresiva – cyklosporin, antidepresiva – venlafaxin, glukokortikoidy, mineralokortikoidy samotné, i léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, a některá antineoplastika jsou spojována s elevací tlaku krve. Ve sdělení bude hlavně zaměřena pozornost na mechanismus, kterým blokátory cesty vaskulárního endoteliálního růstového faktoru zasahují do regulace tlaku krve.

Klíčová slova: hypertenze, léčiva, nežádoucí účinek, mechanismus účinku.

High pressure as a side effect of drugs

Drugs are often overlooked as the cause of secondary hypertension. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – given regularly for long period, sex hormones – in higher doses than substitution, immunosuppressants – cyclosporine, antidepressants – venlafaxine, glucocorticoids, mineralocorticoids themselves, and drugs that lead to their excess, and some antineoplastics are associated with blood pressure elevation. The main focus of the paper will be on the mechanism by which vascular endothelial growth factor pathway blockers interfere with the regulation of blood pressure.

Key words: hypertension, drugs, side effect, mechanism of action.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jana Gregorová, jana.gregorova@bulovka.cz

Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce

Budínova 67/2, 180 81 Praha 8 – Libeň

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(3): 25–28

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2019



Úvod

Většina pacientů, u kterých je při vyšetření zjištěna hodnota systolického tlaku krve > 160 a/nebo diastolického > 100 mmHg, nebude mít v anamnéze záznam o poškození cílových orgánů. Pokud nedošlo k jejich akutnímu poškození, mohou pacienti prezentovat jiné obtíže a zvýšený tlak krve (TK) může představovat akutní rozpoznání chronické hypertenze. Klasifikace TK podle měření v ordinaci je uvedena v tabulce 1 (1). Rychlá diagnostika hypertenze může pomoci předejít závažným komplikacím, jako je intrakraniální krvácení a srdeční selhání.

Léčiva jsou často přehlížena ať už jako vlastní příčina hypertenze nebo příčina destabilizace TK. Proto je nutné věnovat pozornost lékové anamnéze pacienta, identifikovat možné lékové příčiny a následně vyhodnotit relevantnost nežádoucího účinku. Poléková elevace TK může být zapříčiněna různými mechanismy:

- zvýšený intravaskulární objem v důsledku nepřiměřené hydratace nebo retence tekutin,
- přímá nebo nepřímá aktivace sympatiku,
- přímé ovlivnění cév – vazokonstrikce (2).

Mezi léčiva, která mohou zvýšit TK, patří antidepresiva, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, imunosupresiva, mineralokortikoidy samotné nebo léčiva, která svým mechanismem vedou k jejich nadbytku, nesteroidní antiflogistika, pohlavní hormony. Při výčtu léčiv nelze opomenout roztoky (emulze), kterými je zajišťována hydratace a nutrice pacienta, substituce iontů a vitaminů, nebo ve kterých jsou rozpuštěna podávaná léčiva. Neadekvátní tekutinový management vede k nadměrnému zvýšení intravaskulárního objemu se všemi důsledky. V současné době je třeba věnovat zvláštní pozornost také zvýšení TK během léčby inhibitory angiogeneze u pacientů s nádory (3).

Ve sdělení bude diskutován zejména mechanismus, kterým antineoplastika zasahují do regulace TK. U ostatních skupin léčiv jsou uvedeny jen základní informace, nicméně např. ovlivnění krevního tlaku glukokortikoidy a mineralokortikoidy by si zasloužilo podrobnější sdělení v samostatném článku.

Skupiny léčiv jsou řazeny podle abecedy nikoli podle mechanismu účinku.

Tab. 1. Klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (podle Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2017) (1)

	Systolický tlak (mmHg)	Diastolický tlak (mmHg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba zařadit pacienta do vyšší kategorie



Antidepresiva

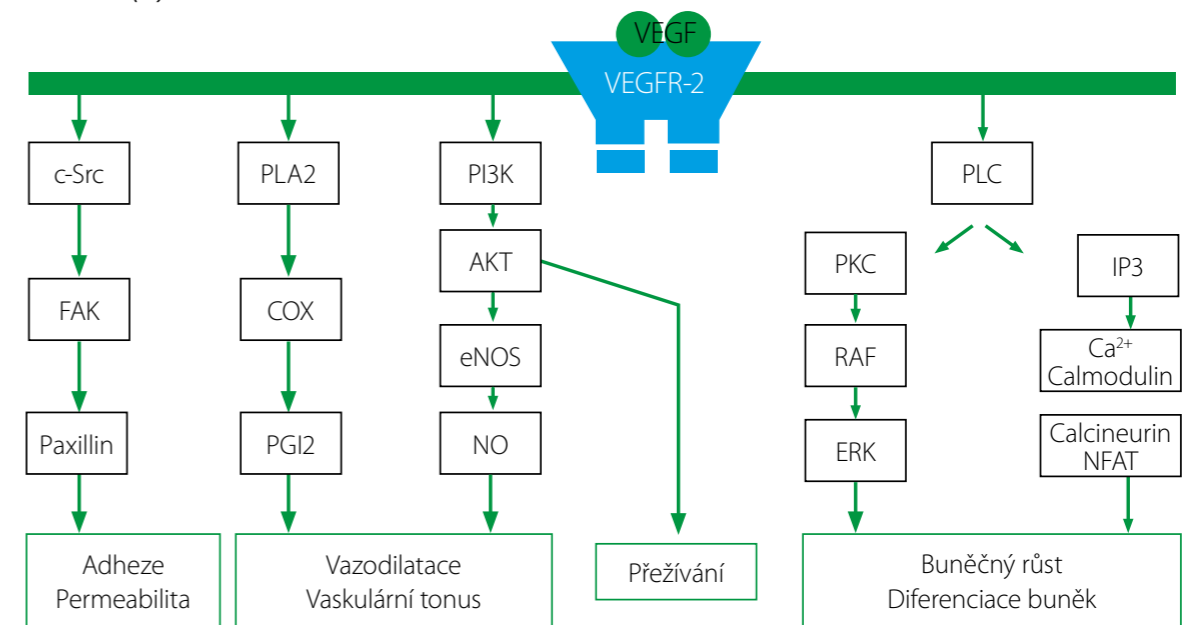
Ovlivnění tlaku krve závisí na tom, na jaké mediátory a na jaké receptory antidepresivum působí a v jaké je podáváno dávce. Příčinou elevace tlaku krve je pravděpodobně jejich noradrenergický efekt (2). Tricyklická antidepresiva (TCA) mohou vést k hypertenzi 1. nebo 2. stupně, viz tabulka 1. Nicméně zástupci této skupiny antidepresiv neovlivňují jen zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu, ale mají další účinky např. anticholinergní, antihistaminové a alfa-1 lytické, které modulují celkový dopad na kardiovaskulární systém a na výsledný TK. V hodnocení souvislosti hypertenze s danou medikací je důležitá velikost podávané dávky antidepresiva. Dávkování používané k řešení nepsychiatrických symptomů např. v paliativní medicíně nebo v terapii neuropatické bolesti je daleko nižší, než jaké je běžné v psychiatrických indikacích, takže výskyt tohoto nežádoucího účinku nebude dominantní. Co uvádějí u TCA souhrny údajů o přípravcích (SPC), které jsou součástí rozhodnutí o registraci a které slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací? U amitriptylinu, dosulepinu, klomipraminu a maprotilinu (antidepresivum s tetracyklickou strukturou, ale vlastnostmi podobnými TCA) není hypertenze jako nežádoucí účinek vůbec uvedena, u nortriptylinu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek méně častý (tj. s incidencí 1/1000–1/100), u imipraminu je četnost výskytu hypertenze uvedena jako nežádoucí účinek velmi vzácný (tj. s incidencí < 1/10 000) (4). Riziko elevace TK a tachykardie při podávání mirtazapinu je velmi malé, uvádí se, že pravděpodobnost výskytu je o 50 % nižší ve srovnání s tricyklickými antidepresivy (5). Stejně tak moklobemid reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy je bezpečnější a méně problematický než zástupci ireverzibilních inhibitorů, které se nyní již nepoužívají. Vysoké dávky ven-

lafaxinu způsobují hypertenzi u 12,5 % pacientů. Metaanalýza ukázala, že zvýšení TK je výraznější u starších pacientů a u mužů a závisí na dávce (5). Incidence zvýšeného diastolického TK > 90 mmHg byla statisticky a klinicky významná pouze při dávkách nad 300 mg venlafaxinu na den (6).

Antineoplastika

Hypertenze je častým nežádoucím účinkem, který se objevuje při léčbě látkami, které blokují cestu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Mezi tyto látky patří monoklonální protilátky (aflibercept, bevacizumab) a inhibitory tyrozinkináz (např. axitinib, sorafenib, sunitinib). Monitorace TK a včasná a správná léčba hypertenze musí být

Obr. 1. Místo VEGFR-2 v procesu angiogeneze, zpracováno podle Touyz, et al. 2017 (7)



AKT: proteinkináza B; c-Src: cytoplazmatická tyrozinkináza; COX: cyklooxygenáza; eNOS: endoteliální syntáza oxidu dusnatého; ERK: extracelulárně regulovaná kináza; FAK: fokální adhezivní cytoplazmatická kináza; IP3: inositoltrifosfát; NFAT: nukleární faktor aktivovaných T buněk; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyclin; PI3K: fosfatidylinositol-3-kináza; PLA: fosfolipáza A; PLC: fosfolipáza C; PKC: proteinkináza C; RAF: RAF-kináza (kaskáda fosforylací mitogenem aktivované proteinkinázy); VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor.

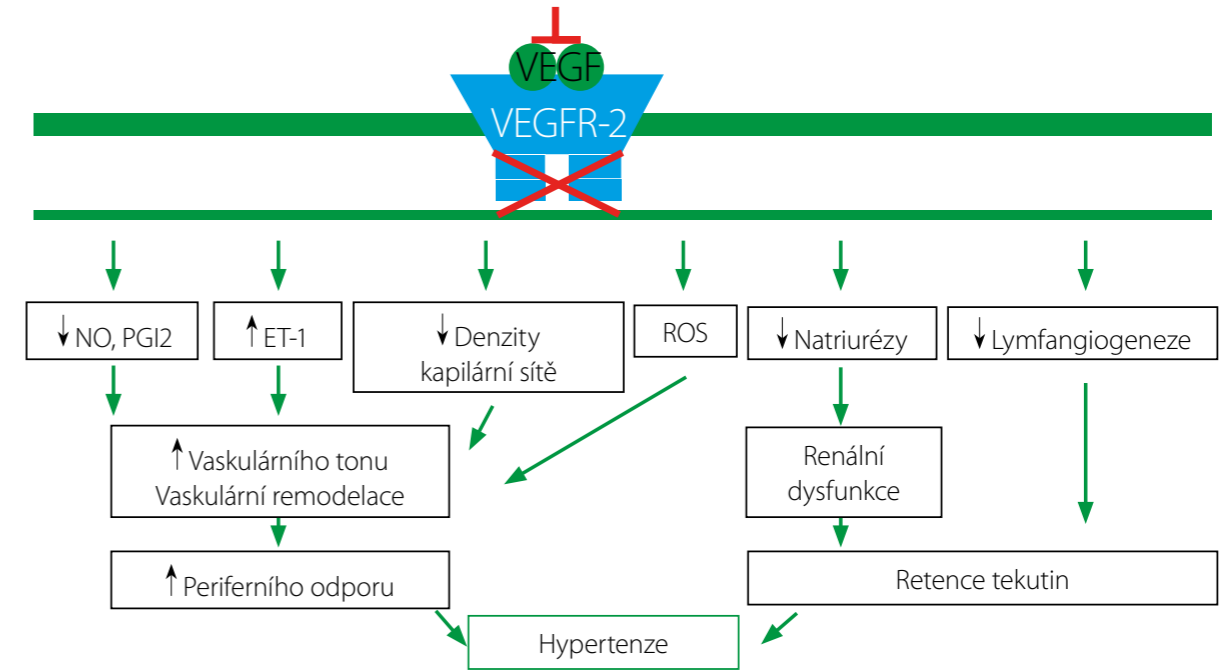


nedílnou součástí léčby. Neléčená hypertenze může vést k předčasnému ukončení léčby.

Vazba VEGF na příslušný receptor (VEGFR) vede k aktivaci tyrozinkinázy. V endoteliálních buňkách jsou lokalizovány hlavně VEGFR-1 a VEGFR-2. Aktivace VEGFR-2 spouští regulační cesty nezbytné pro endoteliální biologii, viz obrázek 1. První z nich je stimulace fosfolipázy C (PLC) a na ní navazující kaskády, které hrají důležitou roli v růstu a diferenciaci buněk. Druhá cesta vede k aktivaci fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) – proteinkinázy B (AKT), k fosforylaci endoteliální syntázy oxidu dusnatého (eNOS), zvýšené tvorbě oxidu dusnatého (NO) a následné vazodilataci. Třetí – VEGFR-2 zprostředkovaná aktivace cyklooxygenázy (COX) stimuluje produkci vazodilatačního prostacyklinu (7, 8). Další cestou přes cytoplazmatické tyrozinkinázy je ovlivněna adheze a permeabilita. VEGF také inhibuje endoteliální produkci silného vasokonstrikčního endotelinu-1 (ET-1). Fyziologická signalizace VEGF-VEGFR2 udržuje vaskulární tonus vyvážením vazodilatace indukované NO a prostacyklinem a vazokonstrikcí regulované ET-1.

V souvislosti s výše uvedeným – látky, které blokují cestu VEGF, mohou vést ke vzniku hypertenze nebo k destabilizaci TK. Pravděpodobnými mechanismy vzniku hypertenze jsou tedy funkční a strukturální změny v oblasti cév, viz obrázek 2. V důsledku snížení produkce NO a prostacyklinu a zvýšení produkce endotelinu-1 je posílena vazokonstrikce (9). Nelze vyloučit, že klesající aktivita NO odmaskuje aktivitu endogenního ET (7, 8). NO hraje důležitou roli také v regulaci (medulárního) renálního průtoku krve a (tubulárního) vylučování sodíku (10). Renální dysfunkce není počáteční příčinou hypertenze u pacientů léčených inhibitory VEGF, ale inhibice renální NOS spojená se zhoršenou exkrecí sodíku a následně retencí tekutin se může podílet na rozvoji hypertenze (7, 8, 10).

Obr. 2. Potenciální mechanismy, které se podílejí na rozvoji hypertenze v důsledku blokády VEGFR-2, zpracováno podle Touyz, et al. 2018 (8)



ET-1: endotelin 1; NO: oxid dusnatý; PGI2: prostacyklin; ROS: oxidativní stres; VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor; VEGFR: receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor

Mezi další změny, ke kterým po podání inhibitorů VEGFR-2 dochází a které se podílejí na zvýšení periferního odporu, patří chronická deplece endoteliálních buněk kapilárního řečiště a postupné snížení hustoty tohoto řečiště – proces, který je nazýván „rarefaction“ (9). Odhaduje se, že pro 5% zvýšení vaskulární rezistence je zapotřebí 40% redukce v oblasti kapilárního řečiště, zdá se velmi nepravděpodobné, že by k tomu došlo v průběhu několika hodin, což však neznamená, že nakonec tyto změny nepřispívají k trvalému zvýšení TK (7, 8).

Incidence hypertenze po podání vybraných účinných látek je shrnuta v tabulce 2. Variabilitu v incidenci u jednotlivých léčiv lze přičíst různým výběrovým kritériím, které jsou používány v klinických studiích (např. věk zahrnutých pacientů), jakož i rozdílům v definici hypertenze (9).



Elevace tlaku krve je u většiny pacientů rychlá, TK je třeba pečlivě monitorovat zvláště první 3–4 týdny po nasazení léčiva, a odeznívá po jeho vysazení. U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním byl detekován zvýšený TK při terapii sorafenibem již první den léčby a plně vyjádřen v době, kdy bylo dosaženo rovnovážných koncentrací léčiva – kolem 7. dne (11).

Je třeba pamatovat na to, že denní podávání těchto léčiv není pravidlem, což může být důvodem kolísání hladin v průběhu léčby. Z různých důvodů dochází k přerušení terapie nebo při progresi onemocnění k jejímu ukončení. Tomu je třeba přizpůsobit management hypertenze u této skupiny pacientů a je třeba stále antihypertenzní medikaci přehodnocovat. Pacient je ohrožen nejen hypertenzí při nasazení inhibitoru cesty VEGF, ale také hypotenzí při jeho vysazení. Pacienti, kterým je nasazována terapie léčivy blokujícími cestu VEGF, jsou často polymorbidní a mají bohatou kardiologickou anamnézu a medikaci. Přestože jsou tito pacienti kompenzováni a jsou v dobrém „performance statu“, jsou zvláště rizikováni.

U všech pacientů s nasazenou medikací, která blokuje cestu VEGF je třeba v diferenciální diagnostice při náhle vzniklé destabilizaci TK vzít nově nasazenou medikaci do úvahy jako možnou příčinu hypertenze a vyhodnotit stupeň závažnosti nežádoucího účinku a podle toho dále směřovat postup, viz tabulka 3 (12). Volba antihypertenzní terapie se řídí aktuálními standardními postupy a měla by být optimalizována případ od případu.

Erythropoetin

Hypertenze se může vyvinout u 20–30 % pacientů, kteří dostávají erythropoetin, objevuje se za 2 týdny až 4 měsíce po zahájení léčby.

Tab. 2. Incidence hypertenze po podání léčiv, která ovlivňují/blokují VEGF cestu, zpracováno podle Agarwal, et al. 2018, Touyz, et al. 2018 (7, 8)

Učinná látka	Incidence hypertenze (%)
Aflibercept	41
Axitinib	40
Bevacizumab	4–35
Cabozantinib	33–61
Cediranib	43–87
Lenvatinib	42–73
Pazopanib	42
Ponatinib	68
Sorafenib	7–43
Ramucirumab	11–36
Sunitinib	5–24
Regorafenib	30–59
Vandetanib	33

VEGF: vaskulární endoteliální růstový faktor

Předpokládaný mechanismus tohoto nežádoucího účinku není přesně známý, roli hraje zvýšení vápníku v buňkách hladkého svalstva cév, aktivace lokálního systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená produkce ET-1 a snížená syntéza NO (2). Erythropoetin může zvýšit TK o více než 10 mmHg, častěji u dialyzovaných pacientů než u pacientů ještě nedialyzovaných (2).



Glukokortikoidy

Incidence hypertenze je u pacientů s Cushingovým syndromem 70–80 %, ale pouze 15–20 % u pacientů léčených vysokými dávkami syntetických kortikosteroidů, které mají menší mineralokortikoidní aktivitu než kortizol (13). Do patogeneze hypertenze vyvolané glukokortikoidy mohou být zapojeny oxidační stres a nedostatek oxidu dusnatého (14). Nicméně přesný mechanismus hypertenze indukované glukokortikoidy není stále plně objasněn a zdá se, že je multifaktoriální.

Imunosupresiva

Incidence hypertenze při terapii cyklosporinem je 50 % a takrolimem 35 % (5). Everolimus a temsirolimus mají antiproliferativní účinky, které se využívají nejen v transplantologii ke snížení proliferace lymfocytů, ale také v onkologii k ovlivnění proliferace nádorových buněk. Výskyt hypertenze byl u obou léčiv hlášen ve studiích od 1 do 10 % (15). Mechanismus elevace tlaku zahrnuje změny na úrovni vaskulární endoteliální funkce, snížené hladiny vazodilatačních mediátorů (prostacyklinu a oxidu dusnatého), zvýšené hladiny vazokonstrikčně působícího endotelinu a zvýšenou inzulínovou rezistenci.

Léčiva ovlivňující účinek mineralokortikoidů

Ke vzniku hypertenze mohou přispět léčiva zasahující do metabolismu kortikoidů ovlivněním aktivity některých významných enzymů. Antimykotikum posakonazol může svým mechanismem účinku vést k nadbytku mineralokortikoidů v organismu (16). Také abirateron, který je podáván pacientům s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, vede ke klinicky významné dysbalanci kortikoidů v organismu, k deficitu korti-

Tab. 3. Klasifikace nežádoucích účinků, hypertenze podle CTCAE verze 3 (*The Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v. 3.0 (12)

Stupeň	Popis
1	Vzestup tlaku krve: asymptomatický, přechodný (< 24 h) vzrůst o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; terapie není indikována
2	Vzestup tlaku krve: rekurentní nebo perzistentní (≥ 24 h) nebo symptomatické zvýšení o > 20 mmHg diastolického tlaku nebo > 150/100, pokud byl dříve v normálních mezích; indikace monoterapie
3	Vzestup tlaku krve: vyžaduje více než monoterapii nebo intenzivnější terapii než dříve
4	Hypertenzní krize
5	Smrt

zolu a nadbytku mineralokortikoidů (17). Proto musí být abirateron vždy podáván společně s denní dávkou 10 mg prednisonu, aby se předešlo nežádoucím účinkům – hypokalémii, hypertenzi atd.

Nesteroidní antiflogistika

Metaanalýza provedená v 90. letech 20. století ukázala, že nesteroidní antiflogistika (NSAID) používaná déle než 1 týden u nekomplikovaných hypertenzních i normotenzních pacientů zvýšila TK v průměru o 5 mmHg (2). Přesný mechanismus, kterým se NSAID podílí na zvýšení TK, není plně objasněn a je multifaktoriální. NSAID inhibují cyklooxygenázu-1 a 2, což snižuje syntézu prostaglandinů, snížení NO, zvýšení ET-1. Dochází k retenci soli a vody. NSAID snižují účinnost některých antihypertenziv, jako jsou diuretika, beta-blokátory a ACE inhibitory, ale



neinterferují s působením antagonistů vápníku a centrálně působících antihypertenziv (18).

Pohlavní hormony

Hypertenze je 2–3× častější u žen užívající perorální kontraceptiva než u kontrolní skupiny (19). Předpokládá se, že estrogény a progestiny zvyšují syntézu angiotensinogenu v játrech a tak produkci angiotensinu II a sekreci aldosteronu, který aktivuje mineralokortikoidní receptor a způsobuje resorpci sodíku a zadržování vody. Testosteron prostřednictvím agonismu na androgenních receptorech způsobuje zvýšenou retenci sodíku a vody (2).

Sympatomimetika – methylfenidát, kokain

Methylfenidát, používaný k léčbě poruch pozornosti s hyperaktivitou, a kokain mohou zvýšit TK ovlivněním množství noradrenalinu v nervových synapsích a adrenergní aktivací tak vyvolat vazokonstrikci. U dětí zvýšil methylfenidát

diastolický TK o 3,9 mmHg a neovlivnil významně systolický TK. U dospělých se může systolický i diastolický TK zvýšit o 3,5 a 2,4 mmHg (2). Pacientům s akutním zvýšením TK v důsledku působení kokainu by měl být v první řadě podán benzodiazepin ke zmírnění úzkosti. Pokud sedace k regulaci hypertenze nepostačuje, jsou lékem volby non-dihydropyridinové blokátory vápníkového kanálu, může být podán nitroglycerin nebo nitroprusid sodný. β -blokátory jsou u těchto pacientů kontraindikovány z důvodu nepřiměřené α -stimulace (4).

Závěr

Skupina léčiv, která jsou standardně vnímána jako potenciální příčina zvýšení TK a rozvoje hypertenze, je v poslední době rozšířena o řadu nových léčiv používaných u onkologicky nemocných pacientů. Vzhledem k rostoucímu počtu nových molekul, které zasahují svým farmakodynamickým účinkem do regulačních mechanismů organismu, je třeba této problematice věnovat pozornost.

LITERATURA

1. Widimský J jr., Filipovský J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & KV Prevence*. 2018; 7(Suppl): 2–22.
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19: 39.
3. Salvetti M, Pains A, et al. Acute blood pressure elevation: Therapeutic approach. *Pharmacological Research*. 2018; 130: 180–190.
4. AISLP – 2019. 3.
5. Sander GE. Secondary hypertension Drugs and herbal preparations that increase pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014; 8(12): 946–948.
6. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(10): 502–508.
7. Touyz RM, Lang NN, et al. Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular toxicities with VEGF Inhibition. *Hypertension*. 2017; 70: 220–226.

8. Touyz RM, Herrmann SMS, et al. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018; 12(6): 409–425.
9. Agarwal M, Thareja N, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(8): 65.
10. Hayman SR, Leung N, et al. VEGF Inhibition, Hypertension, and Renal Toxicity *Curr Oncol Rep*. 2012 August; 14(4): 285–294.
11. Maitland, ML, Kasza KL, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(19): 6250–6257.
12. Colevas AD, Setser A. The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(14_suppl): 6098–6098.



- 13.** Isidori AM, Graziadio C, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of Hypertension*. 2015; 33: 44–60.
- 14.** Hattori T, Murase T, et al. Glucocorticoid-induced hypertension and cardiac injury: effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor antagonism. *Nagoya J. Med. Sci*. 2013; 75: 81–92.
- 15.** Eisen T, Sternberg CN, et al. Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Review of Adverse Event Management Strategies. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 93–113.
- 16.** Boughton Ch, Taylor D, et al. Mineralocorticoid hypertension and hypokalaemia induced by posaconazole. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 17–0157.
- 17.** Auchusa RJ, Yub MK, et al. Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Oncologist* 2014; 19: 1231–1240.
- 18.** Grossman A, Messerli FH, et al. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 763: 15–22.
- 19.** Gyamlani G, Gerac SA., Secondary Hypertension due to Drugs and Toxins. *Southern Medical Journal*. 2007; 7(100): 692–699.



Perorální farmakoterapie dystonie

Pavel Filip, Marek Baláž

1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

I přes dlouhou historii a relativně velkou míru používání v klinické praxi jsou perorální přípravky v terapii dystonie spojeny s významnými limity, na které je nutné pomýšlet. Tento přehledový článek shrnuje možnosti perorální terapie akutních polékových dystonií a chronických dystonických syndromů různými lékovými skupinami, jako anticholinergika, antidopaminergní přípravky, baklofen, benzodiazepiny a další. Popisuje základní dávkovací schémata, nežádoucí účinky a rizika s důrazem na individualizovaný přístup. Kromě nedostatečné opory v podobě relevantních randomizovaných klinických hodnocení také zdůrazňuje pouhý symptomatický, nekurativní charakter účinku a absenci terapií přímo zaměřených na patogenezi či modifikaci onemocnění, vyjma několika málo sekundárních dystonií.

Klíčové slová: dystonie, perorální terapie, akutní polékové dystonie.

Oral pharmacotherapy of dystonia

Despite the long history and relatively high use in the clinical practice, oral drugs in the therapy of dystonia are associated with considerable limitations. This review summarizes the options in oral therapy of acute drug-induced dystonia and chronic dystonic syndromes with various drug groups as anticholinergics, antidopaminergic agents, baclofen, benzodiazepines and others. It describes the basic posology, adverse effects and risks, emphasizing the need for individualised approach. In addition to the lacking support in relevant randomized clinical trials, the review underlines the mere symptomatic, non-curative character of the effect and the absence of therapies directly tar-

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Filip, Ph.D., pvlfilip@gmail.com

1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Převzato z: Neurol. praxi 2020; 21(1): 15–18

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2019



getting the pathogenesis or disease-modifying drugs, with the exception of a few secondary dystonias.

Key words: dystonia, oral therapy, acute drug-induced dystonia.

Klasifikace a léčba dystonie prošly za posledních několik dekád významnými změnami. Od prvního popisu „dystonia musculorum deformans“ Oppenheimem na začátku 20. století jsme se dostali přes období méně šťastného zařazení diagnózy mezi psychogenní a psychiatrická onemocnění, které ústilo v pokusy o psychoterapeutické intervence, až k současnému multimodálnímu přístupu k terapii. Ta je založená na kombinaci rehabilitace a farmakoterapie, s možností rozšíření o pokročilé přístupy, jako hluboká mozková stimulace.

I přes obecně limitované znalosti o přesném patofyziologickém základu většiny dystonických syndromů, a tudíž absenci terapie specifické pro danou patogenezi, s výjimkou Wilsonovy nemoci, DOPA-responzivní dystonie či polékových dystonických syndromů, jsme však schopni symptomatickou léčbou významně zlepšit stav a kvalitu života pacientů. Léčba obecně vyžaduje významnou míru individualizace s cílem dosáhnout symptomatické úlevy od abnormních postur, pohybů, bolesti a spojených komorbidit jako deprese. Při výběru terapie je nutné zvážit hlavně anatomickou distribuci dystonických projevů s potenciální možností lokální terapie botulotoxinem a profil nežádoucích účinků očekávaných u daného terapeutického přístupu. Situace je však komplikována vlastní charakteristikou onemocnění – nezapomínejme, že dystonie je syndromem, ne uniformním onemocněním, s různými etiologiemi, klinickými manifestacemi s různou mírou postižení (a to platí i u značné části geneticky vázaných forem). To významně znesnadňuje klasická randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení u dobře definovaných skupin pacientů, která jsou u dystonie často limitovaná malými vzorky subjektů a riziky spojenými

s nejistou dávkou a dobou následného sledování potřebnými k dosažení relevantního klinického účinku. Výběr léčby je tudíž do značné míry řízen empirickými doporučeními a vlastní zkušeností lékaře.

V přístupu k farmakoterapii dystonie lze pro zjednodušení rozlišovat tři základní skupiny: akutně vzniklé polékové syndromy, chronické stavy a epizodické dystonie.

Akutní polékové dystonie

Akutní polékové dystonické reakce mohou být způsobeny přípravky blokujícími dopaminové receptory jako antipsychotika, antiemetika nebo antikonvulziva. Rychlejší nasazení typických antipsychotik může během několika dní vést k akutnímu polékovému extrapyramidovému onemocnění až u třetiny pacientů. Z nejčastějších klinických obrazů lze zmínit okulogyrní krizi, torticollis, opisthotonus a bukolinguální krizi, od grimasování a dysartrie až po aparentní makroglosii. Léčba tohoto stavu je v našich podmínkách lehce limitovaná, jelikož obecně doporučované přípravky ze skupiny anticholinergik (procyklidin) nebo antihistaminik (difenhydramin) nejsou u nás k dispozici v intravenózní formě. Lze však přistoupit k intravenózní aplikaci clonazepamu nebo diazepamu (Horiguchi et Inami, 1989) a v případě suboptimálního efektu doplnit perorální anticholinergikum (biperiden eventuálně procyklidin). Po úvodním zaléčení někteří autoři doporučují perorální terapii na dva až tři dny, obvykle nízkými dávkami anticholinergik. Důležité je samozřejmě pacienta upozornit na vysoké riziko podobných nežádoucích účinků v případě opětovného užití příslušného antipsychotika, antiemetika či antikonvulziva i v budoucnu.



Chronické dystonické syndromy

Po vyloučení specifické příčiny (metabolická a strádavá onemocnění, např. Wilsonova nemoc, Niemann-Pickova nemoc a další) je primárním přístupem u lokalizovaných dystonických syndromů samozřejmě terapie botulotoxinem, která však přesahuje rozsah tohoto přehledového článku. Pokud tato není z různých důvodů možná nebo je žádoucí terapie kombinovaná s perorálními přípravky, lze zvážit skupiny anticholinergik, antidopaminových přípravků, benzodiazepinů a baklofenu.

U mladších pacientů, a to i bez specifického klinického obrazu, je nutné pomýšlet i na relativně vzácnou, ale dobře léčitelnou jednotku – **DOPA-responzivní dystonii**. Toto geneticky podmíněné onemocnění většinou s autosomálně dominantním způsobem přenosu (ale byly popsány i autosomálně recesivní jednotky s postižením jiných částí syntetické dráhy dopaminu) představuje určitou výjimku v obecně empirické léčbě dystonických syndromů – terapie je založená na jasném biologickém principu. Mutace genu pro GTP cyklohydroázu I vede k omezení produkce tetrahydrobiopterinu, kofaktoru tyrozinhydrolázy – enzymu, který limituje rychlost syntézy dopaminu (Steinberger et al., 2000). Důsledkem je postupné spotřebování a deplece tetrahydrobiopterinu v neuronech produkujících dopamin, které se klinicky projevují diurnální fluktuací příznaků se zhoršováním dystonie, někdy v kombinaci s parkinsonismem, kdy často pacienti nejsou schopni samostatné chůze. Dokonce není neobvyklá ani nesprávně stanovená diagnóza mozkové obrny. Klinický fenotyp může, kromě výše uvedených, také zahrnovat oromandibulární nebo cervikální dystonii, spastickou dysfonii, skoliózu, posturální instabilitu a myoklonus. Již z charakteru biochemické patologie vyplývá, že onemocnění není spojeno s degenerací a ztrátou nervových buněk a pacienti s DOPA-responzivní dystonií obvykle dlouho-

době dobře reagují na relativně nízké dávky L-DOPA/carbidopa (obvykle 200 až 300 mg L-DOPA denně), bez rozvoje motorických fluktuací či pozdních hybných komplikací (Trender-Gerhard et al., 2009). Kromě L-DOPA je možné u těchto pacientů zvážit také anticholinergní léčbu (viz níže). Důležitou skutečností je však nutnost otestovat nízkou dávku L-DOPA u vhodných pacientů, i když se jedná vzhledem k předpokládané patofyziologii většiny ostatních dystonických syndromů o kontraintuitivní přístup.

L-DOPA je možnou terapií dystonie u několika dalších, velice vzácných onemocnění, jako např. dystonie-parkinsonismus s rychlým rozvojem (DYT12) a deficiencie sepiapterin-reduktázy (SRD), čtenáře můžeme v případě zájmu odkázat na relevantní publikace (Calderon et al., 2011; Friedman et al., 2012).

Anticholinergní léčba

Tato skupina léků se ve významné míře používá u generalizované dystonie. Jedním z mála perorálních přípravků, které prošly dvojitě zaslepeným kontrolovaným klinickým hodnocením, je trihexyfenidyl, který vedl ke zlepšení u 71 % pacientů (Burke et al., 1986). V podmínkách České republiky však tento přípravek k dispozici není, lze ale s výhodou používat bipediren. Přípravek je obecně dobře tolerován, pokud je dávka zvyšována postupně. Doporučujeme zahájit terapii v dávce 2 mg denně (půl tablety dvakrát denně) s postupným navyšováním během několika týdnů do dosažení požadovaného efektu, obvyklá denní dávka je kolem 8 až 10 mg rozdělených rovnoměrně v průběhu dne, maximální doporučovaná dávka 16 mg denně. Se stejnou opatrností a rychlostí je nutné postupovat i při případném vysazování přípravků. U značné části pacientů se však při vyšších dávkách objevují typické nežádoucí účinky, jako pocit nejistoty v prostoru, zmatenost nebo potíže s krátkodobou



epizodickou pamětí, což omezuje užitečnost této terapie. Děti jsou obecně schopné tolerovat významně vyšší dávky i v dlouhodobém režimu. V případě rozvoje nežádoucích anticholinergních účinků je nutné dávku přípravku snižovat postupně, eventuálně v indikovaných případech zvážit přístupy k řešení vedlejších účinků. Mnoho periferních anticholinergních vedlejších účinků, jako např. močová retence nebo rozostřené vidění, lze řešit pyridostigminem (periferní blokátor acetylcholinesterázy). Suchost úst lze zlepšit syntetickými slinami nebo pilokarpinem.

Antidopaminergní léčba

Depletory dopaminu, jako např. tetrabenazin, lze s úspěchem použít u pacientů s tardivní dystonií (Jankovic et Clarence-Smith, 2011). Významnou výhodou ve srovnání s jinými antidopaminergními přípravky je relativně nízké riziko tardivních dyskinez, i když potenciální nežádoucí účinky, jako např. přechodná akutní dystonická reakce, nespavost či deprese, také můžou léčbu tímto přípravkem významně limitovat. Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg jednou denně s postupným navyšováním během několika týdnů v krocích po 12,5 mg do optimálního efektu nebo neřešitelných nežádoucích účinků snižujících kvalitu života pacienta. Obecně není vhodné překračovat dávku 200 mg denně. V podmínkách České republiky je nutné myslet také na preskripční indikace tohoto přípravku, který je t. č. z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazen pouze u pacientů s Huntingtonovou nemocí. Uvedené však platí pro značnou část zde popisovaných přípravků.

Z dalších antidopaminergních přípravků lze zvážit clozapin, atypické neuroleptikum blokující D4 dopaminový receptor s relativně nízkou afinitou k D2 receptorům. V otevřeném klinickém hodnocení clozapinu u segmen-

tální a generalizované dystonie byl prokázán určitý efekt (Karp et al., 1999), v klinické praxi je však nutné pomýšlet na potenciální nežádoucí účinky, z nejběžnějších sedace, ale také nízké riziko významných komplikací v podobě agranulocytózy. Úvodní dávka se doporučuje na úrovni 12,5 mg denně s postupným navyšováním během několika týdnů do požadovaného efektu nebo neřešitelných nežádoucích účinků. V citované studii limitované designem a velice nízkým počtem subjektů užívali pacienti dávky kolem 300 mg denně, s maximálními testovanými dávkami na úrovni 900 mg denně. Během léčby je zásadní pomýšlet na riziko agranulocytózy – krevní obraz s diferenciálním rozpočtem se doporučuje před zahájením terapie k ověření normální hladiny leukocytů, s následným sledováním každý týden po dobu prvních 18 týdnů, poté minimálně jednou za měsíc. Tento režim tudíž představuje významnou zátěž pro pacienta i indikujícího lékaře.

Jiné blokátory dopaminových receptorů, i když ve velké míře používané v minulosti, lze t. č. zvažovat pouze ve velice úzkých indikacích vzhledem k obecně nízké odpovědávosti a riziku významných nežádoucích účinků v podobě parkinsonismu, tardivních dyskinez a sedace.

Baklofen

Tento agonista GABAB receptoru se v klinické praxi obecně používá k léčbě spasticity, zvážit jej však lze také u dystonií. Kromě primárních dystonií jej lze použít i u pacientů s Parkinsonovou nemocí s OFF dystoniemi (Jankovic, 2013). Doporučujeme zahájení dávkováním 15 mg denně ve třech denních dávkách, s postupným navyšováním během několika týdnů do běžných efektivních dávek 60 až 100 mg denně. Samozřejmostí je indikace nejnižší možné dávky dosahující optimální odezvy. Z běžných nežádoucích účinků lze očekávat sedaci a somno-



lenci, které obvykle spontánně ustupují. U vyšších dávek je nutné dávat pozor na riziko respirační deprese. Při vysazování je třeba postupovat obezřetně, jelikož rychlé snížení dávky perorálního baklofenu může vést k psychóze a epileptickým záchvatům.

Zajímavostí je potenciální užití baklofenu intratékálně, kde několik publikovaných sérií kazuistik (Hou et al., 2001; Leland Albright et al., 2001) dokládá rozumnou míru efektu u případů neřešitelných jinými standardními přístupy. Zvláště pozitivní výsledky jsou udávány u spastické dystonie postihující končetiny a trup u mozkové obrny či jiných sekundárních forem dystonie.

Benzodiazepiny a další perorální farmakologické přístupy

Benzodiazepiny (z nejčastěji používaných clonazepam nebo diazepam), přípravky vázající se na GABAA receptor, čímž zvyšují GABA-mediovanou inhibici, lze zvážit u pacientů, u kterých se v klinickém obrazu dystonie kombinuje s myoklony. Obdobně je lze použít v kombinaci s anticholinergiky, pokud monoterapie nevede k požadovanému efektu. U přípravků této skupiny je však nutné myslet na méně příznivý profil nežádoucích účinků s častou sedací, a dokonce možností vzniku závislosti. Clonazepam obecně nasazujeme v nízkých dávkách, v úvodu maximálně 1,5 mg denně rozdělených do dvou až tří dávek. Během několika týdnů dávku postupně individuálně upravujeme dle odpovědi.

Účinnost centrálních svalových relaxancií je u dystonií obecně sporná, určitý efekt je popisován u oxybátu sodného u pacientů s myoklony a dystonií (Frucht et al., 2005), přípravek však u nás není k dispozici.

Ke zvážení je zolpidem, hypnotikum s imidazopyridinovou strukturou. V dávkách 5 až 20 mg denně bylo popsáno významné zlepšení u blefarospazmu a jiných forem dystonie, často s minimální nebo žádnou denní sedací (Miyazaki et al., 2012).

Z dalších potenciálních přípravků lze zmínit mexiletin, perorální derivát lidokainu, obecně používaný k léčbě myotonie. V dávkách 450 až 1 200 mg denně vedl k parciálnímu zlepšení u pacientů s cervikální dystonií (Ohara et al., 1998), obecně je však navyšování dávek nad 500 mg denně rizikové a k tomuto kroku lze přistupovat pouze po důkladném uvážení výhod a rizik.

U zvláště rezistentních případů, kde jiné terapeutické přístupy nejsou možné nebo selhávají, navrhli Marsden et al. (Marsden et al., 1984) trojitou terapii („Marsdenův koktejl“) zahrnující depletor dopaminu, blokátor dopaminu a anticholinergikum. Je však nutné počítat s významnými nežádoucími účinky a kombinaci používat pouze s opatrností.

Epizodické dystonie

Paroxysmální dystonie jsou relativně vzácnou a heterogenní skupinou onemocnění projevující se epizodickými dystonickými příznaky s krátkým trváním. Obecně rozlišujeme paroxysmální kinesigenní a nekinesigenní dyskineze.

Paroxysmální kinesigenní dyskineze obvykle dobře reagují na antikonvulziva, s dobrým efektem popisovaným u karbamazepinu a fenytoinu (Bruno et al., 2004), doporučuje se obecně karbamazepin v dávce 7 až 15 mg/kg na den. V terénu demyelinizačních lézí je ke zvážení doplnění acetazolamidu nebo topiramátu. U paroxysmálních dyskinez spojených s HIV infekcí lze zvážit benzodiazepiny (Bhatia, 2011).

U paroxysmálních nekinesigenních dyskinez je obecně nutné identifikovat spouštěče jako např. stres, alkohol či kofein. Obecně reagují hůře na farmakologickou terapii, ke zvážení jsou benzodiazepiny (clonazepam) nebo acetazolamid. Odpověď na antiepileptickou léčbu však má tendenci během let mizet (Bhatia, 2011).



Závěr

Základní principy léčby dystonie jsou v zásadě jednoduché – identifikovat a vyloučit léčitelnou nebo přímo ovlivnitelnou příčinu (zde např. Wilsonova nemoc, metabolické příčiny, polékové dystonie) a zvážit terapii dle závažnosti onemocnění, distribuce a věku. U relevantních pacientů je zásadní provést L-DOPA test (i když je DOPA-responzivní dystonie velice vzácné onemocnění). Obecně však nezapomínejme, že dominantním terapeutickým přístupem u fokálních a segmentálních dystonií je terapie botulotoxinem a perorální léčba je ke zvážení pouze ve specifických případech. Při výběru perorálního přípravku

LITERATURA

1. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1157–1165. <https://doi.org/10.1002/mds.23765>.
2. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63: 2280–2287.
3. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160–160.
4. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nature neuroscience* 2011; 14: 357.
5. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Saletti V, Wali GM, Eiroa H, Neville B, Felice A. Sepiapterin reductase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Annals of neurology* 2012; 71: 520–530.
6. Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardan D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20: 1330–1337.
7. Horiguchi J, Inami Y. Effect of clonazepam on neuroleptic-induced oculogyric crisis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989; 80: 521–523.
8. Hou J-GG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16: 1201–1202.
9. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders* 2013; 28: 1001–1012.
10. Jankovic J, Clarence-Smith K. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hy-

perkinetic movement disorders. Expert review of neurotherapeutics 2011; 11: 1509–1523.

je nutné zvážit i skutečnost, že většina i zde uváděných léčebných postupů vychází z empirických zkušeností nebo studií s významnými limitacemi. Zásadní je i řešení komorbidit (deprese, ortopedické komplikace) a edukace pacienta o možnostech nefarmakologického a farmakologického řešení (přitom zdůraznit, že dostupná léčba značné části dystonických syndromů je symptomatická, ne kauzální či protektivní).

A samozřejmě, pokud běžné terapeutické postupy selhávají, u pacientů s invalidizující dystonií je vhodné přistoupit k intervenční chirurgické terapii, jako je hluboká mozková stimulace.

11. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, Samii A, Bara-Jimenez W, Hallett M. An open trial of clozapine for dystonia. *Movement Disorders* 1999; 14: 652–657. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<652:AID-MDS1015>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<652:AID-MDS1015>3.0.CO;2-G).
12. Leland Albright A, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2001; 43: 652–657.
13. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984; 47: 1166–1173.
14. Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Miki T, Kaji, R. 2012. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front. Neurol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00058>.
15. Ohara S, Hayashi R, Momoi H, Miki J, Yanagisawa N. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1998; 13: 934–940.
16. Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, Berghäuser M, Wedde R, Müller U. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology* 2000; 55: 1735–1738.
17. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, Polke JM, Hanna MG, Davis MB, Wood NW, Bhatia KP, 2009. Autosomal-dominant GTPCH-1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155861>.



Nežádoucí účinky léků na kůži – alergické projevy

Karel Ettler¹, Jiří Ettler²

¹Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

²3. lékařská fakulta UK, Praha

Kožní polékové exantémy po systémové terapii představují jednu z nejčastějších nežádoucích reakcí. Podle mechanismu je dělíme na farmakologické a idiosynkratické, do kterých spadá i alergie, zejména po opakovaném podání. Rozčleňujeme ji na 4 typy, IV. typ je nejčastější. Do něho také řadíme nejtěžší formy (např. syndrom epidermální nekrolýzy).

Pro diagnózu je důležitá časová souvislost s užíváním léku, k potvrzení slouží laboratorní testy, také expoziční testy in vivo.

Prvním krokem je zastavení problémové medikace. Podle typu exantému se provádí lokální dermatologická léčba, v těžších případech přistupuje i systémová terapie (antihistaminika, kortikoidy, ev. imunosupresiva, IVIG, biologika). Důležitý je záznam do pacientovy dokumentace (alergický průkaz), aby se zabránilo opakování reakce.

Klíčová slova: kožní nežádoucí polékové reakce, SJS/TEN, diagnostické testy.

Skin adverse drug events – allergic reactions

Skin exanthema represents one of the most frequent adverse drug reactions. Pharmacologic and idiosyncratic (including allergic reaction especially after repeated exposition) reactions according to mechanisms are mentioned. Four types of allergic reactions are distinguished – the IV. type is the most frequent (including the most severe epidermal necrolysis).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Karel Ettler, CSc., ettler@fnhk.cz

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(1): 23–29

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2020



The first step in patient's management is withdrawing of the drug. Topical dermatological treatment depends on type of exanthema. Systemic therapy (antihistamins, steroids, immunosuppressives, IVIG, biologics) is used in severe cases. The records to the patients documentation (allergy pass) are crucial for prevention of repeated adverse events.

Key words: cutaneous adverse drug reactions, SJS/TEN, diagnostic tests.

Úvod

Nežádoucí účinky léků jsou v posledních letech stále bedlivěji sledovány. Pro tento účel byly vytvořeny četné národní a nadnárodní registry, které jsou zaměřeny na typ léku, způsob podání, ale i na formu nežádoucí reakce a její závažnost.

K velmi častým patří polékové nežádoucí kožní reakce, které jsou definovány jako nežádoucí vedlejší účinek při běžném, netoxickém dávkování. Jejich výskyt závisí na věku (u starších osob většinou častěji – užívají více léků), pohlaví (projevují se hormonální rozdíly), genetické informací (existují rozdíly v enzymatické výbavě) i na vlivu životního prostředí (typ práce, sluneční expozice apod.).

Výskyt a rozdělení

Lékové hypersenzitivní reakce (DHR) postihnou 10–20 % hospitalizovaných, v obecné populaci se výskyt udává kolem 7 %. Polékový exantém tvoří až 8 % problematiky u dospělých kožně nemocných a asi 3–4 % u dětských pacientů v kožních ambulancích. Pro praktické rozpoznání je velmi důležitý průběh a charakter exantému, zejména pak časová souvislost s podáním léku (1).

Základní klasifikace nežádoucích účinků léků na kůži rozeznává 2 skupiny reakcí: farmakologické a idiosynkratické. Farmakologické reakce jsou

předvídatelné, na dávce závislé – jedná se zejména o toxické reakce (asi v 80 %). Idiosynkratické reakce jsou nepředvídatelné, zpravidla nezávislé na dávce (v 10–15 %). Můžeme je dále rozčlenit na neimunologické reakce, kam patří nealergická hypersenzitivita, pseudoalergie a intolerance, a lékovou alergii, kdy hypersenzitivní reakce vznikají na podkladě imunologických mechanismů (2) (tab. 1).

Pro klasifikaci typů alergických reakcí se vžilo dělení podle Coombse a Gella na 4 hlavní typy (tab. 2). Typ I znamená okamžitou přecitlivělost (za účasti IgE) s klinickými projevy kopřivky až angioedému s možností vystupňování do anafylaktické reakce (3). II. typ je cytotoxický se vznikem purpurózních výsevů až hemolýzy. III. typ je imunokomplexový, nejčastěji spojený s vaskulitidou, popř. s hemoragickými až bulózními ložisky, resp. exantémem při sérové chorobě. IV. pozdní buněčný typ (někdy nazývaný jako turbekulínový nebo ekzémový) bývá nejčastější a způsobuje jej většina léků. Klinické kožní projevy zahrnují opravdu široké spektrum makulo-papulózních exantémů, nodózní erytém, lichenoidní a fixní lékový exantém, ale také nejtěžší formy polékových exantémů, jako je SJS/TEN, DRESS a AGEP (bude vysvětleno později).

Podle nejvíce zapojených složek imunitního systému se IV. typ někdy rozděluje do dalších subtypů: IVa se zapojením hlavně monocytů a IFN γ , s klinickým vzhledem makulo-papulózního exantému; IVb s účastí eosinofi-



lů a stimulací IL-4, IL-5, převážně opět makulo-papulózní exantém, DRESS; IVc s aktivací T-lymfocytů, perforinu a granzymu B vedoucí k epidermální nekrolýze - SJS/TEN; a IVd s nárůstem neutrofilů, IL-8 a klinickým výsevem pustulí – AGEP.

Časové a klinické souvislosti

Zatímco reakce I. typu mohou nastupovat poměrně rychle po opakované expozici léku (kopřivka, angioedém vznikají v minutách až hodinách po aplikaci léků – často v závislosti na způsobu podání – parenterálně, per os), zejména IV. typ pozdní reakce mívá zpoždění dny až týdny. Navíc nástup symptomů může být postupný. Objevuje se svědění, erytém, makulo-papulózní eflorescence, pustule, puchýře až nekrolýza epidermis (rozsáhlé cárovité odlučování pokožky), purpurózní projevy, popř. další kožní morfy, jako lichenoidní papulky, nodosity. Některé z nich mívají vážnější prognostický význam (např. puchýře, nekrolýza epidermis).

Pro vznik kožních symptomů je někdy nutná přítomnost dalších kofaktorů – např. virové infekce (pověstné v tomto směru jsou herpetické viry – EBV, HHV). Na druhou stranu řada virových exantémů (zejména u dětí) imituje polékové výsevy. Někdy přispívá farmakologická interakce, např. s acylpyrinem, nesteroidními antiflogistiky, popř. warfarinem (krvácivé projevy až hemorrhagická nekróza).

Přítomnost jiného disseminovaného kožního onemocnění, např. lupénky, může maskovat kožní exantém („zhoršení“ psoriázy). Kožní nemoci se zvýšenou reaktivitou a dráždivostí (např. atopický ekzém) mohou zhoršovat průběh kožní polékové reakce, která je často považována jen za zhoršení probíhající kožní choroby. Dalším kofaktorem (ev. rozhodujícím faktorem) může být oslnění, ev. expozice jen některé části (ultrafialové, viditelné)

slunečního spektra. Fotosenzitivní polékové reakce mohou být fototoxické (častěji), někdy fotoalergické – po některých lécích obojí a obtížně se rozliší.

Zvláštní skupinou jsou některé moderní léky, např. onkologika, u kterých mechanismus nemusí být přesně stanoven, nicméně souvisí s ovlivněním imunitního systému pacienta.

Klinické projevy

Manifestace polékové kožní reakce na kůži může mít velmi různou podobu a často klade velké nároky na zkušenost lékaře. Tak, jako se dříve syfilis II. stadia nazýval „simia morborum“ (opice nemocí), tak lze nyní charakterizovat některé (zejména disseminované) polékové exantémy (4).

Přesto většina polékových exantémů má některé společné znaky: výsev zejména v embolizační lokalitě (postranní části trupu, vnitřní plochy horních a dolních končetin) se symetrickým rozložením, postup od horních částí těla kaudálně (a tím s rozdílem zánětlivé aktivity v různých

Tab. 1. Typy nežádoucích polékových reakcí

Název	Popis
Intolerance	Již při malých dávkách, bez abnormality metabolismu, dostupnosti či vylučování
Idiosynkrazie	Bez vztahu k farmakologickému působení léku, je reprodukovatelná; spojeno s abnormitou metabolismu, dostupnosti či vylučování
Alergie	Imunologicky zprostředkovaná: typ I–IV
Pseudoalergie	Podobná I. typu alergické reakce s různou patofyziologií (přímé uvolnění mediátorů – např. histaminu)



částech těla). Pro současné postižení sliznic (enantém) je potřeba vyšetřovat i dutinu ústní a další oblasti slizničně-kožního rozhraní. Velmi častým subjektivním příznakem je pruritus s možností přechodu až do pálení a bolesti. Laboratorní nálezy nemusí být výrazné, může být eosinofilie v krevním obraze (5).

Mezi indikátory závažné kožní lékové reakce (SCAR = Serious Cutaneous Adverse Reaction) se počítají splývající erytém, bolestivá kůže, centropaciální otok, slizniční eroze, puchýře a Nikolského fenomén, purpura až hemoragické nekrózy, lymfadenopatie, horečka, hypotenze, dyspnoe, hypotenze.

Zvýšené riziko SCAR mají osoby HIV pozitivní, popř. trpící jinými virovými infekcemi (např. EBV v kombinaci s ampicilem). Další rizika představují chemoterapie, polypragmázie a polyvalentní alergie. Genetická dispozice k reakcím spojená s určitým typem v HLA systému se vyskytuje zejména v asijské populaci (např. pro karbamazepin, allopurinol či dapson).

I. typ reakce, charakteristický zejména výsevem kopřivky, může nastat poměrně rychle v prvních 36 hodinách po zahájení medikace. Kopřivkové pupeny mohou být zvýrazněné angioedémem. Mohou být více v místech otlaku (např. v pase). Zpravidla do 24 hodin mizí beze stopy, ale mohou

Tab. 2. Přehled alergických reakcí po lécích

Typ alergie	Imunologické mechanismy	Klinické projevy
I. typ (časný, anafylaktický)	IgE vazba na mastocyty, basofily; degranulace, uvolnění mediátorů (histamin)	Kopřivka, angioedém, anafylaxe
II. typ (cytotoxický)	Vazba IgG, IgM na antigeny povrchu buněk za účasti komplementu	Pemphigus; anémie, leukopenie, trombopenie
III. typ (imunokomplexový)	Cirkulující imunokomplexy se usazují v cévách a tkáních	Vaskulitidy, Henoch-Schönleinova purpura
IV. typ (pozdní, buněčný)	Aktivované T-lymfocyty, produkují cytokiny a cytotoxické faktory	Různé exantémy, až pustulózní a bulózní
Subtypy IV. typu		
IVa	T-lymfocyty, makrofágy: Th1, INF γ , TNF α	Kontaktní ekzém, tuberkulinová reakce, makulopapulózní exantém
IVb	Eosinofily: Th2, IL-4/13, IL-5	Makulopapulózní exantém, s eosinofilií (DRESS)
IVc	T-lymfocyty, apoptóza keratinocytů: cytotoxické T-ly, perforin, granzym B	Nekrolýza, bulózní erupce (SJS/TEN)
IVd	Neutrofilie: GM-CSF, IL-8	AGEP, ALEP



se vysévat v dalších atakách, zejména pokud vyvolávací moment trvá. Rozsáhlé pomfy, ev. edémy, mohou perzistovat i o něco déle. Pokud však vzniká pozánětlivé poškození kůže (pigmentace, purpura, ev. nekróza), je nutné pomýšlet na urtikariální vaskulitidu. Při angioedému bez kopřivky je nutné vylučovat vzácný hereditární (ev. získaný) angioedém s poruchou inhibitoru aktivace C1 složky komplementu, ev. účast bradykininu, či reakci po ACE inhibitech – zpravidla nereagují na klasickou léčbu.

Poléková kopřivka zpravidla vzniká za účasti IgE (po penicilinových antibiotikách, sulfonamidech). Podobný obraz však mohou mít i pseudoalergické reakce po acylpyrinu, NSAID, opioidech či kontrastních látkách, ev. i imunokomplexové reakce.

II. typ reakce mívá podobu trombocytopenické purpury s klinicky významnými petechiemi, hemoragiemi až sufuzemi. Spektrum vyvolávajících léků může být poměrně široké a zahrnuje antiflogistika (acylpyrin, paracetamol, indomethacin), chemoterapeutika (sulfonamidy, rifampicin), antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, deriváty fenothiazinu), diuretika (hydrochlorothiazid, furosemid), H₂-antihistaminika (cimetidin, ranitidin).

III. typ alergické reakce má v pozadí vaskulitidu, zejména imunokomplexovou. Rozsev hemoragických ložisek je častější na distálních partiích (horní a dolní končetiny), protože se přidává ortostatické působení. U téhož pacienta často nalézáme ložiska v různých stadiích – čerstvé vředovatějící nekrózky se staršími krustami a příškvarý. Rumpel-Leedeheho test fragility kapilár bývá silně pozitivní, zatímco vyšetření trombocytů a koagulace normální. K vyvolatelům patří antibiotika (penicilin, sulfonamidy), sedativa a antiepileptika (hydantoiny, barbituráty), antirevmatika (soli zlata, indomethacin, pyrazolony).

Do III. skupiny řadíme i exantémy při sérové chorobě, které jsou symetricky rozseté, ale mohou také vytvořit prknovitý infiltrát v místě aplikace

cizorodé bílkoviny s celkovými příznaky (horečka, zduření uzlin). Reakci vyvolají depotní léky (např. penicilin), inzuliny, ev. biologická léčba.

IV. pozdní typ alergické reakce se většinou projeví jako skarlatiniformní, morbiliformní nebo rubeoliformní exantém. Ten je zpočátku makulózní, postupně částečně papulózně infiltrovaný s tendencí v rozsáhlých plochách splývat až generalizovat. U senzibilizovaných osob (měly styk s lékem, ev. reakci po léku v minulosti) do 2–3 dnů po zahájení, u osob dosud neléčených do 14 dnů (i déle) po nasazení. Opět k vyvolatelům patří antiflogistika (fenacetin, fenybutazon, acylpyrin, indometacin, soli zlata), antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, tetracykliny, izoniazid), antiepileptika

Obr. 1. Makulopapulózní exantém po penicilinovém antibiotiku





Tab. 3. Index SCORTEN k posouzení závažnosti TEN

Klinicko-laboratorní parametr (ano = 1, ne = 0)	
Věk > 40 let	
Malignita	
Odloučení pokožky > 10 %	
S-urea > 10 mmol/l	
Glykemie > 14 mmol/l	
Bikarbonáty < 20 mmol/l	
SCORTEN	Mortalita (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥ 5	90

(hydantoin), chemoterapeutika (sulfonamidy, nitrofurantoin, azoly), psychofarmaka (chlorpromazin, meproamat, benzodiazepiny, fenotiaziny).

K vážnějšímu průběhu mohou směřovat erytemato-vezikulózní exantémy, které většinou vznikají sekundárně na disseminovaných makulózních exantémech. Mívají také tendenci ke splývání až ke vzniku erythrodermie a mohou být považovány i za předstupeň TEN – toxické epidermální nekrolýzy. Vyvolavateli jsou opět antibiotika (penicilin), antimalarika, antiflogistika, chemoterapeutika a soli kovů (Au, As, Li, Bi).

Obr. 2. Tendence ke splývání makulopapulózního exantému





Ke IV. typu polékové reakce bývá také řazen nodózní erytém, který je charakteristický tvorbou podkožních uzlů na distálních extenzorových částech končetin, klinicky stejných jako klasické erythema nodosum. Vyvolavateli mohou být zejména kontraceptiva; také sulfonamidy, salicyláty, halogenizované léky, i soli zlata. Často je nutná kombinace s infekčním agens.

Lichenoidní exantém se manifestuje na extensorových částech končetin, ev. na trupu, ale ne v typických predilekcích lichen ruber. Postupně přechází v hyperpigmentace až atrofie. Protrahovaný průběh trvá týdny až měsíce, často se podobá reakci štěpu proti hostiteli (GvHD). Způsobí to antiflogistika, antibiotika (penicilin, tetracyklin), antimalarika, betablokátory.

Velké diagnostické obtíže může způsobit fixní polékový exantém. Projeví se jako jediné ložisko (zarudlé, s infiltrací, šupením), popř. několik ložisek na různých místech těla, také na genitálu a sliznicích. Příčinou mohou být opět antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika.

Multiformní exantémy představují další formu IV. typu reakce. Velmi připomínají erythema exsudativum multiforme Hebrae vzniklé po expozici léku s typickými kokardovitými ložisky, zprvu urtikariálně zduřelými, posléze s iris-puchýři, někdy i na dlaních i chodidlech. Vyvolavateli jsou zejména antiflogistika, antibiotika a chemoterapeutika, ev. antiepileptika a diuretika.

Polékový Lyellův syndrom toxické epidermální nekrolýzy (TEN), řazený jako IVc typ reakce, je někdy považován za maximální variantu (typus major) erythema exsudativum multiforme Hebrae. Bývá prohlašován za nejzávažnější polékovou kožní reakci. TEN (převážně postižení kůže > 30 %) bývá spojen se SJS (Stevens-Johnson syndrom), který představuje hlavně postižení sliznic, kůže jen v malém rozsahu – do 10 % povrchu. Nástup reakce je zpravidla postupný s celkovými příznaky – horečka, konjunktivitida, rhinitida. Rozvíjí se erytemo-makulózní exantém, ve kterém se formují

puchýře, postupně splývají v plošné plihé buly, které praskají a vytékají. Epidermální krytba se řasí, odlučuje (pozitivní Nikolského fenomén) a vznikají rozsáhlé erodované plochy, které jsou srovnatelné s popáleninami. Také na sliznicích vznikají eroze: zejména pak oční poškození (jizvení rohovky, eroze a adheze spojivky) může vést ke slepotě. Dalšími komplikacemi bývá postižení vnitřních orgánů – nefritida, uretritida, enteritida, bronchopneumonie. Dle závažnosti končí letálně 10–40 % případů. Bylo vypracováno skóre bodující TEN podle následujících parametrů (SCORTEN – Tab. 3): a) věk > 40 let, b) malignita, c) epidermolýza > 10 % povrchu těla, d) urea > 10 mmol/l, e) glykemie > 14 mmol/l, f) bikarbonáty < 20 mmol/l. SCORTEN \geq 5 představuje riziko mortality více jak 90 %. Vyvolavateli mohou být analgetika, antirevmatika, antibiotika, diuretika, β -blokátory, chemoterapeutika a další. Nemocní zpravidla vyžadují péči na jednotkách intenzivní péče se zajištěním vitálních funkcí, popáleninovou péčí s lokálním ošetřováním i celkovým zajištěním proti infekci, léčbou IVIG, popř. kortikoidy a prevencí pozdních následků (např. péče o oči).

Představitelem typu IVb s účastí eosinofilů je hypersenzitivní syndrom (synonyma jsou DRESS = Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, nebo DIHS = Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome) (6). Začíná s určitou latencí (více jak 3 týdny) po nasazení provokujícího léku (antiepileptika, sulfonamidy, allopurinol) jako difúzní makulopapulózní exantém postupující od obličeje kaudálně (až do erythrodermie), který může obsahovat i pustule. Bývá horečka, otok obličeje a zduření lymfatických uzlin, v krevním obraze (vysoká) eozinofilie. Postižení orgánů (v pořadí zastoupení: hepatitis, nefritis, pneumonitis, artritida) se podílí na letálním vyústění u 5–10 % postižených. V řadě případů se prokáže spoluúčast herpetických virů (HHV 6,7, CMV, EBV). I přes celkovou léčbu kortikoidy bývá pomalý ústup trvající týdny až měsíce.



Aktivací neutrofilů je typický IVd typ reakce, kam řadíme AGEP (akutní generalizovaná exantematická pustulóza). Rozvíjí se poměrně rychle (do 48 hod.) po zahájení léčby (antibiotika – β -laktamy, makrolidy, cefalosporiny, diltiazem, hydroxychlorochin atd.) akutním výsevem sterilních nefolikulárních pustul v axilách a tříslích s rozsevem na těle a končetinách provázeným horečkou a neutrofilii. Přestože má tendenci spontánně ustupovat (do 2 týdnů), mortalita činí 1–5 %. V praxi bývá často zaměňován za akutní ataku generalizované pustulózní psoriázy. Variantou může být také ALEP (akutní lokalizovaná exantematická pustulóza).

Přehled je uveden v Tab. 4.

Další typy kožních polékových reakcí

Zvláštní skupinu kožních polékových reakcí představují léky vyvolané autoimunitní dermatózy (puchýřnaté, pojivové, vaskulární aj.).

Polékový pemfigus (vulgaris, foliaceus) představuje až 10 % případů tohoto onemocnění. Jako provokující moment jsou popsány léky s thiolovou skupinou (ACE inhibitory, penicilamin), ev. další (penicilin, cefalosporiny, piroxicam atd.). Léky indukují některé případy pemfigoidu (hlavně u starších osob s polypragmazií), epidermolysis bullosa acquisita, lineární IgA dermatózy.

Ze systémových chorob pojiva mimo sklerodermie a dermatomyositidy to může být polékový systémový lupus erythematosus (LE), kde jsou kožní projevy vzácné, nebo subakutní LE, kde je postižení kůže časté. Oba LE nastupují až po týdnech či letech léčby.

Zajímavou situaci představuje tzv. paradoxní psoriáza, která vzniká při biologické léčbě blokátory TNF α . Popisuje se zejména u takto léčených

Tab. 4. Přehled klinických projevů a prognózy u nejzávažnějších polékových exantémů

Nemoc	Kůže	Sliznice	Rozsah	Úmrtí
SJS	Obličej trup Makuly puchýře	+++	< 10 %	1–6 %
TEN	Trup Makuly puchýře	++	> 30 %	10–40 %
DRESS	Obličej – otok, trup Makuly, papule	+	> 50 %	5–10 %
AGEP	Trup, končetiny Pustule	-	> 50 %	1–5 %

pacientů s revmatoidní artritidou než u psoriatiků, kde se často přičte na vrub zhoršení základního onemocnění.

Moderní (onkologická) systémová léčba mívá nežádoucí účinky na kůži, které lze vysvětlit převážně imunologickým působením. Asi nejčastější kožní vedlejší účinky způsobuje blokace epidermálních růstových faktorů (EGF), ev. receptorů pro EGF (EGFR). EGFR se vyskytuje na epiteliálních a stromálních buňkách a jeho aktivační mutace způsobuje spuštění řady signálních drah (Ras, Raf, MEK, ERK). Následná nekontrolovatelná proliferace nádorových buněk je příčinou karcinomu plic, prsu, tlustého střeva a dalších. Proto blokátory EGF a EGFR (ať již jako jako monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, nebo malé molekuly – erlotinib, trametinib) jsou často podávány v onkologii. Až 90 % léčených pak trpí



Tab. 5. Přehled dostupných standardizovaných substancí systémových léků k epikutánním testům – Chemotechnique Diagnostics (Švédsko)

Substance	Koncentrace	Značení katalogové
1. Odstraněno v r. 2018		
2. Amoxicillin trihydrate	10,0 %	A-030
3. Dicloxacillin sodium salt hydrate	10,0 %	D-058
4. Cefotaxim sodium salt	10,0 %	C-040
5. Doxycycline monohydrate	10,0 %	D-059
6. Minocycline hydrochloride	10,0 %	M-029
7. Erythromycin base	10,0 %	E-024
8. Spiramycin base	10,0 %	S-012
9. Clarithromycin	10,0 %	C-041
10. Pristinamycin	10,0 %	P-032
11. Cotrimoxazole	10,0 %	C-042
12. Norfloxacin	10,0 %	N-007
13. Ciprofloxacin hydrochloride	10,0 %	C-043
14. Carbamazepine	1,0 %	C-044
15. Hydantoin	10,0 %	H-027
16. Diltiazem hydrochloride	10,0 %	D-060
17. Captopril	5,0 %	C-045
18. Acetylsalicylic acid	10,0 %	A-031
19. Diclofenac sodium salt	1,0 %	D-061A
20. Ketoprofen	1,0 %	K-002B
21. Piroxicam	1,0 %	P-033



22. Acetaminophen	10,0 %	A-032
23. Acyclovir	10,0 %	A-033
24. Hydroxyzine hydrochloride	1,0 %	H-028
25. Hydrochlorothiazide	10,0 %	H-029
26. Clindamycin phosphate	10,0 %	C-046
27. Cefradine	10,0 %	C-047
28. Cefalexin	10,0 %	C-048
29. Ibuprofen	10,0 %	I-010A
30. Lamotrigine	10,0 %	L-009
31. Cefuroxime sodium	10,0 %	C-053
32. Cefixime trihydrate	10,0 %	C-054
33. Odstraněno v r. 2018		
34. Cefpodoxime proxetil	10,0 %	C-055
35. Potassium clavulanate	10,0 %	P-040

akneiformním exantémem (bez komed), dále rosaceiformní dermatidou (velmi často s účastí *Demodexa*), ekzematózními ložisky a xerózou kůže, také paronychiemi a fissurami, poruchami ochlupení a alopeciemi atd.

Fotosenzitivní reakce systémové léčby mohou probíhat mechanismem fototoxickým nebo fotoalergickým, v řadě případů se těžko odliší. Přistupují i projevy pelagroidní, dále podobné erytematodu nebo pseudoporfyrii. Někdy může být efekt fotosenzibilizace subklinický. Akční spektrum obvykle leží v UVA části spektra (případně v UVB nebo viditelné oblasti). Fotoaktivace látek v buněčných strukturách vede k uvolnění cytokinů a metabolitů kyseliny arachidonové, což vyvolá zánětlivou

reakci v kůži. Vystupňovaná solární expozice se může projevit až jako výsev puchýřků, popř. velké, splývající buly. Velmi důležitá je lokalizace těchto změn – je omezena pouze na slunci exponovaná místa! Incidence polékové fotosenzitivity není přesně známa. Nejčastějšími lékovými fotosenzibilizátory jsou fluorchinolony, thiazidy, tetracykliny, nesteroidní antirevmatika. Některé léky (např. voriconazol, vemurafenib) způsobují těžkou fotosenzitivitu dokonce s významným rizikem vzniku kožní rakoviny. Pro klinickou praxi je nezbytná znalost fotosenzibilizujících účinků léků a také podrobná informace pacientům spolu s bezpečnostními pokyny k jejich ochraně.



Opatření a léčba polékových exantémů

Hlavním cílem je pochopitelně zlepšení (až vyléčení) kožního postižení. V první řadě znamená vysazení (ev. záměnu) podezřelých léků. Dalším krokem je odhad následujícího vývoje: a) pouze exantém s kontrolovaným vývojem, který se zvládne v rámci dermatologické péče; b) exantém s progresivním průběhem (SJS/TEN) vyžaduje neprodlenou hospitalizaci na JIP nebo popáleninové jednotce; c) těžký exantém s přidružením systémových příznaků (anafylaxe, orgánové postižení) potřebuje navíc intenzivní mezioborovou spolupráci (1).

Léčebná opatření se obecně odvíjejí od typu a tíže postižení. Lokálně lze působit chladivě a protisvědlivě tekutým pudrem, chladivými mléky, speciálně symptomaticky podle kožních morf – puchýře, pustule, hemorrhagie – antiseptika, vysoušecí léčba nebo naopak vlhké krytí ran, šetrné bandáže apod. Celkově uleví svědění antihistaminika (i ve zvýšené dávce), kortikoidy, speciálně lze použít i.v. podání imunoglobulinů (IVIg), imunosupresiv (cyklosporin A), popř. biologika (zejména TNF α blokátory).

Po zvládnutí akutního stavu je potřeba zabránit budoucí expozici léku. K tomu slouží diagnostika, která se zpravidla provádí s časovým odstupem od reakce. Přesná lékařská dokumentace je základem. Nemocný by měl být vybaven „průkazem alergie“, kde by měly být uvedeny nejen názvy problematických léků, ale také generické názvy obsažených látek i pro možnost zkřížené alergie. K tomu směřuje i projekt elektronického sdílení (v rámci eRp) pacientovy medikace. K větší bezpečnosti přispívají i hlášení nežádoucích polékových reakcí na SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv), u moderních léků (biologik) jsou zavedeny národní i nadnárodní registry, které umožňují i konzultace.

Diagnostika polékových exantémů

V akutní fázi je rozhodující anamnéza a posouzení klinického obrazu. Zejména je nutná relevantní časová souvislost mezi podáním léku a vznikem exantému. Vhodné je vzít v úvahu také předchozí expozici léku, popř. reakce po jiných (nejen příbuzných) lécích, v širším měřítku posoudit i další alergické příhody i předchozí kožní onemocnění, zhodnotit ev. působení kofaktorů. Hodnocení kožních nálezů vyžaduje určitou (bohatší) klinickou zkušenost v oboru se znalostí projevů i průběhu jiných exantematických, popř. infekčních onemocnění kůže.

Pro úvodní diagnostiku, zda se vůbec jedná o polékovou kožní reakci, může být užitečné ještě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem (často bývá eozinofilie). Také stanovení hladiny tryptázy, která je známkou aktivace mastocytů a bazofilů, je markerem anafylaktické reakce, zatímco určení hladiny uvolněného histaminu se v praxi většinou nedaří, protože má velmi krátký biologický poločas. Některá další vyšetření (např. stanovení destičky aktivujícího faktoru nebo karboxylpeptidázy A3) mají zatím spíše experimentální charakter.

Histologické vyšetření kožního vzorku může být přínosné při některých kožních reakcích s typickými infiltráty (např. AGEP s neutrofily, DRESS s produkcí IL-5 a chemotaxí eozinofilů).

V dalším kroku pak je možné provádět laboratorní (in vitro), resp. expoziční (in vivo) diagnostiku již s konkrétními podezřelými léky.

Laboratorní testy (in vitro) jsou bezpečné, ale mají řadu nevýhod (7). Nebývají dostatečně senzitivní, jsou většinou specifické (tzn., že pro každý lék musí být zvláštní testovací souprava). Zpravidla testují pouze jeden z možných mechanismů polékové reakce, což nevyklučuje jiný typ reakce (8). Jsou citlivé na čas provedení, tzn. dobu od proběhlé alergické reak-



ce. Významnou roli hraje také koncentrace léku při testech. Někdy není problémem lék samotný, ale jeho metabolit (který by se musel v in vitro prostředí zavést jako další test). Laboratorní testy mohou být náročné na provedení a také bez úhrady ze zdravotního pojištění.

Od gelové precipitace (precipitace na agaru) se většinou upustilo, přestože to byl velmi levný orientační test na přítomnost precipitujících protilátek.

Test aktivace lymfocytů (LTT) – provedení trvá pět dní. Je užitečný při diagnostice generalizovaných exantémů, přičemž je důležitý termín odběru krve: do 1 týdne u makulopapulózniích exantémů a SJS/TEN, do 5-8 týdnů u DRESS. Test je vhodný pro β -laktamy a antiepileptika.

Test aktivace basofilů (BAT) je vysoce specifický, odběr je možný často až do 1 roku po reakci. BAT je vhodný k vyšetření β -laktamů, nehodí se pro chinolony.

Specifické IgE (norma do 0,35 kUA/l) je vhodné vyšetřit u reakcí po neuromuskulárních blokátorech (není citlivé u β -laktamů, u chinolonů málo).

ELISA testy k detekci cytokinů pomohou zejména u cefalosporinů, odběr se provádí do 48–72 hod.

Expoziční (in vivo) testy jsou nejspolehlivější, mají však některá omezení. Chybí standardizace, nedoporučují se po těžkých reakcích, resp. po anafylaxi.

Asi nejbezpečnější z nich jsou epikutánní testy (9). Místem nalepení epikutánních testů jsou obvykle záda. U fixní polékové erupce (lokalizovaný atypický polékový exantém po celkovém podání léku) je navíc vhodné testovat i na místě předchozího projevu (pokud je to proveditelné) (10). Doba nalepení epikutánního testu je obvykle 48 hod., při předchozí fixní erupci se doporučuje zkrátit na 24 hodin. Když se provádí otevřený test,

je doba nalepení epikutánního testu velmi krátká (20 min., i méně). Běžné odečtení je po sejmutí náplasti až po zklidnění okrsku i za 1–2 hod. (2. den), pak 3. a 4. den, (event. 5. a 7. den). Hodnotí se stupeň kožní reakce (erytém, indurace, puchýř, nekróza). K testování lze použít standardizované čisté látky, je však velmi omezený výběr komerčně dostupných substancí k epikutánním testům (např. některá antibiotika, antiepileptika, NSAIDs). Jsou vhodné i pro testování zkřížené alergie. U standardizovaných substancí lze dobře nastavit testovací koncentraci (zpravidla mezi 1 až 20 %). Při testování se doporučuje začínat s nízkou koncentrací. Rozpouštědlem je vazelína, spíše výjimečně voda, etanol, aceton či dimethylsulfoxid (DMSO). Standardizované alergeny jsou dodávány některými výrobci, jako je Chemotechnique Diagnostics (Švédsko), allergEAZE (SRN) (tab. 5).

Druhým způsobem (nestandardizovaným) je použití léku v konkrétní lékové formě: tablety, kapsle, roztok k p. o, i.v., i.m. aplikaci. Pro praktické použití se nejlépe hodí prášková substance, která se zamíchá do vazelíny v koncentraci 10 % (lze až 30 %), při pozitivitě se doporučují roztestovat nižší koncentrace (11). Hotové léky však obsahují plnidla a přídavné látky, které se doporučují dotestovat (většinou s negativním výsledkem). Někdy je velmi těžké dohledat obsah těchto látek v jednotlivých lékových formách. Existují i další modifikace epitestů: skarifikační, striping, popř. ozářené (UVA) epikutánní testy k průkazu fotoalergické reaktivity.

V alergologii jsou však více používány prick-testy (SPT) nebo intradermální (i. d.) testy. Zde se hodnotí za 20 minut po aplikaci velikost pupene.

Pokud jsou předchozí testy negativní a pokud potřebujeme opravdu zjistit/vyloučit lékovou alergii (např. při nenahraditelnosti a vitální indikaci léku), je možný expoziční provokační test. Doporučuje se použít vysoké ředění léku (např. 1 : 10000). Test by se měl provádět ve zdravotnickém



zařízení s možností okamžité resuscitace při anafylaktické reakci. Při negativní odpovědi lze opakovat expozici s nižším ředěním léku.

Při prokázané alergii na nenahraditelný lék je možné také pomýšlet na indukci lékové tolerance (dříve nazývané desenzibilizace). Není příliš rozšířená, je nutné postupovat obezřetně s opravdovým zvážením přínosu a všech rizik (12).

Závěr

Moderní medicína má k dispozici obrovské množství léků. S tím narostla i pravděpodobnost nežádoucích polékových reakcí, včetně alergických. Situaci často komplikuje i polypragmazie, někdy díky atomizaci medicíny a ordinacemi specialistů, kteří nezohlední jinou medikaci.

Určitě je možné zabránit řadě polékových reakcí lepším vzděláním a spoluprací s klinickými farmakology. Opakované expozici problematického léku mohou zabránit i sami pacienti při výbavě „průkazu alergie“, ve kterém bude také generický název léku.

Seznam zkratk

- ACE – Angiotensin konvertující enzym
- AGEP – Akutní generalizovaná exantematická pustulóza
- ALEP – Akutní lokalizovaná exantematická pustulóza
- BAT – Basofily aktivující test
- CMV – Cytomegalovirus
- DHR – Drug hypersensitivity reaction
- DIHS – Drug-induced hypersensitivity syndrome
- DMSO – Dimethylsulfoxid
- DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- EBV – Epstein-Barrové virus
- EGF – Epidermal growing factor
- EGFR – Epidermal growing factor receptor
- ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay
- ERK – Nitrobuněčná signální dráha
- eRp – Elektronický recept
- GM-CSF – Granulocyty, monocyty – kolonie stimulující faktor
- GvHD – Graft-versus-host disease (reakce štěpu proti hostiteli)
- HHV – Human herpes virus
- HIV – Human immunodeficiency virus
- HLA – Hlavní histokompatibilní antigen
- i.d. – Intradermálně
- MIG – Intravenosně aplikovaný imunoglobulin
- JIP – Jednotka intenzivní péče
- LE – Lupus erythematosus
- LTT – Lymfocytární transformační test
- MEK – Nitrobuněčná signální dráha
- NSAID – Nonsteroidal antiinflammatory drugs (nesteroidní antiflogistika)
- p. o. – Perorálně
- Raf – Nitrobuněčná signální dráha
- Ras – Nitrobuněčná signální dráha
- SCAR – Serious cutaneous adverse reaction
- SCORTEN – Score for toxic epidermal necrolysis
- SJS/TEN – Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
- SPT – Skin prick test
- SRN – Spolková republika Německo



- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- TNF α – Tumor nekrotizující faktor α

LITERATURA

1. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ*, 2018; 190(17): E532–E538.
2. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 166–179.
3. Montanez MI, Mayorga G, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol* 2017; 9: 614.
4. Nemšovská J. Liekové hypersenzitivne reakcie: klasifikácia a patogenéza (1.časť). *Čes-slov Derm* 2019; 94(3): 99–106.
5. Ardern-Jones M, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71(5): 672–683.
6. Kováčová S. DIHS – liekmi indukovaný hypersenzitívny syndróm. *Dermatol Prax* 2014; 8(2): 40–64.
7. Nemšovská J. Liekové hypersenzitivne reakcie: diagnostika a liečba (2.časť). *Čes-slov Derm* 2019; 94 (5): 192–202.
8. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P. et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016; 71: 1103–1134.
9. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, Bernardini R, Cardinale F, Mori F, Caffarelli C. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed* 2019; 90(Suppl. 3): 36–43.
10. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Astma Rep* 2014; 442(14): 1–8.
11. Friedmann P. S., Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 291–296.
12. Scherer K., Brockow K., Aberer W. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013; 68(7): 844–852.



Praktické lékárenství

Ročník 16, 2020, číslo 4e, vychází 4x ročně

Předseda redakční rady:

PharmDr. Pavel Grodza

Redakční rada:

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

Poradní sbor:

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

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



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

IČ: 25553933

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

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

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

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

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

Předplatné:

Cena předplatného za 4 čísla
na rok 2021 je 560 Kč. Časopis můžete objednat:
na www.solen.cz, e-mailem: 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 nenes odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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



Praktické lékárenství | pages: 1 / 10

Aktuální strana

Místo pro zobrazení:

- obsahu
- náhledů stránek
- záložek
- výsledků vyhledávání

Vyhledávání v dokumentu

Odkaz na časopis

Navigační prvky pro posun stránek

- Náhledy stránek
- Záložky
- Nástroj ke sdílení časopisu na sociálních sítích
- Nástroj k výběru textu
- Tisk
- Nástroje k uložení časopisu do vašeho počítače
- Nástroj k ovládání zvuku
- Nástroje k zvětšení strany



www.praktickelekarenstvi.cz