

Klinická farmakologie a farmacie

2022

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 36 | 2022

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII

Co je nového v terapii migrény?

Význam terapeutického monitorování léčiv při optimalizaci dávkování acykloviru

Polékové třesy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Bezpečnost podávání léčiv sestrou pacientům v lůžkových
zdravotnických zařízeních: přehled literatury

Aktuální poznatky ve výzkumu silymarinu a jeho komponent

Opětovné nasazení klozapinu

VARIA

Rozvoj klíčových kompetencí v oblasti klinického výzkumu:
CONSCIOUS curriculum projects

Obsah

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE V NEUROLOGII

- 123** Tomáš Nežádal
Co je nového v terapii migrény?
- 129** Ivana Kacířová, Romana Uřinová, Jiří Sagan
Význam terapeutického monitorování léčiv při optimalizaci dávkování acykloviru
- 136** Pavel Filip, Marek Baláž
Polékové třesy

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 140** Ondřej Tesař, Lucie Malečová, Martin Doseděl, Kateřina Malá-Ládová, Josef Malý
Bezpečnost podávání léčiv sestrou pacientům v lůžkových zdravotnických zařízeních: přehled literatury
- 146** Jan Soukop, Rostislav Večeřa
Aktuální poznatky ve výzkumu silymarinu a jeho komponent
- 150** Michaela Mayerová, Libor Ustohal
Opětovné nasazení klozapinu

VARIA

- 156** Jitka Rychlíčková, Zora Čechová, Kateřina Nebeská, Lenka Součková
Rozvoj klíčových kompetencí v oblasti klinického výzkumu: CONSCIOUS curriculum projects

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 36, 2022, číslo 4, vychází 4x ročně

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejssek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava.

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc., Olomouc, PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, MUDr. Josef Šedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, www.solen.cz, IČ 25553933

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
dokoupilova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (on-line)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovac

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

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

Co je nového v terapii migrény?

Tomáš Nežádal

Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Institut neuropsychiatrické péče, Praha

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Migréna je jedním z nejčastějších a nejvíce omezujících neurologických onemocnění. Léčba migrény je zaměřena jednak na snížení intenzity a délky trvání samotného záchvatu bolesti hlavy a dalších obtěžujících příznaků, jednak na redukci počtu dní s migrénou. Ač nadále platí některé stávající principy, byl v současné době zaznamenán významný posun v akutní i profylaktické terapii. Základním mechanismem inovativní léčby je ovlivnění calcitonine gene-related peptide (CGRP) či jeho receptoru monoklonálními protilátkami nebo malými molekulami, gepanty.

Klíčová slova: migréna, léčby, CGRP, monoklonální protilátky, gepanty.

What's new in migraine therapy?

Migraine is one of the most common and most disabling neurological diseases. Migraine treatment is aimed at reducing the intensity and duration of the headache attack itself and other bothersome symptoms, as well as at reducing the number of migraine days. Although some existing principles continue to apply, a significant shift in both acute and prophylactic therapy has been noted. The basic mechanism of the innovative treatment is the influence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor with monoclonal antibodies or small molecules, gepants.

Key words: migraine, treatment, CGRP, monoclonal antibodies, gepants.

Migréna

Migréna je třetí nejčastější chorobou vůbec a podle Global Burden of Disease z roku 2019 zároveň druhou nejvíce invalidizující diagnózou celosvětově. U mladých žen je pak příčinou nejvyššího počtu dní života s postižením (years lived with disability – YLD)(1). Ve velkém souboru respondentů (n = 162 576) byla stanovena prevalence migrény 17,1 % u žen a na 5,6 % u mužů, nejčastěji v produktivním věku 30–39 let (2).

V poslední klasifikaci ICHD-3 (3) dělíme migrénu **podle frekvence** záchvatů na **epizodickou** (EM) s frekvencí od 1 do 14 dnů s bolestí hlavy za měsíc – monthly migraine days (MMD), z té lze ještě vydělit její vysoce frekventní variantu s 8–14 MMD, a **chronickou** (CM, ≥ 15 dní s bolestí hlavy,

z toho nejméně 8 MMD). **Podle typu** rozeznáváme migrénu bez aury a s aurou, která je méně častá (30 %), stejně jako specifické formy: s kmenovými příznaky – hemiplegickou nebo retinální. **Podle komplikací:** při trvání delším než 72 hodin hovoříme o migrenózním statusu nebo o kontinuální auře (aura continua), vzácně může vzniknout i ischemická cévní mozková příhoda v povodí arteria cerebri posterior. Mezi časté **komorbidity migrény** patří jiná chronická bolest, úzkost, deprese a obezita, které tak tvoří další riziko chronifikace onemocnění. Rizikem, zejména u chronické migrény, je až u 70 % pacientů vznik přidružené **bolesti hlavy vyvolané nadužíváním léčiv** (medication-overuse headache; MOH), jejíž terapie bývá obtížná.

Akutní léčba migrény

Nesteroidní antirevmatika a neopioidní analgetika

Nadále platí, že nesteroidní antirevmatika (NSA) a neopioidní analgetika jsou standardní jednoduchou a snadno dostupnou léčbou u málo častých migrén (≤ 4 MMD), které tvoří většinu případů. V roce 2014 byly prezentovány výsledky retrospektivní italské studie u 741 osob s migrénou. Nejčastěji předepisovanými NSA byly nimesulid, ketoprofen a ibuprofen, u kterých byl zjištěn signifikantně vyšší počet pacientů s kompletní úlevou od bolesti (72 %, 67 % a 59 %) ve srovnání s těmi, kteří měli úlevu jen částečnou nebo žádnou (4). S výhodou se pak užívají rozpustné formy NSA (kyselina acetylsalicylová, nimesulid), rychle

se vstřebává dextetoprofen a při zvracení volíme čípky (indometacin). Při menstruační migréně lze užít krátkodobou profylaxi NSA, např. naproxen (na Slovensku je užíván i jako profylaxe migrény) a nimesulid. NSA podáváme i v případě kontraindikace nebo intolerance triptanů. V těhotenství je lékem první volby léčby bolesti hlavy paracetamol. Kombinované preparáty, zejména s kofeinem, často přispívají ke vzniku MOH. Opiáty u migrény nemají efekt.

Triptany

Jako specifická léčba záchvatů migrény jsou za posledních 20 let pevně ukotveny triptany, agonisté serotoninových receptorů 5-HT_{1B/1D}, které hrají podstatnou roli v rozvoji záchvatu migrény. Ve studiích prokázaly jednoznačný efekt oproti placebo i v úlevě od bolesti do dvou hodin od podání oproti NSA. Klasickým referenčním zástupcem je **sumatriptan**, který je dostupný ve všech potřebných lékových formách (tedy i intranazální a intramuskulární) a některá jeho generika jsou plně hrazena pojišťovnou. V ČR je k dispozici i eletriptan, zolmitriptan a s delším poločasem naratriptan. Nedostupné jsou již rizatriptan a frovatriptan, almotriptan u nás nikdy nebyl registrován. Triptany s delším poločasem lze využít i jako krátkodobou profylaxi menstruační migrény. Užívání triptanů v těhotenství není podle registrů spojeno s vyšším rizikem vývojových vad nebo nežádoucích účinků u kojenců. Doporučen je sumatriptan pro nejbohatší zkušenosti (5). MOH z nadužívání triptanů se však stává častou komplikací a při vedení terapie migrény ho musíme mít na paměti.

Ditany

Prvním zástupcem nové skupiny farmak – **ditanů** – je **lasmiditan**, selektivní agonista serotoninového receptoru 5-HT_{1F}. Výhodou selektivního ovlivnění 1F podjednotky receptoru je absence vazokonstrikčních nežádoucích účinků. Je lipofilní, prochází hematoencefalicou bariérou (HEB) a působí tedy i centrálně. Ve studiích byl prokázán signifikantní efekt v ústupu bolestí hlavy do dvou hodin po podání i u doprovodných příznaků, jako je nauzea a světloplachost. Nežádoucí účinky (NÚ): vertigo a únava nevedly k ukončení terapie. Pro možné sedativní NÚ je doporučeno

Tab. 1. Skupiny perorální profylaktické léčby v ČR (podle SPC)

Skupina 1	Topiramát
Skupina 2	Valproát*
Skupina 3	Betablokátory (metoprolol, propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	Antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	Blokátory kalciových kanálů (flunarizin* a cinarizin)

*kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku, [§]léky neregistrované k léčbě migrény, ale s prokázanou účinností, [§] dříve registrovaný v ČR pro terapii migrény

po podání 8 hodin neřídít motorové vozidlo. Lasmiditan 50 a 100 mg je nyní registrován k akutní léčbě migrény, v případech intolerance triptanů (6). Vstup na český trh je zvažován.

Gepanty

Tito noví antagonisté CGRP (calcitonin gene-related peptide) receptoru jsou na rozdíl od níže uvedených CGRP protilátek malé molekuly, které však také neprocházejí přes hamatoencefalicou bariéru a působí periferně. Z relativně velké skupiny derivátů je k dispozici ubrogepant (USA) a rimegepant (USA, Evropa).

Rimegepant 75 mg je u nás registrován pro akutní podání a je možné jej užívat i jako profylaktickou léčbu (uvedeno níže). Ve studii bylo po perorálním podání rozpustné tablety dosaženo odeznění bolesti do 2 hodin u větší části pacientů než u placebo (21 % vs. 11 %, $p < 0,0001$) a úlevu od nejvíce obtěžujících příznaků (MBS – most bothersome symptoms) (35 % vs. 27 %, $p = 0,0009$). Nejčastějším NÚ byla nauzea (rimegepant $n = 11$ (2%); placebo $n = 3$ (< 1%) a uroinfekce (rimegepant $n = 10$ (1%); placebo $n = 4$ (1%)) (7).

Profylaktická léčba migrény

Perorální profylaxe

K profylaktické terapii migrény přistupujeme při frekvenci záchvatů ≥ 4 /měsíc, při jejich výrazné interferenci s denními aktivitami, při neefektivitě, závažných nežádoucích účincích nebo kontraindikaci akutní terapie. Profylaxe je preferována i u vzácnějších podforem migrény: hemiplegické, kmenové, s prodlouženou aurou nebo při anamnéze spojitých cévních příhod. Nasazení preventivní léčby je metodou volby i u MOH.

Vždy musíme zvážit přínos a potenciální rizika každodenního užívání léčby. Současná evidence-based perorální profylaktická medikace v ČR byla stanovena

na základě světových doporučení a regionálně dostupných preparátů a je uvedena v **tabulce 1** (8). Antiepileptika (ASM – anti-seizure medication) jsou pro svůj dobrý efekt rozděleny do dvou skupin.

Stávající perorální profylaktická léčba má svá úskalí. Počet respondérů, tedy pacientů s 50% redukcí MMD, pro všechna perorální profylaktika se pohybuje ve velkém vzorku pacientů ($n = 8688$) kolem 45 % (9). Ovšem pravděpodobnost, že pacient setrvá na terapii, je vlivem malého efektu, dlouhé doby jeho nástupu, nežádoucích účinků nebo non-koncordance nízká. Po 6 měsících tak v uvedené studii užívá profylaxi 26–29% a po 12 měsících jen 17–20% pacientů (9).

Nová možnost perorální profylaxe – gepanty

Rimegepant 75mg užívaný akutně je možné podávat s efektem i jako profylaxi migrény v netypickém dávkování 1 tableta obden. V současné době však není v této indikaci hrazen ze zdravotního pojištění. Ve velké placebem kontrolované studii u 695 pacientů byl rimegepant 75 mg ($n = 348$) v 9.–12. týdnu hodnocení účinnější než placebo ($n = 347$) s dosažením redukce MMD o 4,3 oproti 3,5 dne. Studii pro NÚ ukončilo 7 pacientů (2%), kteří užívali rimegepant, a 4 (1%) pacienti na placebo (10).

Pozornost je nyní věnována studiím zejména **atogepantu 60 mg** v podání 1 tablety denně u EM i CM s předběžnými výsledky (11).

Onabotulotoxin A

Další profylaktickou možností terapie CM je aplikace **onabotulotoxinu A**. Zásadními studiemi účinnosti jsou zde PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy) 1 a PREEMPT 2 (12). Obě studie byly vedeny po dobu 24 týdnů s aplikací injekcí do 31 míst v oblasti čela, spánků, týlní oblasti a krku podle pevně stanoveného protokolu

po 12 týdnech s následnou otevřenou fází. Efekt byl výraznější u pacientů po selhání 3 a více terapií. V obou studiích tvořili pacienti s MOH až dvě třetiny z celkového počtu, u kterých by tato léčba mohla být užitečná. Oproti tomu u pacientů s EM a tenzní bolestí hlavy nebyla terapie účinnější než placebo. Mezi nežádoucími účinky byly zaznamenány ptóza, svalová slabost, bolesti a blok krční páteře, parestezie a lokální kožní změny. Výsledky multicentrické otevřené studie COMPEL (13) u 715 pacientů s celkem devíti aplikacemi onabotulotoxinu po 12 týdnech (dohromady 108 týdnů) prokázaly **30% a vyšší redukcí dnů s bolestí hlavy u 75 % pacientů**. Terapie podle protokolu PREEMT je k dispozici v centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, v ČR však není onabotulotoxin A v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami, a tak jedna aplikace (nejméně 150 j – 1,5 balení) vyjde řádově na několik tisíc Kč. K posouzení efektu léčby jsou třeba nejméně 3 aplikace po 3 měsících.

CGRP monoklonální protilátky

V posledních třech dekadách se centra zájmu ve studiích patofyziologie migrény dostává CGRP, neuropeptid složený z 37 aminokyselin, u kterého byl zjištěn přímý vztah k aktuálnímu záchvatu migrény. Bylo prokázáno zvýšení hladin CGRP při záchvatu migrény v séru z vena jugularis. Vyšší hladina u nemocných s migrénou byla zjištěna již v interiktálním období a toto zvýšení bylo shodné u pacientů s epizodickou i chronickou migrénou. Iktální koncentrace byla vyšší než interiktální u neléčené ataky, zatímco při akutní léčbě triptany, ale i nesteroidními analgetiky, byla hladina nižší i než u kontrolní skupiny. Ze screeningového hlediska je perspektivní nový průkaz CGRP v slzách, kde je

přítomna přibližně 140krát vyšší koncentrace než v plazmě (14).

V oblasti trigeminálního ganglia je CGRP exprimován v C-vláknkách a jeho receptor v Aδ-vláknkách, která se účastní různých aspektů percepce bolesti. Ganglion trigeminale je centrálním bodem trigeminovaskulárního reflexu, který je aktivován jako ochrana proti vazokonstrikci, a tato aktivace u pacientů s migrénou vede k percepci bolesti. Protrahovaná aktivace trigeminálních drah CGRP pak může způsobovat centrální senzitivizaci cestou neuronů druhého řádu, a tedy potenciálně vést i k transformaci epizodické do chronické migrény (15). Trigeminální ganglion a dura mater nejsou za hematoencefalickou bariérou (HEB), a tak mohou být cílem působení malých anti CGRP molekul – **gepantů** (viz výše) a **monoklonálních protilátek (mAb)**.

MAb (kolem 145–16 000 Daltonů) mají vhodné vlastnosti:

- 1) Mají dlouhý poločas cirkulace v plazmě (20–45 dní) vedoucí převážně k měsíčnímu, případně až tříměsíčnímu podání se zlepšenou adherencí.
- 2) Nemají aktivní a potenciálně toxické metabolity, neboť nejsou metabolizovány v játrech, ale jsou retikuloendoteliálním systémem (RES) pozvolna štěpeny na aminokyseliny.
- 3) S tím souvisí i absence interakcí s jinými léčivými.
- 4) Výrazná cílová selektivita minimalizuje jiné vlivy léčby a zlepšuje tak jejich tolerabilitu nezávislou na mechanismu účinku.

Humanizace mAb významně redukovala jejich imunogenní potenciál. V současnosti jsou pro profylaxi migrény registrovány 4 monoklonální protilátky (**tabulka 2**). Humánní **erenumab** je kompetitivní inhibitor CGRP

receptoru a humanizované monoklonální protilátky **a eptinezumab, fremanezumab a galkanezumab** se váží přímo na CGRP a redukuje tak jeho nadbytek na trigeminálních senzoryckých vláknkách. Potenciální rizikový vliv vzhledem k blokádě možného pozitivního vaskulárního efektu CGRP nebyl ve velkých souborech u žádných z protilátek prokázán. Efekt i snášenlivost všech protilátek jsou obdobné. V dalším textu jsou uvedeny jednak zásadní randomizované placebem kontrolované studie, jednak observační prospektivní studie, které potvrzují efektivitu a tolerabilitu CGRP protilátek v běžné klinické praxi.

Erenumab

Klinicky významný efekt erenumabu 70 a 140 mg byl prokázán u EM (**STRIVE**) a studie CM doložila konzistentní účinnost u pacientů i po selhání 1–2 profylaktických terapií a u pacientů s MOH (16). Významné zlepšení bylo pozorováno i v dotaznících kvality života. Efekt terapie trval i po 52 týdnech od počátku studie. Následující studie **LIBERTY** u nemocných, u kterých selhaly 2–4 perorální profylaxe, prokázala u 30 % pacientů redukcí počtu MMD o $\geq 50\%$ ve srovnání se 14 % ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu (6 %) v obou skupinách (17). **Italská multicentrická prospektivní observační studie** z běžné praxe sledovala indikované pacienty – po selhání účinnosti ≥ 2 perorálních profylaxi. 69,7 % pacientů bylo zlepšeno o $\geq 50\%$ během prvních 3 měsíců se zaznamenáním poklesu MMD z 19 na 4 dny a 71,9 % vysadilo nadužívanou akutní medikaci. Průměrné měsíční užití analgetik pokleslo z 10 na 2 a u triptanů z 5 na 1. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla obstrukce. Alergická reakce se vyskytla pouze u 1 pacienta (18). **Pětileté otevřené**

Tab. 2. Monoklonální CGRP protilátky v profylaxi migrény

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Typ protilátky	Humanizovaná	Plně humánní	Humanizovaná	Humanizovaná
Místo působení	Přímá vazba na CGRP	Vazba na CGRP receptor	Přímá vazba na CGRP	Přímá vazba na CGRP
Indikace	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
Podání	i. v. à 3 měsíce	s. c. à 28 dní	s. c. à 1 měsíc s. c. à 3 měsíce	s. c. à 1 měsíc
Dávkování (mg)	100, 300	70, 140	225, *675	120, *240
Registrace v ČR	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Úhrada ZP	v jednání	od 1. 2. 2020	od 1. 5. 2020	Od 1. 10. 2020

CGRP – calcitonin gene-related peptide; mAb – monoklonální protilátka, EM/CM – epizodická/chronická migréna; i. v. – intravenózně; s. c. – subkutánně; * v podání à 3 měsíce, + iniciální dávka

sledování (N = 383) následující po zaslepené randomizované studii s EM prokázalo stabilní efekt erenumabu s trvalou redukcí MMD a užití akutní medikace, snížením vlivu bolesti na denní činnosti a zlepšením kvality života. Výskyt nežádoucích účinků se během let nezvyšoval, při dávce 140 mg (N = 250) předčasně ukončilo studii 36 pacientů – jen 3 pro nežádoucí účinky, 0 pro neúčinnost. Dříve popisovaná obstrukce u některých pacientů byla redukována v průběhu let (1,8 vs. 7,0/100 pac.let) a nevedla k ukončení studie u žádného pacienta (19). V observační dánské studii **CARE** u 300 pacientů s CM činil podíl respondérů 56 % v 9.–12. týdnu a dokonce 64 % ve 41.–52. týdnu aplikace (20). Multicentrická studie **ESTEEMEN** zjistila obdobný efekt terapie u žen i mužů (21). Recentní německá studie **HER-MES** prokázala superiority efektu erenumabu „face-to-face“ oproti topiramátu s rychlejším nástupem účinku a méně NÚ (22).

Fremanezumab

Fremanezumab byl hodnocen u pacientů s EM rozdělených do tří skupin: s dávkou fremanezumabu 625 mg podanou jednorázově, s dávkou 225 mg podanou v intervalu 4 týdnů a do skupiny placebové (**HALO**). Klinicky významný účinek byl obdobný v obou aktivních skupinách. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k vysazení léčby byly erytém nebo otok v místě aplikace. U vysoce frekventní epizodické a chronické migrény bylo dosaženo významné redukce dní s migrénou a normálním fungováním v práci/ve škole/v domácnosti a zlepšení koncentrace na denní činnosti (23). Bezpečností a tolerabilitou fremanezumabu se zabývala analýza 4 předchozích studií (n = 2 556), kdy nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků oproti placebo, kdy byly opět přítomny pouze nezávažné lokální reakce (24). Studie **FOCUS** zaměřená na EM a CM pacienty, kteří selhali na 2–4 perorálních profylaxích v posledních 10 letech, potvrdila předchozí dobré výsledky i u rezistentních případů. Nežádoucí účinky byly stejně časté (1 %) u fremanezumabu jako u placebo (25). V prospektivní multicentrické observační německo-rakouské studii **FINESSE** dosáhlo redukce $\geq 50\%$ MMD v průběhu šestiměsíčního hodnocení 48,7 % pacientů. Průměrný počet MMD se snížil z 12,7

na 6,2 dne. Průměrné skóre MIDAS pokleslo ze 74,8 na 32,8 a průměrné skóre HIT-6 z 65,9 na 56,6 bodů. Užívání akutní medikace bylo redukováno z 9,6 dne/měsíc na začátku sledování na 4,4 dne/měsíc (26). V současné době stále probíhá observační studie **PEARL** v 11 evropských zemích včetně České republiky (ČR). V průběžné analýze dosáhlo 50% redukce MMD po 6 měsících 54,7 % pacientů s EM a 30% redukce MMD 71,2 % pacientů s CM. Zlepšení disability dosáhlo v tomto období 55,8–56,1 % nemocných (27).

Galkanezumab

Studie galkanezumabu u EM (**EVOLVE-1 a EVOLVE-2**) zjistila efekt u 120 i 240 mg. Denní analýza prokázala efekt již od prvního dne a v prvním týdnu po aplikaci byl počet respondérů v EVOLVE-1 54,3 % a v EVOLVE-2 59,4 %. Zaznamenaným nežádoucím účinkem byl pouze erytém v místě vpichu jako u předchozích protilátek (v 5 % případů) (28, 29). V dlouhodobé (12měsíční) otevřené studii u EM a CM poklesla četnost MMD obdobně a bylo rovněž dosaženo zlepšení v dotaznících kvality života. 4,8 % pacientů přerušilo studii pro nežádoucí účinky pro převážně lokální reakce. EKG, laboratorní a vitální známky byly v normě. Efekt byl pozorován již od prvního dne a v prvním týdnu po aplikaci (30). Redukce MMD byla pak obdobná i u pacientů, kteří selhali na ≥ 1 a na ≥ 2 profylaxích a na 2–4 profylaxe rezis-

tentní EM a CM (**CONQUER**) (31). Tříměsíční dvojité zaslepená studie zaměřená pouze na CM (**REGAIN**) prokázala redukci MMD z počátečních 19,4 dne na 4,6/4,8 v aktivních ramenech. Tolerabilita byla obdobná jako u placebo. Post hoc analýza pacientů z uvedených studií zaznamenala významné snížení počtu MMD i u předchozího selhání onabotulotoxinu A (32). Galkanezumab je podáván v úvodní dávce 240 mg a dále 120 mg jednou měsíčně. V italské multicentrické prospektivní observační studii (**GARLIT**) byl v souboru 163 pacientů po 6 měsících počet MMD průměrně redukován o 8 MMD u HFEM (77 % respondérů) a o 13 dní u pacientů s CM (64 % respondérů) (p < 0,001). Skóre MPI, HIT-6 a MIDAS se významně snížilo (p < 0,001). Jen 10 pacientů (6,1 %) bylo vyřazeno pro neúčinnost (33).

Eptinezumab

Eptinezumab je humanizovaná protilátka, na rozdíl od předchozích protilátek podávaná intravenózně (i. v.) jednou za 3 měsíce. Klinicky významný efekt byl prokázán ve studiích **PROMISE 1** (EM) a **PROMISE 2** (CM) v dávkách 100 a 300 mg. Statisticky významný nástup účinku byl v obou studiích pozorován od 1. dne. Redukce MMD $\geq 50\%$ bylo v léčbě EM dosaženo u 49,8 % pacientů (100 mg) a 56,3 % (300 mg) a v léčbě CM 57,6 % (100 mg) a 61,4 % (300 mg) pacientů. Již druhý den po podání i. v. infuze byla pravděpodobnost záchvatu

Tab. 3. Doporučení k nasazení a pokračování v terapii CGRP protilátkami v ČR

	Doporučení pro ČR
Nasazení CGRP protilátek	Pacienti nad 18 let s ≥ 4 MMD: - selhání efektu nebo intolerance ≥ 2 skupin předchozích preventivních terapií (tabulka 1) - selhání efektu hodnoceno po 3 měsících užívání - užití alespoň 1 ASM - preferováno selhání efektu nejméně u jednoho profylaktika - intolerance profylaktik nebo závažné komorbidity
Ostatní profylaktická léčba	EM: zpravidla vysazení před podáním protilátek CM: ponechání předchozí terapie a vysazení podle efektu protilátek
Vysazení nadužívané akutní medikace u CM s MOH ⁵	Protilátky mohou být nasazeny již při užívání nebo po vysazení akutní medikace
Vysazení CGRP protilátek	Při redukci MMD* o $\leq 50\%$ ve srovnání s předchozím stavem po prvních 3 měsících podávání Při dalších aplikacích pokles efektu $\leq 50\%$ ve 3 po sobě jdoucích měsících Přerušování podávání je zvažováno podle efektu po 12měsíčním užívání
Částečná odpověď na terapii CGRP protilátkami	Zvážení přidání perorální medikace
Kontraindikace CGRP protilátek	- gravidní nebo kojící pacientky - závislost na alkoholu a drogách - závažné kardiální nebo cerebrální onemocnění na základě konzultace s příslušným odborným pracovištěm - těžké mentální poruchy

migrény redukována o 45, respektive 50%. Efekt terapie byl stabilní po celou dobu 3 měsíců od podání infuze. Bezpečnostní profil je obdobný jako u placebo. U EM byl zjištěn pokles MMD $\geq 75\%$ u 22,2% (100 mg) resp. 29,7% (300 mg) pacientů, u CM byl zjištěn 75% pokles MMD $\geq 75\%$ u 26,7% (100 mg) resp. 33,1% pacientů (34, 35). Studie **PREVAIL** (CM) potvrdila dlouhodobou účinnost i snášenlivost eptinezumabu (po dobu 2 let) (36). Akutní pozitivní efekt eptinezumabu na délku trvání ataky migrény a na tíži přidružených příznaků po podání infuze byl prokázán ve studii **RELIEF** (37). Eptinezumab je v současné době v ČR registrován (zatím bez stanovení úhrady), dále probíhají hodnocení již ukončené studie 3. fáze (**DELIVER**).

LITERATURA

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137.
2. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456-1470.
3. Nežádal T, Marková J, Bárťková A, Doležil D, Mastík J, Kotas R, Niedermayerová I, Grunermelová M, Klečka L. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116(2):145-152.
4. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M. Use of NSAIDs for migraine attacks: Results from retrospective analysis in Italian headache center. Presented in 15th World Congress on Pain, Buenos Aires, October 6-11, 2014.
5. Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1081-1092.
6. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, Berg PH, Dozier K, Lipton RB; COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018;91(24):e2222-e2232.
7. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.
8. Nežádal T, Marková J, Bárťková A, Klečka L. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020;83/116(4):445-451.
9. Hepp, Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478-488.
10. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, Stock EG, Coric V, Goadsby PJ. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60.
11. Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld A, Li Y, Severt L, Stokes JT, Creutz L, Gandhi P, Dodick D. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE

CGRP protilátky – aktuální situace v ČR

Úhrada CGRP protilátek je vázána na Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy certifikovaná Sekcí pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP (Czech Headache Society – CzHS). Centra musí splňovat kritéria stanovená odbornou společností (38) a účastní se Českého registru pacientů s migrénou na biologické léčbě (**ReMig**). V současné době existuje 31 center s odpovídajícím regionálním zastoupením, 28 z nich se účastní zadávání pacientů do registru. Národní doporučení k nasazení a pokračování v terapii CGRP protilátkami je uvedeno v **tabulce 3** (8).

Trial. Neurology. 2022 Nov 17;101:1212.

12. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Silberstein SD, Brin MF; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
13. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. Long term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 2018;19(1):13.
14. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia* 2019;39(12):1535-1543.
15. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47.
16. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2017;377:2123-2132.
17. Ferrari MD, Reuter U, Goadsby PJ, Paiva da Silva Lima G, Mondal S, Wen S, Tenenbaum N, Pandhi S, Lanteri-Minet M, Stites T. Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(3):254-262.
18. Ornello R, Casalella A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, Assetta M, Maddestra M, Marzoli F, Viola S, Cerone D, Marini C, Pistoia F, Sacco S. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *Headache Pain* 2020;21(1):32.
19. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, Zhang F, Paiva da Silva Lima G, Cheng S, Mikol DD. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-1725.
20. Cullum CK, Do TP, Ashina M, Bendtsen L, Hugger SS, Iljazi A, Gusatovic J, Snellman J, Lopez-Lopez C, Ashina H, Amin FM. Real-world long-term efficacy and safety of erenumab in adults with chronic migraine: a 52-week, single-center, prospective, observational study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):61.
21. Ornello R, Baraldi C, Guerzoni S, Lambru G, Fuccaro M, Raffaelli B, Gendolla A, Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, Favoni V, Vernieri F, Altamura C, Russo A, Silvestro M, Dalla Valle E, Manciola A, Ranieri A, Alfieri G, Latysheva N, Filatova E, Talbot

Závěr

Migréna je nejčastějším typem bolesti hlavy s výraznou disabilitou. V současné době se otvírají nové možnosti účinné cílené profylaktické terapie – CGRP monoklonální protilátky. Ve studiích i praxi byla dokázána jejich velmi dobrá účinnost u EM, CM i CM s nadužíváním akutní terapie. Nespornou výhodou je frekvence aplikace mAb jednou měsíčně nebo čtvrtletně. Nemají interakce s jinými terapeutiky. Nebyly popsány závažné nežádoucí účinky a dlouhodobá tolerance je také dobrá. Malí antagonisté CGRP receptoru – gepanty jsou nyní velmi dobře tolerovanou, ale nákladnou formou akutní léčby migrény, též s výhledem možnosti preventivní léčby. Onabotulotoxin A prokázal efekt u farmakorezistentní CM.

- J, Cheng S, Holle D, Scheffler A, Nežádal T, Čtrnáctá D, Šipková J, Matoušová Z, Sette L, Casalella A, Maddestra M, Viola S, Affaitati G, Giamberardino MA, Pistoia F, Reuter U, Sacco S. Gender Differences in 3-Month Outcomes of Erenumab Treatment-Study on Efficacy and Safety of Treatment With Erenumab in Men. *Front Neurol*. 2021;12:74341.
22. Ehrlich M, Hentschke C, Sieder C, Maier-Peuschel M, Reuter U. Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):141.
23. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolf M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008.
24. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, Schiemann J, Aycardi E, Cohen JM, Janka L, Yang R. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache*. 2019;59(6):880-890.
25. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, Mueller M, Ahn AH, Schwartz YC, Grozinski-Wolf M, Janka L, Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394(10203):1030-1040.
26. Shankin C, Broessner G, Gaul Ch, Kraya T, Hamann X, Haertel B, Neeb L, Straube A. Response to fremanezumab in migraine patients with and without prior aCGRP mAbs – preliminary data from the FINESSE study. *MTIS 2022 Cephalalgia Abstracts*. *Cephalalgia*. 2022;42(1_suppl):1-101.
27. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, Kotturk P, Sahin G, Shankin CJ, Dorman PJ, Pozo-Rosich P, Lyras L, Myers C, Ahn A, Tassorelli C. Effectiveness of Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Second Interim Analysis of the Observational PEARL Study. *MTIS 2022 Cephalalgia Abstracts*. *Cephalalgia*. 2022;42(1_suppl):1-101.
28. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018;75(9):1080-1088.
29. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-1454.

30. Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler KJ, Stauffer VL. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. *BMC Neurol* 2018;18(1):188.
31. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Aurora SK, Nichols RM, Yunes-Medina L, Detke HC. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):814-825.
32. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91(24):e2211-e2221.
33. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Favoni V, Pierangeli G, Lovati C, Aguggia M, d'Onofrio F, Doretto A, Di Fiore P, Finocchi C, Rao R, Bono F, Rianeri A, Albanese M, Cevoli S, Barbanti P; GARLIT Study Group. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). *J Headache Pain*. 2021;22(1):35.
34. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, Pederson S, Allan B, Smith J. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254.
35. Lipton RB, Saper J, Ashina M, Biondi D, Bhattacharya S, Hirman J, Schaeffler B, Cady R. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: Results of the PROMISE-2 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) trial. *Neurology* 2018;90:E2193-E2194u.
36. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, Schaeffler BA. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021;21(1):126.
37. Ailani J, McAllister P, Winner PK, Chakhava G, Krog Joassien M, Lindsten A, Sperling B, Ettrup A, Cady R. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol*. 2022;22(1):205.
38. Nežádal T. Stanovisko Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP k personálnímu a technickému vybavení Center pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy a ke způsobu organizace jejich sítě se zaměřením na biologickou léčbu migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022;85(3):263-265.

Význam terapeutického monitorování léčiv při optimalizaci dávkování acykloviru

Ivana Kacířová^{1,2}, Romana Uřinová¹, Jiří Sagan³

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Acyclovir je antivirotikum používané k prevenci a léčbě infekcí způsobených herpetickými viry, jako je virus herpes simplex a virus varicella-zoster. Je intracelulárně fosforylován na trifosfátové nukleotidy, které inhibují virovou DNA polymerázu. Přibližně 5–15 % acykloviru je metabolizováno na hlavní metabolit 9-(karboxymethoxymethyl)guanin (CMMG), hlavní cestou eliminace acykloviru je renální exkrece, která zahrnuje glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít ke kumulaci acykloviru a CMMG. Acyclovir se často používá a je obecně dobře tolerován, může však způsobit systémové nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita a neurotoxicita. Preexistující onemocnění ledvin, vyšší věk, obezita, hypertenze, delší trvání léčby a současné užívání nefrotoických léčiv jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity vyvolané acyklovirem. Nejcharakterističtějšími příznaky neurotoxicity jsou zmatenost, somnolence a halucinace. Příznaky neurotoxicity způsobené léčbou acyklovirem mohou být chybně interpretovány jako příznaky herpetické encefalitidy. Přesné rozlišení mezi těmito dvěma příčinami neuropsychiatrických symptomů je zvláště důležité vzhledem k různým léčebným strategiím. Stanovení sérových koncentrací CMMG může pomoci odlišit neuropsychiatrické vedlejší účinky acykloviru od symptomů jakékoli formy encefalitidy. Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky acykloviru může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím acykloviru u závažných infekcí herpetickými viry. Terapeutické monitorování acykloviru a CMMG může být užitečným nástrojem pro optimalizaci farmakoterapie tímto antivirotikem, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy.

Klíčová slova: acyklovir, 9-(karboxymethoxymethyl)guanin, koncentrace, monitorování.

The importance of therapeutic drug monitoring in acyclovir dosage optimization

Acyclovir is an antiviral drug used to prevent and treat infections caused by herpes viruses such as herpes simplex virus and varicella-zoster virus. It is intracellularly phosphorylated into triphosphate nucleotides that inhibits viral DNA polymerase. Approximately 5–15 % of acyclovir is metabolized to the main metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine (CMMG), the main route of acyclovir elimination is renal excretion, which involves glomerular filtration and active tubular secretion. Accumulation of acyclovir and CMMG may occur in patients with impaired renal function. Acyclovir is often used and has good general tolerance, however, it can cause systemic adverse effects such as nephrotoxicity and neurotoxicity. Preexisting kidney disease, older age, obesity, hypertension, longer duration of treatment, and concurrent use of nephrotoxic drugs are associated with an increased risk of acyclovir-induced nephrotoxicity. The most characteristic symptoms of neurotoxicity are confusion, somnolence, and hallucinations. Symptoms of neurotoxicity caused by acyclovir treatment may be misinterpreted as symptoms of herpetic encephalitis. Accurately distinguishing between these two causes of neuropsychiatric symptoms is particularly important given the different treatment strategies. Determination of CMMG serum concentrations can help to differentiate between neuropsychiatric side effects of acyclovir and symptoms of any form of encephalitis. The wide interindividual variability of acyclovir pharmacokinetics can lead not only to toxicity but also to suboptimal therapeutic concentrations of acyclovir in severe herpes viruses infections. Therapeutic monitoring of acyclovir and CMMG can be a useful tool for optimizing pharmacotherapy with this antiviral, especially in patients with severe clinical conditions.

Key words: acyclovir, 9-(carboxymethoxymethyl) guanine, concentrations, monitoring.

doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

ivana.kacirova@fno.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(4):129-135

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 12. 2022

Seznam zkratk:

8-OH-ACV – 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxy-methyl) guanin
 ACV – acyklovir
 ADH – alkohol dehydrogenáza
 ALDH – aldehyd dehydrogenáza
 AUC – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase
 C_{max} – maximální sérová koncentrace
 C_{trough} – údolní sérová koncentrace
 CL/F – zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti
 CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin
 CNS – centrální nervový systém
 eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace
 HSV – herpes simplex virus
 LLoQ – spodní mez kvantifikace
 NUDT15 – nukleotidová difosfatáza
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 T_{IC50} – doba, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace
 VZV – varicella-zoster virus

Úvod

Lidské herpesviry, jako je virus herpes simplex typu 1 a 2 (HSV1 a 2), virus varicella-zoster (VZV) a cytomegalovirus patří mezi celosvětově nejběžnější patogeny. Zůstávají v těle hostitele po celý život, s klinickými projevy od asymptomatických, mírných a samoodeznívajících až po těžké a život ohrožující. Herpesviry mohou způsobit přetrvávající kožní léze, závažné orgánové infekce (ezofagitida, meningitida, závažné neurologické následky, zápal plic a zánět jater) a diseminované onemocnění u imunokompromitovaných hostitelů (příjemci solidních orgánů, příjemci transplantovaných krvetvorných buněk, jedinci infikovaní virem imunodeficiency) a jsou také zodpovědné za vrozenou infekci a/nebo neonatální infekci (1).

Éra antivirových léčiv začala s jododeoxyuridinem, který se v roce 1963 stal prvním antivirovým léčivem používaným lokálně k léčbě keratitidy vyvolané virem herpes simplex. Acyklovir (ACV) byl objeven na počátku 70. let 20. století a poprvé byl schválen pro použití v roce 1982. Patří mezi nukleosidová analoga, která tlumí výskyt symptomů, vylučování virů a frekvenci propuknutí příznaků. Tato léčiva mohou být použita jako supresivní terapie, preemptivní

terapie a profylaxe přizpůsobená riziku onemocnění. ACV je syntetický acyklický analog guaninu, v současnosti dostupný v topických, perorálních a intravenózních formách, který je používán po celém světě k prevenci a léčbě infekcí způsobených herpetickými viry, jako jsou HSV a VZV (1). Intracelulárně dochází k jeho fosforylaci virovými kinázami na monofosfátové metabolity, které jsou dále přeměněny na trifosfátové nukleotidy. Ty jsou aktivní formou ACV, která inhibuje virovou DNA polymerázu, a je tak přímo zodpovědná za antivirové účinky ACV. Nukleotid difosfatáza NUDT15 inaktivuje tyto metabolity jejich přeměnou z trifosfátových na monofosfátové nukleotidy, a proto je ztráta NUDT15 spojena s vyšší koncentrací aktivních metabolitů a zvýšenou účinností léčiva in vitro a in vivo. Asociace genotypu NUDT15 s účinností ACV je vysoce relevantní, proto genetický polymorfismus NUDT15 může přispívat k interindividuální variabilitě terapeutických účinků ACV (2).

Farmakokinetika ACV

Po perorálním podání má ACV velmi nízkou biologickou dostupnost, a to asi 15–30 % podané dávky (3). Orální valaciclovir je prolečivo, které podléhá prvnímu průchodu střevním a/nebo hepatálním metabolismem za vzniku aktivní části acykloviru a L-valinu s vysokou biologickou dostupností, která je několikrát vyšší než u perorálního ACV (4). Vazba ACV na proteiny je v rozmezí 9 % až 33 %. Distribuční objem molekuly ACV je velký a umožňuje dobrou penetraci do tkání, včetně centrálního nervového systému (CNS), čímž dosahuje vysoké koncentrace v mozkomíšním moku (3). U lidí je ACV podroben minimálnímu metabolismu. Přibližně 5–15 % ACV je metabolizováno v játrech alkoholdehydrogenázou (ADH) na ACV-aldehyd, který je následně metabolizován přes aldehyddehydrogenázu (ALDH) na hlavní metabolit 9-(karboxymethoxymethyl) guanin (CMMG). Aldehydoxidáza metabolizuje ACV na 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanin (8-OH-ACV). U pacientů bez selhání ledvin se 62,1–91,0 % intravenózního ACV vylučuje močí v nezměněné formě, 8,5–14,1 % jako CMMG a méně než 0,2 % jako metabolit 8-OH-ACV. Hlavní cestou eliminace ACV je renální exkrece, která zahrnuje glomerulární

filtraci a aktivní tubulární sekreci. U pacientů s renálním selháním závisí eliminace ACV více na metabolické dráze, která obvykle představuje malý podíl eliminace ACV. Stupeň této závislosti se zvyšuje s klesající funkcí ledvin, kdy se větší část dávky ACV vylučuje močí jako CMMG (5, 6). ACV má biologický poločas 2 až 3 h u jedinců s normální funkcí ledvin a 20 h u pacientů s terminálním renálním onemocněním (7).

ACV se vyznačuje vysokou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, která je patrná zejména u mladších pacientů a souvisí se změnami renálních funkcí během prvních měsíců po narození a tělesnou hmotností napříč věkem. Kromě toho může být za další příčinu variability farmakokinetiky a klinického výsledku léčby považován genetický stav pacienta. Genetický polymorfismus byl prokázán nejen u NUDT15 (2, 8), ale také u metabolizujících enzymů ADH a ALDH (9). Významná variabilita farmakokinetiky ACV však byla prokázána nejen mezi pacienty, ale i v rámci jednotlivých pacientů léčených ACV (8).

Nežádoucí účinky ACV

ACV je často používán a vyznačuje se dobrou obecnou tolerancí. Navzdory svému příznivému bezpečnostnímu profilu však může způsobit systémové nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita a neurotoxicita (3).

Renální intratubulární ukládání krystalů ACV nebo jeho přímá tubulární toxicita jsou hlavními mechanismy nefrotoxicity u pacientů léčených intravenózním ACV. Naproti tomu perorální použití ACV není spojeno se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Po zavedení ACV do klinické praxe byla ACV indukovaná nefrotoxicita hlášena u 10–48 % pacientů; v posledních letech však incidence klesla na 18–21 %, což může souviset s úpravou dávky, pomalou infuzí ACV a adekvátní intravenózní hydratací pacienta. Preexistující onemocnění ledvin, vyšší věk, obezita, hypertenze, delší trvání léčby a současné užívání nefrotoxických léčiv jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity vyvolané ACV. Monitorování funkce ledvin a úprava dávky ACV je nezbytná u pacientů s poruchou funkce ledvin, aby se zabránilo riziku kumulace vedoucí ke koncentraci toxického léčiva a jeho metabolitu (6, 10). Na druhou stranu je důležité si uvědomit, že široká intra-

a interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Úpravy dávkování jsou v současné době uváděny pouze pro poruchu funkce ledvin a existuje jen málo doporučení pro pacienty se zvýšenou renální funkcí. Zvýšená renální clearance s incidencí 16–80 % je častým jevem u kriticky nemocných pacientů a je charakterizována zvýšenou clearancí kreatininu a eliminací léčiv vylučovaných ledvinami. U těchto pacientů často neexistuje doporučení k úpravě dávkování tohoto typu léčiva (5).

Neurotoxicita vyvolaná ACV je málo známý a vzácný nežádoucí účinek, který se může vyskytnout hlavně u pacientů v pokročilém věku (> 65 let), s poruchou funkce ledvin (akutní nebo chronické selhání ledvin) a vysokými dávkami ACV. Clearance ACV je primárně renální a ACV dobře prochází hematoencefalickou bariérou; proto může pokles glomerulární filtrace zvýšit jeho koncentraci v mozkomíšním moku a vyústit v neurotoxicitu. Existují však kazuistiky popisující symptomy postižení CNS i u subjektů bez selhání ledvin. Predisponujícími faktory jsou dále souběžná léčba jinými neurotoxicitními léčivy a těžká onemocnění. Symptomy neurotoxicity byly také hlášeny u pacientů léčených ACV s různými malignitami a u příjemců transplantované kostní dřeně. Příznaky neurotoxicity byly pozorovány po intravenózní i perorální léčbě ACV. Navzdory skutečnosti, že mechanismus neurotoxicity ACV není zcela jasný, navrženou hypotézou je buněčná alterace prostřednictvím inhibice DNA polymerázy na mitochondriální úrovni. Nejcharakterističtější jsou neuropsychiatrické symptomy jako zmatenost, změněná úroveň vědomí, halucinace, závratě, ospalost, strnulost, kóma, agitovanost, dysartrie, třes a myoklonus (3, 11–13).

Helldén a kol. zaznamenali několik případů tzv. Cotardova syndromu jako nežádoucí lékové reakce na ACV a jeho proléčivo valaciklovir. Jules Cotard poprvé popsal svůj eponymní syndrom, vzácný psychiatrický stav se silnými myšlenkami na smrt, v 80. letech 19. století (14). Pacienti švédských autorů uváděli, že cítí své tělo jako neznámé, popisovali pocit odříznutí od okolního světa, měli úzkost, strach, nezřetelnou řeč a zrakové a sluchové

halucinace a věřili, že jsou mrtví. Měli také potíže s chůzí, křičeli a vypadali vyděšeně. Pocit smrti se objevoval opakovaně a pacienti byli přesvědčeni, že všichni kolem nich jsou nebezpeční. Po odeznění Cotardova syndromu následoval tzv. hemineglect syndrom, podobný syndromu mimozemské ruky. Cotardův syndrom je spojován s těžkým somatickým stresem a také s obecnými a lokalizovanými mozgovými patologiemi. Nález hlášený Heldenem a kol. přidávají nežádoucí reakci na antivirotikum jako další příčinu a poskytují vodítko k možnému neuropsychiatrickému původu syndromu. Lékaři by si měli být vědomi souvislosti mezi poruchami tělesného schématu a (val)aciklovirem (11–14). VZV je jedním z častějších virových agens způsobujících infekci CNS, která se může projevit jako aseptická meningitida, encefalitida, myelitida a vaskulopatie. ACV se používá k léčbě těchto infekcí, nicméně ACV může mít neurotoxické účinky, které mohou napodobovat projevy onemocnění CNS způsobené varicella zoster virem. Proto je u pacientů s infekcí VZV léčných ACV a neurologickými příznaky velmi obtížné provést správnou diferenciální diagnostiku neurotoxicity s ohledem na virovou encefalitudu. Přesné rozlišení mezi VZV encefalitudou a neurotoxicitou vyvolanou ACV je zvláště důležité vzhledem k různým strategiím léčby (15). Klinicky mohou být symptomy CNS způsobené léčbou ACV chybně interpretovány jako symptomy herpetické encefalitidy, což přispívá k rozhodnutí lékaře zvýšit dávku ACV spíše než ji snížit. Postižení pacienti s Cotardovým syndromem a renálním selháním by měli být pokud možno odesláni na dialyzační jednotku, nikoli na psychiatrické oddělení (11–14).

Neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména zmatenost, somnolence a halucinace, byly pozorovány jako nejčastější neurologické projevy neurotoxicity ACV, a to především u pacientů s poruchou funkce ledvin. Naproti tomu virová encefalitida je charakterizována přítomností horečky, bolesti hlavy, meningeálních symptomů, jako je ztuhlost krku a kranální neuropatie. Přítomnost pleocytózy a pozitivní polymerázová řetězová reakce (PCR) nebo protilátky proti VZV v mozkomíšním moku jsou také indikátory virové infekce. Na druhou stranu byly také dokumentovány

falešně pozitivní výsledky s panelem molekulární PCR (15). Neurotoxicita se objevuje po 3 dnech léčby a zcela odezní během 1–5 dnů po vysazení ACV v závislosti na tom, zda pacient podstupuje dialýzu, zatímco encefalitida se objevuje 7 dní po objevení se kožních lézí (3, 15). Ve srovnání s nefrotoxicitou byla neurotoxicita popsána v menší míře. Kombinovaná souběžná kombinace ACV indukované nefro- a neurotoxicity byla již také uvěřena (4).

Základem léčby ACV indukované toxicity je jeho vysazení, v některých případech může být nutná další eliminace dialýzou (3). Hemodialýza, hemofiltrace a hemodiafiltrace jsou mimotělní postupy, které jsou účinné při odstraňování ACV z důvodu jeho malé molekulové hmotnosti (225 Da), slabé vazby na plazmatické proteiny, malému distribučnímu objemu v ustáleném stavu a vysoké rozpustnosti ve vodě (4).

Farmakodynamika a terapeutické monitorování koncentrací ACV

ACV se vyznačuje časově závislým účinkem. Jeho účinnost při léčbě infekcí HSV a VZV je spojena s plochou pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) a dobou, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace ($T > IC_{50}$). Cílová hodnota $T > IC_{50}$, která byla navržena, je 50 % dávkovacího intervalu. Existuje však spor o to, který z těchto farmakodynamických parametrů je nejdůležitější pro predikci klinického úspěchu. Navzdory skutečnosti, že ACV je na trhu k dispozici již mnoho let a úspěšná léčba pacientů využívající plazmatické koncentrace ACV jako vodítko léčby byla prezentována již v 90. letech 20. století, stále existují omezené údaje spojující expozici ACV s klinickou účinností a toxicitou (5, 6).

Již dříve bylo prokázáno, že sérová koncentrace CMMG je vždy zvýšena u pacientů s neurotoxicitou indukovanou ACV, zejména u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin. Ve Švédsku se měření koncentrací CMMG používá jako marker ACV indukované toxicity od roku 1994 a pomohlo mnoha švédským lékařům rozlišit mezi ACV neurotoxicitou a symptomy infekční virové encefalitidy (6, 11–13). Maximální koncentrace ACV v plazmě nad 25 mg/l bývá uváděna jako

limit, který má za následek středně závažné nebo závažné nežádoucí účinky, jako je nauzea, bolest břicha, zvracení, selhání ledvin a neutropenie. Pro zvýšení rizika neurotoxicity byla navržena maximální koncentrace vyšší než 50 mg/l (16). Na rozdíl od sérových koncentrací CMMG, kde bylo prokázáno, že hodnoty vyšší než 2,4 mg/l představují riziko neurotoxicity, však dosud nebylo dosaženo konsenzu ohledně referenčního rozmezí pro minimální a maximální sérové koncentrace ACV. Nicméně je důležité si také uvědomit, že interpretace koncentrací CMMG závisí na indikaci léčby. Zatímco vyšší koncentrace CMMG mohou být přijatelné pro léčbu herpetické encefalitidy, nižší koncentrace mohou být nepřijatelné pro profylaxi postherpetické neuralgie. Užitečnost léčby ACV u jednotlivých pacientů by proto měla být vyhodnocena s ohledem na účinnost a závažnost léčby oproti riziku nežádoucích účinků.

Individuální sledování sérových koncentrací ACV a CMMG v kombinaci s využitím Bayesovského populačního modelování je užitečným nástrojem pro úpravu dávky ACV, což napomáhá optimalizaci terapie, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy (5, 11–13, 16). Bohužel hodnoty vztahující se k možnému referenčnímu rozmezí jsou zejména u ACV uváděny v literatuře různými autory nekonzistentně (tab. 1) (8, 12, 16–23).

Vlastní výsledky z prospektivní studie (5)

Na našem pracovišti (Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava) jsme provedli prospektivní studii, ve které byly analyzovány

údaje od 27 pacientů léčených ACV v období od června 2019 do října 2021 na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. ACV byl podáván intravenózně, délka infuze byla 1 hodina. Pacienti byli většinou hospitalizováni na standardním oddělení, počáteční dávkování ACV a případná úprava dávky byla provedena na základě renálních funkcí pacientů a na uvážení ošetřujícího lékaře. Dle klinického stavu pacienta a rozhodnutí ošetřujícího lékaře byla provedena nitrožilní hydratace. Celkové sérové koncentrace ACV a CMMG byly analyzovány na našem pracovišti metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (24).

Vzorky krve byly odebírány mezi 4. a 10. dnem (medián 5 dní) po zahájení léčby před ranní dávkou („údolní“ koncentrace) a 1–40 min (medián 30 min) po ukončení infuze („maximální“ koncentrace). Pro statistické výpočty byla pro vzorky s koncentracemi nižšími než spodní mez kvantifikace (LLOQ) použita poloviční hodnota koncentrace LLOQ. Zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti (CL/F) byla vypočtena pro ACV následovně: $CL/F \text{ (l/kg)} = \text{denní dávka (mg/kg)} / \text{údolní koncentrace ACV v séru (mg/l)}$. Pacienti byli rozděleni do dvou podskupin podle hodnot odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR; pod a nad 1 ml/s/1,73 m²) stanovené v místní biochemické laboratoři (referenční rozmezí = 1,00–2,35 ml/s/1,73 m²) a získané z nemocničního informačního systému v době odběru vzorků koncentrace ACV. Věk, hmotnost a výška pacientů, dávkování ACV, hodnota CL/F a sérové koncentrace ACV a CMMG a jejich poměry byly porovnány mezi pacienty s normální a sníženou funkcí ledvin. Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového

kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru ke stanovení koncentrací ACV byly porovnány s údaji získanými před zahájením léčby ACV. Byl hodnocen vztah mezi koncentracemi ACV a CMMG a dávkou ACV, koncentrací kreatininu v séru, koncentrací močoviny v séru a eGFR. Také jsme analyzovali vztah mezi údolními a maximálními koncentracemi ACV a CMMG.

Pacienti v podskupině se sníženou funkcí ledvin byli výrazně starší, menší a s nižší tělesnou hmotností a dostávali významně nižší dávku ACV. Avšak i při podávání nižších dávek ACV byly údolní koncentrace ACV a obě koncentrace CMMG významně vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin. Poměr sérových koncentrací CMMG/ACV byl také vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin jak před (údolní koncentrace), tak po (maximální koncentrace) podání ACV. Ve studii nebyla nalezena žádná korelace mezi sérovými koncentracemi ACV a CMMG a denní dávkou ACV i dávkou na kilogram tělesné hmotnosti. Co se týká funkce ledvin, údolní i maximální koncentrace ACV vykazovaly významnou inverzní korelaci pouze s eGFR získanou v době odběru vzorků koncentrací ACV. Naproti tomu byla nalezena významná korelace mezi údolními koncentracemi CMMG a koncentracemi kreatininu v séru, koncentracemi močoviny v séru a eGFR shromážděnými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Byla také prokázána významná korelace mezi maximálními koncentracemi CMMG a koncentracemi močoviny v séru, stejně jako eGFR získanými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Jako známku nefrotoxicity jsme pozorovali zvýšení sérových koncentrací kreatininu o $\geq 40 \mu\text{mol/l}$

Tab. 1. Přehled literatury

Literatura	Diagnóza	ACV-C _{trough} (mg/l)	ACV-C _{max} (mg/l)	CMMG (mg/l)
Abdul-Aziz MH, a kol. (17)	kriticky nemocní pacienti	2,0–4,0		
Cies JJ, a kol. (18)	život-ohrožující HSV infekce u novorozenců	$\geq 3,0$		
Euler M, a kol. (19)	herpetická encefalitida	$< 2,3$	20,7	C _{trough} 0,48–1,44
Lycke J, a kol. (20)	roztřesená skleróza		0,4–2,0	
Yang HH, a kol. (21)	infekce herpes zoster	0,12–10,8		
Helldén A, a kol. (12)	herpetické infekce u dospělých pacientů			$< 2,4$
Abdalla, a kol. (16)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,56$ (HSV) $> 1,125$ (VZV)	25,0	
Schulz M, a kol. (22)	infekce herpes zoster	0,4–1,5	5,0–15,0	
Feldman S, a kol. (23)	infekce herpes zoster	$< 2,5$ –4,5		
Maximova N, a kol. (8)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,5$	$< 25,0$	

ACV – acyklovir; CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin; C_{trough} – údolní sérová koncentrace; C_{max} – maximální sérová koncentrace; HSV – herpes simplex virus; VZV – varicella-zoster virus (8, 12, 16–23)

nebo 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou pouze u jednoho pacienta (4 % ze studijní skupiny). Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru koncentrací ACV nebyly statisticky odlišné od hodnot získaných před zahájením léčby ACV. Ve studii byl dále demonstrován 10násobný rozdíl ve zdánlivé clearance ACV mezi jednotlivými pacienty (3,1 až 30,4 l/kg).

Došli jsme k závěru, že široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Potvrdili jsme také, že sérové koncentrace potenciálně neurotoxického metabolitu CMMG významně korelují s markery renálních funkcí, zejména s hodnotami eGFR naměřenými během léčby ACV. Kromě výše uvedených výsledků jsme později analyzovali údaje získané od pacientů užívajících perorální ACV. Základní charakteristika obou studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný ACV) a podrobnosti o léčbě jsou uvedeny v tabulce 2; markery renál-

ních funkcí získané před první dávkou ACV a v době odběru vzorků koncentrace ACV, údolní a maximální sérové koncentrace ACV a CMMG a zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti jsou uvedeny v tabulce 3. Několik příkladů z rutinního terapeutického monitorování ACV prováděného na našem pracovišti jsou znázorněny v grafech 1–4. Pro farmakokinetickou analýzu byl použit software MWPharm 3.30; referenční rozmezí ACV $C_{\text{trough}} = 0,1\text{--}10,8 \text{ mg/l}$, $C_{\text{max}} \leq 20,3 \text{ mg/l}$, CMMG před i po podání $< 2,4 \text{ mg/l}$.

Závěr

ACV je účinným léčivem používaným k prevenci a léčbě infekcí způsobených HSV a VZV, avšak vykazuje vysokou intra- a interindividuální variabilitu týkající se farmakokinetických parametrů a léčebné odpovědi. Jeho rizikem je vysoký potenciál nefrotoxicity a neurotoxicity u pacientů se sníženou funkcí ledvin; proto je úprava dávky na základě renálních funkcí důležitá, a to zejména u pacientů s oligurií a podstupujících dialýzu. Příznaky neurotoxicity způsobené léčbou ACV

možou být chybně interpretovány jako příznaky herpetické encefalitidy. Přesné rozlišení mezi těmito dvěma příčinami neuropsychiatrických symptomů je zvláště důležité vzhledem k různým léčebným strategiím. Stanovení sérových koncentrací CMMG může pomoci odlišit neuropsychiatrické nežádoucí účinky ACV od příznaků jakékoli formy encefalitidy. V případě neurotoxicity vyvolané ACV hemodialýza účinně zmírňuje nežádoucí účinky ovlivňující CNS a snižuje sérové koncentrace ACV a CMMG.

Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Terapeutické monitorování ACV a CMMG, kombinující měření koncentrace obou látek v séru s využitím Bayesovského populačního modelování, může být užitečným nástrojem pro optimalizaci farmakoterapie tímto antivirotem, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO-FNOs/2019.

Tab. 2. Základní charakteristika studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný acyklovir) a podrobnosti o léčbě

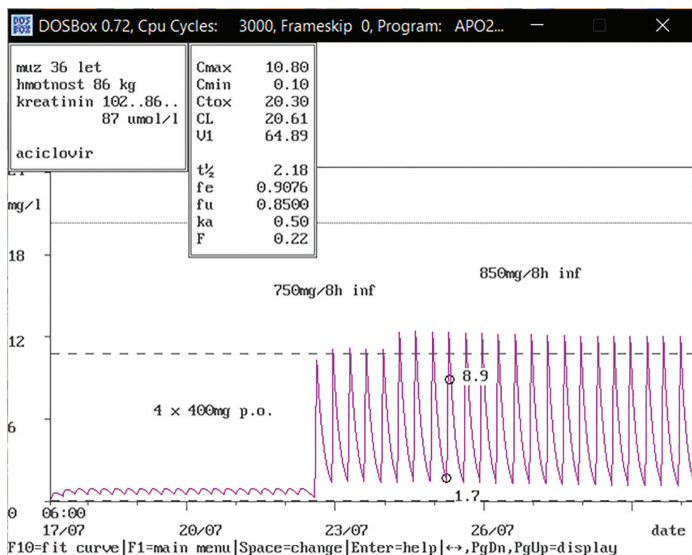
	Den odběru	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	Výška (cm)	Dávka (mg/den)	Dávka (mg/kg/den)
Intravenózní podání (počet = 27)						
Medián rozmezí	5 4–10	76 14–93	74 55–118	170 150–195	2 250 650–2 700	29,2 9,6–32,1
Průměr ± SD	5 ± 2	70 ± 20	78 ± 16	169 ± 11	1 980 ± 529	25,6 ± 6,5
Perorální podání (počet = 7)						
Medián rozmezí	5 4–7	81 29–84	72 50–102	165 150–172	4 000 2 000–4 000	50,6 23,5–80,0
Průměr ± SD	5 ± 1	67 ± 21	75 ± 17	163 ± 8	3 486 ± 886	49,9 ± 20,0

Tab. 3. Koncentrace kreatininu v séru a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) získané před první dávkou acykloviru (čas „1“) a v době odběru vzorků koncentrace acykloviru (čas „2“); údolní (C_{trough}) a maximální (C_{max}) sérové koncentrace acykloviru (ACV) a 9-karboxymethoxymethylguaninu (CMMG) a jejich poměr; zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti (CL/F)

	Kreatinin 1 (μmol/l)	Kreatinin 2 (μmol/l)	eGFR 1 (ml/s/1,73 m ²)	eGFR 2 (ml/s/1,73 m ²)	ACV C_{trough} (mg/l)	ACV C_{max} (mg/l)	CMMG C_{trough} (mg/l)	CMMG C_{max} (mg/L)	CMMG/ACV poměr C_{trough}	CMMG/ACV poměr C_{max}	CL/F (l/kg)
Intravenózní podání											
Počet	27	27	27	27	26	25	26	25	26	25	26
Medián rozmezí	88 43–153	83 43–152	1,09 0,42–2,31	1,17 0,43–2,27	2,4 0,8–7,6	14,0 6,3–25,7	0,85 0,12–2,30	1,30 0,47–2,70	0,32 0,07–0,63	0,11 0,03–0,24	10,4 3,1–30,4
Průměr ± SD	91 ± 27	87 ± 25	1,14 ± 0,45	1,19 ± 0,45	3,0 ± 1,9	14,2 ± 5,0	0,89 ± 0,61	1,45 ± 0,71	0,31 ± 0,16	0,11 ± 0,05	11,4 ± 6,5
Perorální podání											
Počet	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
Medián rozmezí	69 48–221	65 49–185	1,19 0,38–2,13	1,36 0,47–2,12	1,7 0,4–3,8	2,1 0,6–2,8	0,47 0,03–1,40	0,35 0,06–0,79	0,30 0,08–0,42	0,16 0,10–0,28	38,6 13,1–69,4
Průměr ± SD	93 ± 59	83 ± 47	1,20 ± 0,56	1,29 ± 0,52	1,8 ± 1,2	2,0 ± 0,8	0,57 ± 0,47	0,38 ± 0,24	0,28 ± 0,14	0,17 ± 0,06	37,7 ± 22,4

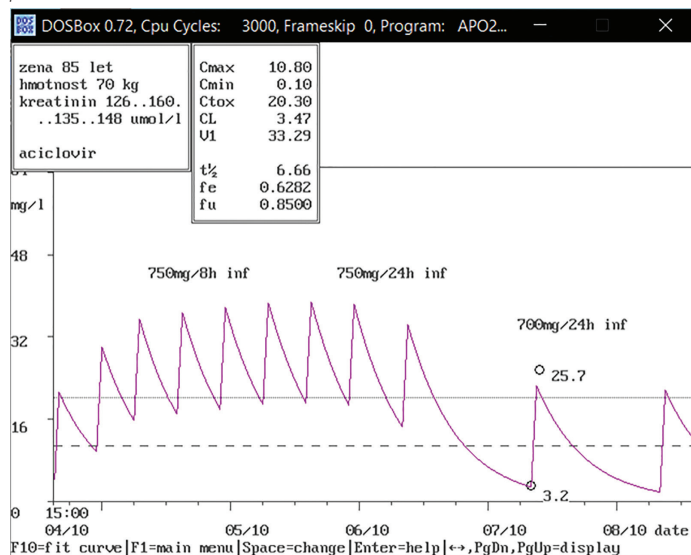
Graf 1. Kazuistika č. 1.

U pacienta s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. s impetiginizací (souběžná diagnóza ulcerózní kolitida, biologická léčba) došlo při perorální terapii acyklovirem k celkové alteraci klinického stavu (horečka, bolesti kloubů a svalů, slabost, únava), proto byl přijat k intravenózní terapii ACV. První dva dny byla aplikována dávka 750 mg co 8 h, poté byla dávka navýšena na 850 mg co 8 h, při této dávce byla naměřena údolní koncentrace ACV = 1,7 mg/l (CMMG = 0,27 mg/l) a za 25 min po dokapání infuze koncentrace ACV = 8,9 mg/l (CMMG = 0,64 mg/l). Pacient dobře reagoval na léčbu, herpetické morfy postupně zasychaly do krust, impetiginizace se hojila, neuralgie nebyly, propuštěn byl v celkově dobrém klinickém stavu



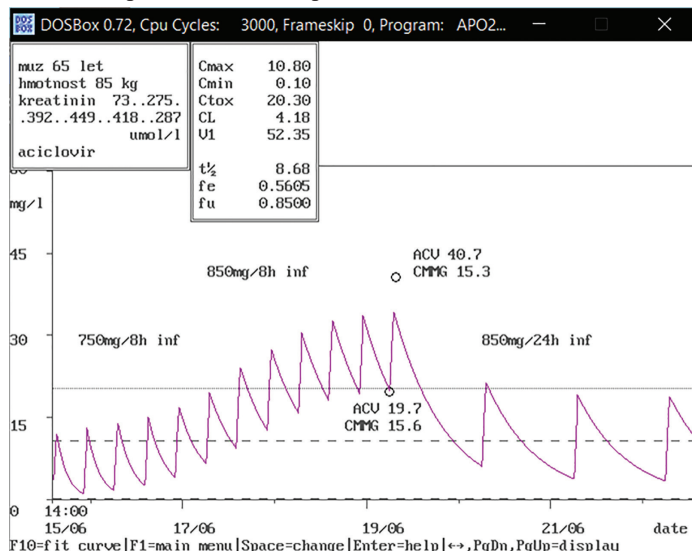
Graf 2. Kazuistika č. 2.

Pacientka s diagnózou herpes zoster ophthalmicus I. sin. s konjunktivitidou a počínající keratitidou byla přijata k intravenózní terapii acyklovirem. Došlo ke zhoršení renálních funkcí, pacientka byla mírně zmatená, zejména v noci, dávka byla proto snížena z počátečních 750 mg co 8 h na 750 mg co 24 h. Poté byla naměřena údolní koncentrace ACV = 3,2 mg/l a CMMG = 1,0 mg/l (poměr 0,31), maximální koncentrace ACV = 25,7 mg/l a CMMG = 1,2 mg/l. Bohužel před snížením dávky koncentrace nebyly stanoveny, z farmakokinetické analýzy lze odhadnout, že se údolní koncentrace ACV pohybovala kolem 19,0 mg/l a CMMG (při poměru alespoň 0,31) kolem 6,0 mg/l, což lze hodnotit jako velice suspektní podíl na neuro- a nefrotoxicitě



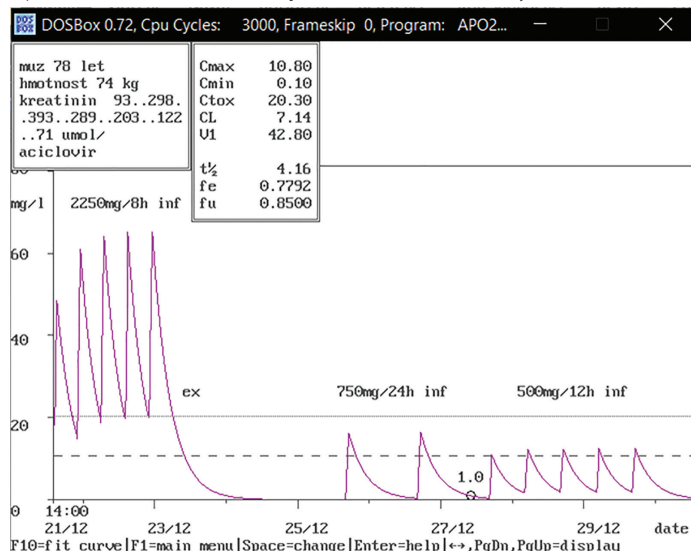
Graf 3. Kazuistika č. 3.

Pacient s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. byl přijat na JIP Neurologické kliniky pro psychomotorický neklid, lehce sedován, ale kontaktní, schopen adekvátních odpovědí, CT mozku bez patologie, nasazen intravenózní acyklovir. Za dva dny byl přeložen na JIP Infekční kliniky pro podezření na neuroinfekci, která nebyla potvrzena lumbální punkcí, došlo k progredující poruše vědomí, respirační insuficienci s nutností intubace a k progresi akutního non-oligurického renálního selhání. Za další dva dny byl pacient přeložen na anesteziologicko-resuscitační oddělení, na CT mozku byla prokázána rozsáhlá ischemie, u pacienta probíhalo hemodynamické selhávání a non-oligurické renální selhání bez nutnosti eliminace, postupně byla redukována sedace, ale bez známek vědomí, provedeno transkraniální sono s nálezem chronické okluze ACI I. dx. Neurologické vyšetření uvádělo: „ischemie mozku již není léčebně ovlivnitelná, samotná však nevysvětluje stav pacienta (koma s nutností UPV a oběhová nestabilita), spíše je k tomuto sekundární, primární postižení není jasné.“ Na základě stanovených koncentrací ACV a CMMG lze vyslovit podezření na nefro- a neurotoxicitu vyvolanou ACV (údolní koncentrace ACV = 19,7 mg/l a CMMG = 15,6 mg/l; maximální koncentrace ACV = 40,7 mg/l a CMMG = 15,3 mg/l)



Graf 4. Kazuistika č. 4.

Pacient s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. s generalizací a impetiginizací byl přijat k intravenózní aplikaci acykloviru, omylem však několikrát místo 750 mg co 8 h dostal dávku 3 x 750 mg co 8 h (tj. dávku 3násobnou). Třetí den se začal cítit hůře, uváděl neurologické potíže (změna barev předmětů, pohyb zdi), acyklovir byl proto dočasně vysazen a pacient byl přeložen na JIP. Postupně se stal totálně desorientovaný místem, časem a osobou, byl neklidný, měl halucinace a špatně se vyjadřoval. Později byl somnolentní až soporózní, bez slovního kontaktu. Následně se stal probudný na oslovení, řeč však byla stále setřelá a nesrozumitelná. Současně došlo ke zhoršení renálních funkcí. Tyto potíže trvaly asi 3 dny, poté se stav poměrně rychle upravil včetně normalizace renálních funkcí. Acyklovir byl znovu nasazen v redukované dávce 750 mg co 24 h, kdy byla stanovena údolní koncentrace ACV = 1,0 mg/l a CMMG 0,42 mg/l (poměr 0,42). Koncentrace acykloviru v době potíží pacienta nebyla stanovena, z farmakokinetické analýzy však lze odhadnout, že se v té době pohybovala údolní koncentrace kolem 20,0 mg/l a koncentrace CMMG byla (při poměru alespoň 0,42) minimálně 8,4 mg/l. Pacient byl propuštěn s diagnózou encefalopatie a akutní renální selhání jako nežádoucí účinek acykloviru



LITERATURA

1. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 years after the registration of acyclovir: Do we need new anti-herpetic drugs? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3431.
2. Nishii R, Mizuno T, Rehling D, et al. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun.* 2021;12(1):4181.
3. Brandariz-Núñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S, et al. Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):918-926.
4. Abuhelwa Z, Beran A, Venkataramany BS, et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509998/> – affiliation-1 Concurrent nephrotoxicity and neurotoxicity induced by oral valacyclovir in a patient with previously normal kidney function. *Cureus.* 2022;14(3):e23693.
5. Kaciřova I, Urinovska R, Sagan J. Therapeutic monitoring of serum concentrations of acyclovir and its metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine in routine clinical practice. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113852.
6. Årlemalm A, Helldén A, Karlsson L, et al. Rapid determination of acyclovir, its main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine, ganciclovir, and penciclovir in human serum using LC-MS/MS. *Biomed Chromatogr.* 2022;36(4):e5315.
7. Sadjadi SA, Regmi S, Chau T. Acyclovir neurotoxicity in a peritoneal dialysis patient: Report of a case and review of the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Case Rep.* 2018;19:1459-1462.
8. Maximova N, Nisticò D, Luci G, et al. Population pharmacokinetics of intravenous acyclovir in oncologic pediatric patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:865871.
9. Gunness P, Aleksa K, Bend J, et al. Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of the acyclovir aldehyde metabolite. *Transl Res.* 2011;158(5):290-301.
10. Al-Alawi AM, Al-Maqbali JS, Al-Adawi M, et al. Incidence, patterns, risk factors and clinical outcomes of intravenous acyclovir induced nephrotoxicity. *Saudi Pharm J.* 2022;30(6):874-877.
11. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Larsson K, et al. Death delusion. *BMJ.* 2007;335(7633):1305.
12. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-1141.
13. Helldén A, Lycke J, Vander T, et al. The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):945-949.
14. Cotard J. Du délire des négations. *Arch Neurol* 1882;4:152-170, 282-296.
15. Robertson KM, Harvey CL, Cunningham JM. Acyclovir-induced neurotoxicity with a positive cerebrospinal fluid varicella zoster PCR result creating a management dilemma: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):156.
16. Abdalla S, Briand C, Oualha M, et al. Population pharmacokinetics of intravenous and oral acyclovir and oral valacyclovir in pediatric population to optimize dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01426-20.
17. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153.
18. Cies JJ, Moore WS, Miller K, et al. Therapeutic drug monitoring of continuous-infusion acyclovir for disseminated herpes simplex virus infection in a neonate receiving concurrent extracorporeal life support and continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):229-233.
19. Euler M, Axelsson G, Helldén A. Differential diagnosis of central nervous system involvement in a patient treated with acyclovir. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):417-419.
20. Lycke J, Andersen O, Svennerholm B, et al. Acyclovir concentrations in serum and cerebrospinal fluid at steady state. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24(6):947-954.
21. Yang HH, Hsiao YP, Shih HC, et al. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. *Int J Dermatol.* 2007;46(8):883-884.
22. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24(1):195.
23. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis.* 1988;157(2):385-388.
24. Urinovska R, Kaciřova I, Sagan J. Determination of acyclovir and its metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in human serum by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2021;44(16):3080-3088.

Polékové třesy

Pavel Filip^{1,2}, Marek Baláž³

¹Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Center for Magnetic Resonance Research (CMRR), University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

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

Tremor je nejčastějším extrapyramidovým syndromem s mnoha potenciálními příčinami. V klinické praxi se používá mnoho přípravků, které mohou třes exacerbovat nebo přímo vyvolat. Z nejčastějších lze zmínit amiodaron, valproát, antagonisty dopaminu, lithium, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (a noradrenalinu) (SSRI/SNRI) a amitriptylin. Polékové třesy mají obvykle charakter akcentovaného fyziologického třesu, ale v závislosti od příčinného léčiva se může jednat o třes v rámci polékového parkinsonismu. Znalost tremorogenních léků může napomoci rychlé diagnostice, předejít zbytečným testům a umožnit adekvátní kroky – obvykle snížení dávky či vysazení příslušného přípravku nebo jeho náhradu za jiný. Cílem tohoto přehledu je poskytnout lékařům a farmaceutům aktuální informace o skupinách léků, u kterých je nutno pomýšlet na potenciální asociaci s třesem, a informace o možnostech řešení této komplikace.

Klíčová slova: polékový třes, patofyziologie, polékové extrapyramidové syndromy.

Drug-induced tremors

Tremor is the most common movement disorder with several potential causes. There is a multitude of drugs utilised in the clinical practice, which may exacerbate or even cause tremor, the most common ones being amiodarone, valproate, dopamine receptor antagonists, lithium, selective serotonin (and norepinephrine) reuptake inhibitors (SSRI/SNRI) and amitriptyline. Drug-induced tremors usually correspond to enhanced physiological tremor, but, depending on the causal drug, the tremor may be a part of drug-induced parkinsonism. The recognition of tremorogenic drugs may help quick diagnosis, avoid unnecessary tests and lead to adequate actions – usually dose decrease or discontinuation of relevant drug, or its substitution. The aim of this review is to provide physicians and pharmacists with current information on the groups of drugs where a potential association with tremor is to be considered, including the information on possible management of this complication.

Key words: drug-induced tremor, pathophysiology, drug-induced movement disorders.

Úvod

Tremor, rytmický oscilační pohyb části těla vznikající v důsledku střídavých nebo synchronních kontrakcí agonistů a antagonistů, je nejčastějším extrapyramidovým syndromem. Etiologie třesu mohou být různorodé, od akcentovaného fyziologického třesu, přes esenciální, parkinsonský, dystonický, funkční, neuropatický až po polékový třes. Často je těžké spolehlivě určit, jestli to které léčivo tremor způsobilo nebo jenom zvýraznilo tremor již přítomný u pacienta, a to včetně fyziologické-

ho třesu. Odlišení polékového třesu od jiných etiologií vyžaduje pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření a často doplňkové vyšetřovací metody.

Existuje několik rizikových faktorů polékového třesu, z nichž **věk** je jedním z nejvýznamnějších. Tremory jiné etiologie jsou obecně ve vyšším věku častější, což v kombinaci s častou polypragmazií u této skupiny pacientů vede k akcentaci již existujícího třesu (1). I vlastní **polyfarmacie** je důležitým faktorem, který je nutné zvážit – některé tre-

morogenní léky mají aditivní účinky (např. theofylin a β -sympatomimetika u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí; antidepresiva či valproát mohou vést ke zhoršení tremoru vyvolávaného lithiem (2)) a interakce antiepileptik může vést ke zvýšení sérových koncentrací účinných látek (např. valproát). V neposlední řadě je nutné pomýšlet na **efekt dalších onemocnění** – renální selhání, jaterní selhání, předchozí strukturální léze centrální nervové soustavy – mohou akcentovat jinak minimální vliv některých léčiv (3).

Při diagnostice polékových třesů lze využít principy Škály pravděpodobnosti nežádoucích lékových reakcí Naranjo (Narajno Adverse Drug Reaction Probability Scale):

- 1) existence předchozích zpráv o nežádoucích účincích charakteru třesu,
- 2) časový vztah s nasazením a vysazením léčiva,
- 3) souvislost mezi dávkou léčiva a intenzitou třesu,
- 4) dosažení toxických hladin léčiva (např. lithium),
- 5) anamnéza třesu u podobných léčiv (např. salbutamol a salmeterol),
- 6) potenciální objektivizace souvislosti mezi třesem a daným léčivem (elektromyografické vyšetření po užití léčiva).

Samozřejmě je nutné vyloučit jiné příčiny třesu (včetně hyperthyreózy a glykemie). Z klinického hlediska je pro polékový třes typická absence progresu na rozdíl od třesů u neurodegenerativních onemocnění, charakterem připomíná esenciální nebo parkinsonský třes a je většinou bilaterální (i když u polékového parkinsonismu pacienti mohou rozvinout unilaterální klidový třes (4)). V případech, kdy máme jasnou suspekci na externí příčinu třesu, ale bez zjevné korelace v lékové anamnéze, je nutné zvážit možnost intoxikace (5).

Po stanovení diagnózy polékového třesu je k dispozici několik terapeutických možností:

- 1) Pokračování v zavedené terapii – značná část polékových třesů je mírného charakteru a nemusí být pro pacienty obtěžující. V kontextu potenciálně významného benefitu léčiva vyvolávajícího třes je nutné zvážit, zda nebude postačující další sledování pacienta.
- 2) Alternativa/snížení dávky/vysazení léčiva vyvolávajícího třes – zde je nutná pečlivá spolupráce s lékařem indikujícím toto léčivo. Možností je značné množství (převedení z lithia na lamotrigin u bipolární poruchy, přechod na jiné, atypické antipsychotikum a mnoho dalších). V některých případech však může dojít ke zlepšení třesu jednoduchým přechodem na lékovou formu s řízeným uvolňováním (6).
- 3) Symptomatická léčba polékového třesu – u polékových třesů vyvolaných valproátem lze zvážit propranolol, u polékového parkinsonismu anticholinergika či amantadin.

V některých případech však expozice toxickým hladinám určitých látek jako např. lithium či ethanol může vést k dlouhodobému třesu přetrvávajícímu i po vysazení příslušné medikace či ukončení kontaktu s toxickou látkou (7).

Antiarytmika

Amiodaron je antiarytmikum 3. třídy běžně používané k léčbě refrakterní supraventrikulární a ventrikulární arytmie. Neurotoxické nežádoucí účinky jsou v závislosti od dávky uváděny v rozmezí 20 až 40 % u vyšších dávek, ale u dávky 200 mg pouze u méně než 5 % případů (8). Nejčastější publikované neurologické vedlejší účinky zahrnují třes, ataxii, axonální nebo demyelinizační neuropatii, poruchy spánku, ale také kognitivní deficit (9). U značné části pacientů však udržovací dávka 200 mg denně minimalizuje vedlejší účinky za současné dobré kontroly arytmie (10). Třes způsobený amiodaronem je obvykle závislý na dávce, nejčastěji charakterem připomíná esenciální třes. Tremor ale může koexistovat s dalšími výše uvedenými nežádoucími účinky.

Mechanismus rozvoje tremoru u amiodaronu není zcela znám. V mozku byl se svým aktivním metabolitem, desethylamiodaronem, detekován pouze ve velmi nízké koncentraci (11). Může však vést k hyperthyreóze a třesu tudíž až sekundárně a k potenciálně reverzibilní dopaminergní dysfunkci s parkinsonským třesem (12).

V rámci terapie třesu indukovaného amiodaronem je ke zvážení snížení udržovací dávky na výše uváděných 200 mg denně, kompenzace funkce štítné žlázy a v případě neúspěchu lze použít betablokátor (propranolol).

Z dalších antiarytmik vedoucích v ojedinelých případech ke třesu lze také zmínit procainamid a mexiletin (1).

Antidepresiva a stabilizátory nálady

Tremor je potenciálním nežádoucím účinkem selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), několika tricyklických antidepresiv a lithia.

SSRI a SNRI se používají k terapii deprese a anxiety. Lehký tremor končetin nebo brady je běžným nežádoucím účinkem až u 20 % pa-

cientů u různých preparátů této skupiny (13). Jako mechanismus tremoru se udává zvýšení koncentrace serotoninu se sekundární inhibicí dopaminergní transmise či serotoninergní stimulace nucleus olivaris inferior (5). K tremoru může vést také vysazení SSRI/SNRI, v kombinaci s častějšími příznaky z vysazení jako závratě, nauzea, letargie a bolesti hlavy, s ústupem během několika dnů až týdnů. V tomto případě může napomoci pomalejší vysazování přes subterapeutické dávky (14). A v neposlední řadě se může tremor spojený se SSRI objevit u pacientů se serotoninovým syndromem. U tohoto potenciálně život ohrožujícího stavu bývá popisována hypertonie, hyperreflexie, diaforéza a tělesná teplota nad 38 °C. Třes může být dokonce pozorován u mírných případů serotoninového syndromu v kombinaci s nevolností a neklidem (15). Léčba je založena na vysazení příslušného léčiva a podpůrných opatřeních.

Tricyklická antidepresiva se používají v mnoha indikacích, od depresí, přes neuropatickou bolest až po bolesti hlavy. Zejména amitriptylin může vést k významnému třesu horních končetin omezujícímu i základní aktivity (16). I když se v mnoha případech s pokračující terapií třes zlepšuje, je v závislosti od celkové situace někdy nutné vysazení přípravku. Mechanismem indukce třesu je pravděpodobně akcentace fyziologického třesu.

Lithium je předepisováno u poruch nálady, jako je např. bipolární porucha. Vzhledem k úzkému terapeutickému oknu a riziku toxicity je nutné pečlivé sledování jeho sérových koncentrací. Nejčastějším typem třesu způsobeným lithiem je akcentovaný fyziologický třes intenzity omezující u až třetiny pacientů běžné aktivity, což může vést k non-compliance (17). I když se třes může objevovat u různých sérových koncentrací, nejčastější je u vysokých hladin. Významným faktorem v tomto terénu je polyfarmacie a kombinace s určitými léčivy akcentujícími toxicitu lithia jako např. tricyklická antidepresiva, SSRI nebo valproát (2). Podobně jako u tricyklických antidepresiv však má třes u lithia tendenci s postupem času na stabilních dávkách ustupovat.

Antikonvulziva

Nejčastějším nežádoucím účinkem antikonvulziv je právě tremor, s uváděnou prevalencí až na úrovni 45 % (18). Valproát

je antiepileptikem nejčastěji vyvolávajícím třes postihující různé části těla. Vyšší dávky valproátu a delší doba léčby zvyšují obecně riziko rozvoje třesu (19), i když neexistuje zjevná shoda na míře asociace mezi sérovými koncentracemi valproátu a třesem. Klinicky může třes vyvolaný valproátem připomínat esenciální třes, i když bývá popisována vyšší frekvence třesu hlavy, hlasu, jazyka a postižení dolních končetin (20). Valproát však může vést také k polékovému parkinsonskému syndromu s dominantně klidovým třesem, i když s významně nižší prevalencí.

Tremor mohou způsobovat i jiná antikonvulziva: byl popsán intenzivní třes u lamotriginu v důsledku afekce cerebelárních funkcí a dokonce potenciálně cerebelární atrofie (21), posturální třes u topiramátu v monoterapii nebo v kombinaci se SSRI (22) nebo u pregabalínu, kde může být kombinován s cerebelárním syndromem (23). Na druhou stranu je však nutné připomenout, že některá antiepileptika se používají přímo k terapii tremoru, např. primidon, karbamazepin, gabapentin, topiramát a klonazepam (24).

Beta-sympatomimetika

Beta-sympatomimetika jako např. salbutamol, formoterol a salmeterol jsou běžně předepisována u astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Tremor je relativně častým nežádoucím účinkem těchto přípravků, vyskytuje se u 7–20 % pacientů používajících inhalační salbutamol (25), se závažností úměrnou dávce přípravku. S postupem času může tento nežádoucí účinek ustupovat. U salmeterolu je četnost třesu významně nižší, na úrovni 1–7 % pacientů (26). Mechanismus tohoto nežádoucího účinku je pravděpodobně periferní – β -adrenergní receptory se nachází ve svalových vřeténkách a jejich stimulace zvyrazňuje fyziologický třes (27).

Antagonisté a depletory dopaminu

Antagonisty dopaminu lze použít k léčbě např. tiků, psychózy a nekompenzované deprese. Třes spojený s těmito přípravky je obecně součástí polékového parkinsonismu, který se může rozvinout u až 15–60 % pacientů léčených typickými neuroleptiky (chlorpromazin, haloperidol) (28). Rizikové faktory

rozvoje polékového parkinsonismu zahrnují vyšší věk a rodinnou anamnézu. Je častější u žen. Tremor se obvykle objevuje na horních končetinách a vykazuje významnou asymetrii. Novější atypická neuroleptika (např. olanzapin, quetiapin a ziprasidon) mají obecně nižší riziko rozvoje polékového parkinsonismu. Reverzibilita polékového parkinsonismu však není uniformní a závisí od mnoha faktorů. Ústup tohoto nežádoucího účinku po vysazení neuroleptika nebo přechodu na méně rizikový přípravek může trvat až 15 měsíců (5).

Zvláštní skupinou polékového třesu je tardivní tremor, který se objevuje po mnoha letech terapie neuroleptiky (29). Mívá obecně vyšší amplitudu než běžný parkinsonský třes, často interferuje s každodenními aktivitami a lze jej řešit neuroleptiky nebo depletory dopaminu, i když literatura není v tomto ohledu jednoznačná (30).

Depletory dopaminu, např. tetrabenazin, se používají v léčbě Huntingtonovy nemoci a tardivních dyskinezií. Mohou vyvolat významný polékový parkinsonismus s klidovým tremorem. Vysazení přípravku však vede k rychlému ústupu tohoto nežádoucího účinku (31).

Gastrointestinální léčiva

Metoklopramid je antagonist dopaminových receptorů, který se v minulosti relativně často používal v terapii gastroezofageálního refluxu. Toto léčivo však může vyvolat polékový parkinsonismus nebo třes podobný esenciálnímu tremoru, dokonce s doloženou pozitivní reakcí na etanol (32). Kromě toho může metoklopramid vyvolat akutní extrapyramidovou symptomatologii, obecně dystonického charakteru až do úrovně status dystonicus. Mechanismus tohoto účinku může být založen na inhibici dopaminových receptorů, ale také cholinomimetickém působení přípravku (32).

Misoprostol, analog prostaglandinu E1 používaný k profylaxi žaludečních vředů, může v rámci akutních toxických účinků vyvolávat třes (33). Také dříve používaný cimetidin (antagonista H₂ receptoru) může způsobovat exacerbaci akčního a posturálního třesu. Mechanismus tohoto nežádoucího účinku může vycházet z interference s histaminergní supresí fyziologického třesu (34).

Hormony

Třes se může objevit v důsledku předávkování levothyroxinem (35). Frekvence třesu podobného thyreotoxikóze obecně odpovídá fyziologickému třesu, ale s akcentovanou amplitudou. Thyrotoxický třes reaguje na terapii thyreotoxikózy karbimazolem nebo lze použít β -sympatolytika (36).

Z dalších přípravků lze zmínit medroxyprogesteron používaný v léčbě pokročilého karcinomu prsu (37) a adrenalin v prevenci anafylaktického šoku (38).

Imunosupresiva

Inhibitory kalcineurinu jako např. cyklosporin a takrolimus se používají v transplantologii a v léčbě autoimunitních onemocnění. Cyklosporin může vyvolávat třes až u 40 % pacientů, i když obecně mírné intenzity (39). Na druhou stranu tremor u takrolimu popsán u pacientů po transplantaci jater byl závažný a interferoval s každodenními aktivitami. Snížení dávky však vedlo ke zlepšení tohoto nežádoucího účinku (40). Interferony používané v různých indikacích mohou také způsobovat samotný třes nebo dokonce třes v kombinaci s parkinsonismem u starších osob. Jeho příčinou je pravděpodobně inhibice dopaminergního systému touto látkou (41).

V neposlední řadě byl třes popsán u léčiv, jako jsou nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab a atezolizumab – inhibitorů kontrolních bodů imunitní reakce (42) používaných v terapii různých druhů malignit. Byly popsány případy autoimunitní encefalitidy, včetně limbické. Autoři se však neshodují, jestli je třes vyvolaný přímo vlastním přípravkem, nebo sekundární v důsledku zmiňované encefalitidy (43, 44).

Antibiotika, antivirotika a antimykotika

Třes byl popsán u kotrimoxazolu v terapii infekce *Pneumocystis carinii* u pacientů s AIDS (45), vidarabinu v terapii herpes zoster (46) a u acikloviru ve stejné indikaci. Tremor u acikloviru je závislý na dávce a obecně vymizí několik dní po vysazení přípravku (47). Dále lze zmínit vzácné případy třesu po antimykotikách, jako je amfotericin B (48) a flukonazol (49).

Protinádorová chemoterapeutika

Tremorogenních je také několik protinádorových chemoterapeutik – thalidomid s mírným reverzibilním třesem (50), cytarabin s třesem v terénu cerebelárního syndromu v důsledku toxicity přípravku pro Purkyňovy buňky (51), cisplatina a tamoxifen (1).

LITERATURA

1. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol.* 2005;4(12):866-876.
2. Factor SA. Lithium-induced movement disorders. In: *Drug-induced movement disorders.* CRC Press; 2004. s. 226-249.
3. Sethi KD, Patel B, Meador KJ. Metoclopramide-induced parkinsonism. *South Med J.* 1989;82(12):1581-1582.
4. Sethi KD, Zamrini EY. Asymmetry in clinical features of drug-induced parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990;2(1):64-66.
5. Baizabal-Carvallo JF, Morgan JC. Drug-induced tremor, clinical features, diagnostic approach and management. *J Neurol Sci.* 2022;435:120192.
6. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-TacR (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant.* 2015;29(9):796-805.
7. Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into pathophysiology from medication-induced tremor. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 2017;7.
8. Bongard V, Marc D, Philippe V, Jean-Louis M, Maryse LM. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther.* 2006;13(4):315-319.
9. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1998;18(6P2):1385-1455.
10. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J.* 1983;106(4):916-923.
11. Brien JF, Jimmo S, Brennan FJ, Ford SE, Armstrong PW. Distribution of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, in human tissues. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65(3):360-364.
12. Werner EG, Olanow CW. Parkinsonism and amiodarone therapy. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1989;25(6):630-632.
13. Diaz-Martinez A, Benassinni O, Ontiveros A, Gonzalez S, Salin R, Basquedano G, et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. *Clin Ther.* 1998;20(3):467-476.
14. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(6):538-546.
15. Gareil N, Greenway KT, Tabbane K, Joob R. Serotonin syndrome: SSRIs are not the only culprit. *J Psychiatry Neurosci.* 2021;46(3):E369-70.
16. Watanabe S, Yokoyama S, Kubo S, Iwai H, Kuyama C. A double-blind controlled study of clinical efficacy of maprotiline and amitriptyline in depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1978;32(1):1-31.
17. Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand.*

Závěr

Polékové třesy nejsou vzácností v klinické praxi i vzhledem k relativně četnému použití přípravků, které mohou třes vyvolávat. Značná část polékových třesů má charakter akcentovaného fyziologického třesu, ale lékaři by neměli zapomínat na možnost exacerbace nebo akcentace preexistujícího esenciálního třesu nebo rozvíjející se Parkinsonovy nemoci,

kdy nasazením suspektního přípravku došlo pouze k demaskování do té doby skrytého onemocnění. Diferenciální diagnostika tudíž musí pomýšlet i na tyto případy. Hypotézy o velice různorodých potenciálních mechanismech rozvoje tohoto nežádoucího účinku však v neposlední řadě poskytují zajímavý přehled mechanismů a struktur, které mohou fungovat jako generátory třesu.

- 2014;129(1):17-23.
18. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(2):147-151.
19. Zhang CQ, He BM, Hu ML, Sun HB. Risk of valproic acid-related tremor: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11:576579.
20. Paparella G, Angelini L, De Biase A, Cannavacciuolo A, Collella D, Di Bonaventura C, et al. Clinical and kinematic features of valproate-induced tremor and differences with essential tremor. *The Cerebellum.* 2021;20(3):374-383.
21. Kovács A, Farkas Z, Kelemen A, Juhos V, Szűcs A, Kamondi A. Lamotrigine induces tremor among epilepsy patients probably via cerebellar pathways. *Tohoku J Exp Med.* 2019;248(4):273-284.
22. Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ. Reversible tremor, myoclonus, and fasciculations associated with topiramate use for migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(3):157-159.
23. Rissardo JP, Caprara ALF. Pregabalin-associated movement disorders: A literature review. *Brain Circ.* 2020;6(2):96.
24. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *bmj.* 2019;366.
25. Mazer B, Figueroa-Rosario W, Bender B. The effect of albuterol aerosol on fine-motor performance in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(2):243-248.
26. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(2):247-250.
27. Baker MR, Baker SN. Beta-adrenergic modulation of tremor and corticomuscular coherence in humans. *PLoS One.* 2012;7(11):e49088.
28. Sethi KD. Movement disorders induced by dopamine blocking agents. In: *Seminars in neurology.* Copyright\copyright 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 2001. s. 059-68.
29. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1992;7(1):53-57.
30. Kertesz DP, Swartz MV, Tadger S, Ploski I, Barak Y. Tetraabenazine for tardive tremor in elderly adults: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(1):23-25.
31. Calne DB, Webster RA. Tremor induced by tetraabenazine. *Br J Pharmacol.* 1969;37(2):468.
32. Acharya SR, Kumar TN, Vassadhara C. Metoclopramide-a cholinomimetic tremorogen? In: *Metoclopramide-a cholinomimetic tremorogen?* 1982.
33. Graber DJ, Meier KH. Acute misoprostol toxicity. *Ann Emerg Med.* 1991;20(5):549-551.
34. Bateman DN, Bevan P, Longley BP, Mastaglia F, Wandless I. Cimetidine induced postural and action tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981;44(1):94.
35. Mandel SH, Magnusson AR, Burton BT, Swanson JR, LaFran-

- chi SH. Massive levothyroxine ingestion: conservative management. *Clin Pediatr (Phila).* 1989;28(8):374-376.
36. Abila B, Lazarus JH, Kingswood JC, Marshall RW, Wilson JF, Richens A. Tremor: an alternative approach for investigating adrenergic mechanisms in thyrotoxicosis? *Clin Sci Lond Engl.* 1979. 1985;69(4):459-463.
37. Falkson G, Falkson HC. A phase II study of high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1983;11(1):16-18.
38. Simons FER, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):171-175.
39. Gijtenbeek JM, Van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol.* 1999;246(5):339-346.
40. Wijidicks EF, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RA. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1994;35(4):498-501.
41. Sarasombath P, Sumida KN, Kaku DA. Parkinsonism associated with interferon alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Hawaii Med J.* 2002;61(3).
42. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Marchal C, et al. Central nervous system complications associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):772-778.
43. Xing F, Marsili L, Truong DD. Parkinsonism in viral, paraneoplastic, and autoimmune diseases. *J Neurol Sci.* 2022;433:120014.
44. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol-Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2019;6(6).
45. Borucki MJ, Matzke DS, Pollard RB. Tremor induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1988;109(1):77-78.
46. Burdge DR, Chow AW, Sacks SL. Neurotoxic effects during vidarabine therapy for herpes zoster. *Can Med Assoc J.* 1985;132(4):392.
47. Rashedi S, Brieu L, Mooney M, Giancarlo T, Khatib R, Wilson FM. Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis. *J Intern Med.* 1993;234(5):507-511.
48. Ellis WG, Sobel RA, Nielsen SL. Leukoencephalopathy in patients treated with amphotericin B methyl ester. *J Infect Dis.* 1982;146(2):125-137.
49. Quabeck K, Müller KD, Beelen DW, Dermoumi H, Köbel M, Kraft J, et al. Prophylaxis and treatment of fungal infections with fluconazole in bone marrow transplant patients. *Mycoses.* 1990;33(15):19-26.
50. Chiruka S, Chapman CS. Severe tremors associated with use of thalidomide. *Am J Hematol.* 2005;78(1):81-82.
51. Dworkin LA, Goldman RD, Zivin LS, Fuchs PC. Cerebellar toxicity following high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):613-616.

Bezpečnost podávání léčiv sestrou pacientům v lůžkových zdravotnických zařízeních: přehled literatury

Ondřej Tesař, Lucie Malečová, Martin Doseděl, Kateřina Malá-Ládová, Josef Malý

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Proces podání léčiv sestrou ve zdravotnickém zařízení je jedním z nejrizikovějších kroků stran lékových pochybení, a to i přes to, že jsou léčiva pod přímou kontrolou zdravotníka. Cílem předkládaného článku bylo vytvoření přehledu publikované literatury a diskuze zjištěných výsledků týkajících se podávání léčiv sestrou pacientům ve zdravotnickém zařízení s důrazem na léková pochybení související s touto činností. Při vyhledávání bylo v databázi PubMed identifikováno 250 prací, z nichž vstupní kritéria splnilo 43 prací, které byly použity k vypracování přehledu. Zjistili jsme, že léková pochybení při podání léčiv (MAE) jsou velmi častá. Jako nejpresnější a nejspolehlivější způsob sledování MAE byla identifikována metoda přímého pozorování.

Klíčová slova: lékové pochybení při podání léčiv (MAE), lékové pochybení, podání léčiv, sestra, nemocnice.

Safety of medication administration by nurses in inpatient healthcare facilities: a review of the literature

Medication administration by a nurse is one of the riskiest processes in a healthcare facility in which medication error occurs, despite the fact the medication is under the direct control of the healthcare professional. The aim of this work was to create an overview of the published literature and to discuss results regarding medication administration to inpatients by the nurse in healthcare facilities focussing, with emphasis on medication errors related to this activity. During the search, we identified 250 papers in the PubMed database, of which 43 studies met the inclusion criteria, and were used to compile the review. We found medication administration error (MAE) very common. We identify the direct observation method as the most suitable and reliable.

Key words: medication administration error (MAE), medication error, medication administration, nurse, hospital.

Úvod a cíl práce

Poškození pacienta při poskytování zdravotní péče vede celosvětově ke zvýšení morbidity, dodatečných nákladů na zdravotní péči i mortality pacientů (1), přičemž léková pochybení jsou dle Světové zdravotnické organizace jejich jednou z hlavních příčin (2). K lékovému pochybení přitom může dojít na všech úrovních, tj. při předepisování, objednávání, výdeji léčiv a dále při jejich přípravě, uchovávání a podávání (3). Léková pochybení při podávání léčiv (tzv. „medication administration errors“ (MAE)) tvoří až 53 % všech lékových pochybení (4). Stran prevence MAE hraje sestra zásadní roli. Zabezpečuje bezpečné uchování léčiv na oddělení, podává léčiva pacientovi, zajišťuje edukaci pacientů nebo rodinných příslušníků o správném užívání léčiv,

sleduje odpověď pacienta na podaná léčiva a zaznamenává do zdravotnické dokumentace podání léčiv pacientovi. Současně je obvykle posledním zdravotníkem, který je v kontaktu s léčivem před jejich podáním pacientovi a může tak teoreticky zabránit MAE (5).

Cílem předkládaného článku bylo vytvořit aktuální přehled publikované literatury a diskutovat zjištěné výsledky týkající se podávání léčiv sestrou pacientům ve zdravotnickém zařízení s důrazem na MAE.

Metodika

Pro zpracování tohoto přehledu literatury byla použita databáze PubMed, která byla prohledána za užití neindexovaných i indexovaných („Medical Subject Headings“ – MeSH) klíčových

slov. Přehled klíčových slov a jejich kombinací je uveden v Tab. 1. Vyhledávány byly práce publikované v anglickém jazyce v období 1/2003 až 1/2022. Z přehledu byly vyřazeny přehledová sdělení, krátká sdělení a kazuistiky a dále práce, které se nezabývaly MAE, podáním léčiv pacientům na lůžkách v nemocnici nebo podáním léčiv sestrou. Dále nebyly do přehledu zařazeny práce, které zkoumaly pouze podání infuzí nebo které byly zaměřeny na jedno konkrétní léčivo nebo úzkou skupinu léčiv.

Výsledky

Celkem bylo nalezeno 250 prací. Na základě výše uvedených kritérií jich bylo 178 vyloučeno po posouzení abstraktu, dalších 29 po obdržení plného textu. Do přehledu bylo

Tab. 1. Přehled klíčových slov a jejich vzájemná kombinace

„Medication error“[All Fields] AND „Administration“[All Fields]	AND	(„Nurse“[All Fields] OR „Nursing Staff“[All Fields]) AND („Hospital“[All Fields] OR „Medical ward“[All Fields] OR „Hospital ward“[All Fields])
OR		
„Medication administration“[All Fields] AND „Error“[All Fields]		
OR		OR
„Administration Error“[All Fields]		„Hospitals“[MeSH Terms] AND „Nurses“[MeSH Terms]
OR		
„Medication Errors“[MeSH Major Topic]		

zahrnuto 43 prací (Tab. 2). Celkem jedenáct prací bylo deskriptivních, dvacet jedna prací bylo kategorizováno jako analytická studie a jedenáct prací bylo intervenčních. 27 (63 %) nalezených prací bylo monocentrických.

Nejčastěji použitou metodou pro sběr dat byla tzv. metoda přímého pozorování, kdy pozorovatel doprovází sestru při podání léčiv, zapisuje si pozorované skutečnosti a případná MAE následně konfrontuje se zdravotnickou dokumentací. Nejčastěji byla v těchto pracích prevalence MAE vyjádřena jako počet podaných nebo opomenutých dávek (tzv. „opportunity for error“ – OE), u kterých došlo k minimálně jedné MAE, k celkovému počtu OE. U tří prací byla zaznamenána prevalence MAE menší než 5 % (6–8), u devíti mezi 5 až 15 % (9–17), u šesti mezi 15 až 28 % (18–23), u dvou až 36 % (24, 25), u dvou více než 50 % (26, 27). V osmi pracích byl výskyt MAE vyjádřen jako celkový počet MAE nebo jako počet MAE na jeden OE, na pacienta nebo na sestru (28–35).

Druhá nejčastější metoda byla analýza nahlášených MAE, a to buď společně s dotazníkovým šetřením (36–38), nebo samostatně (39–42). Dalšími metodami byla analýza výstrah MAE v uzavřeném elektronickém systému podání léčiv s autorizací pomocí čárového kódu (43, 44), kontinuální monitoring zdravotnické dokumentace (45, 46) nebo vedení deníku, do kterého sestra denně zaznamenávala kromě svých lékových pochybení množství spánku, náladu, příjem kofeinu atp. (47, 48).

U osmnácti z jednadvaceti analytických studií zařazených do přehledu byly nalezeny asociace mezi MAE a potenciálními faktory MAE související:

- s organizací práce na oddělení (s nejednoznačností v preskripci (14), s nastavením nemocnice (19), s chybějícími směrnicemi a s nedostatkem výcviku sester (27), se špatnou komunikací (32), s volností ve výkonu kompetencí, se složitostí imple-

mentovaných technologií a s přítomností sester specializovaných na podávání léčiv (36), s pracovním prostředím (37)),

- se stresem (s denní dobou nebo s typem směny (9, 23, 27, 28, 29, 32, 44), s pracovní vytížeností sester (13, 14, 19, 20, 29, 42, 44), s nestandardním podáním (13, 44), s dnem v týdnu (28), s vyrušením sestry (13, 19, 22, 27, 29, 32, 35)),
- s individuálními charakteristikami sestry (se znalostmi nebo se vzděláním (27, 32, 42), s délkou praxe (29, 44), s věkem (29)),
- s charakteristikami pacientů (23, 29, 42),
- s vlastnostmi konkrétního léčiva (20, 23, 44).

V sedmi z jedenácti intervenčních studií se pomocí navržených intervencí podařilo významně snížit prevalence MAE. Byla zkoumána efektivita zavedených systémových opatření technologického (6, 12, 18), edukačního (8, 24, 26) nebo organizačního (46) charakteru.

Diskuze

Ačkoliv od publikace „To Err is Human“ (49), která odstartovala zvýšenou pozornost stran bezpečnosti ve zdravotnictví, uběhlo již více než 20 let, je toto téma stále aktuální a MAE zůstávají celosvětově významným problémem. Při sledování MAE v České republice se nyní spoléhá na systém hlášení nežádoucích událostí (50). Zůstává však otázkou, zda je toto opatření dostatečné a spolehlivé. Výhodou tohoto systému je finanční nenáročnost. Nevýhodou je nízká efektivita a spolehlivost, ukazuje jen zlomek MAE, a to pouze těch, kterých si je zdravotnický pracovník, který je hlásí, vědom (5). Limity tohoto způsobu sběru dat jsou patrné při porovnání s metodou přímého pozorování, kde se prevalence MAE pohybuje v desítkách % OE, zatímco při použití této metody je prevalence v jednotkách na 1 000 propuštěných pacientů (39) nebo na 1 000 pacientodnů (37, 38). Kromě těchto dvou způsobů je možné provést

analýzu zdravotnické dokumentace, nicméně bez kombinace s přímým pozorováním lze takto identifikovat jen léková pochybení vzniklá v jiných fázích zacházení s léčivem (při preskripci, transkripci, dispenzací nebo monitoringu) (5). Jiné metody, jako jsou analýza výstrah MAE v uzavřeném elektronickém systému podání léčiv nebo kontinuální monitoring dokumentace, mají pravděpodobně jen omezené využití – např. pro analýzu vztahu mezi vyrušením sestry a MAE (43) nebo analýzu opomenutých dávek léčiv (45).

Celkovou prevalenci MAE lze stanovit velmi obtížně. V jednotlivých studiích jsou nejen odlišnosti geografické a v designu, ale zejména v množství sledovaných typů MAE a v definici jednotlivých MAE. Nejčastěji byly použity dva přístupy. První z nich zahrnoval sledování adherence k tzv. „five rights“ (podání správného léčiva, ve správné dávce, správnému pacientovi, správnou cestou, ve správný čas) (5). Druhý přístup se orientoval na sledování jednotlivých typů MAE např. podle taxonomie Národního koordinačního centra pro hlášení a prevenci lékových pochybení („National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention“ – NCCMERP), kde jsou MAE kategorizovány jako opomenutá dávka, nesprávná dávka, špatná síla nebo koncentrace, špatné léčivo, špatná léková forma, špatná technika podání, špatná cesta podání, špatná rychlost podání, špatná délka podání, špatný čas, špatný pacient, pochybení v monitoringu, nepoužitelné léčivo a ostatní pochybení (51). Nicméně detailním pohledem pouze na jednotlivé MAE byly opomíjeny systémové faktory, které by se mohly na MAE významně podílet (5). Některé studie zahrnuté v přehledu tento problém částečně vyřešily sledováním podání léčiv v širším kontextu – např. sledováním nevhodných návyků sester při podávání léčiv nebo sledováním různých procesních pochybení (např. hygiena rukou, identifikace pacienta, dvojí kontrola dávky, vyrušení sestry) (8, 11, 19, 22, 33). Žádná ze studií se však nezabývala analýzou vlivu těchto pochybení (kromě vyrušení sester, viz výše) na výskyt MAE. Taktéž v žádné z dostupných studií nebyl sledován management podání léčiv ve vztahu k potravě nebo nápojům, ačkoliv může významně ovlivňovat terapeutickou hodnotu léčiv (52). Není známo, zda je této problematice věnována adekvátní pozornost

Tab. 2. Přehled studií zabývajících se pochybeními při podání léčiv sestrami v nemocnicích

První autor, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie a hlavní metody sběru dat	Sledované nemocnice a oddělení	Systémy pro podporu podání léčiv	Velikost souboru	Výsledky
Jessurun JG, 2022, Nizozemsko	Analýza frekvence a identifikace faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	2 NEM: INT, CHIR, OST	EP, ED	2 576 OE, 235 sester, 416 pacientů	Prevalence MAE: 13,7% OE (z toho 88,1 % nezávažné). Nejčastější MAE: opomenutí, nesprávná dávka, nakládání s léčivem. Asociace: Denní doba podání
Jessurun JG, 2021, Nizozemsko	Efektivita JD a ČK stran MAE. Analýza spokojenosti	INTERV Přímé pozorování, dotazník	2 NEM: INT, CHIR, OST	EP, ED, JD, ČK	3 120 OE (1490 OE před, 1 630 po intervenci)	Prevalence MAE: 19,5% OE (z toho 3,0% závažná) před, 15,8% OE (z toho 0,3% závažná) po intervenci. JD a ČK zlepšují bezpečnost pacienta. Nutnost zlepšení adherence k těmto opatřením
Berdot S, 2021, Francie	Efektivita vest „nerušit“ stran MAE	INTERV Přímé pozorování	4 NEM	–	8472 OE, 178 sester, 1 346 pacientů	Prevalence MAE (intervence): 4,9% OE před, 7,1 % OE po intervenci. Prevalence MAE (kontrola): 6,4% OE před, 6,2% OE po intervenci. Nebyla nalezena asociace mezi nošením vest a frekvencí MAE
Mekonen EG, 2020, Etiopie	Analýza frekvence a identifikace faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	3 NEM	–	Pozorování: 200 sester Dotazník: 332 sester	Pozorování: Jen 5% sester při pozorování nepochybovalo. Dotazník: 54% sester během předchozích 12 měsíců alespoň jednou pochybovalo. Asociace: Znalosti, špatná komunikace, stres, vyrušení, typ směny
Owens K, 2020, USA	Efektivita ČK stran MAE. Analýza spokojenosti	INTERV Přímé pozorování, dotazník	1 NEM: OST	ED, ČK	1 332 OE (676 OE před, 656 po intervenci)	Prevalence MAE: 3,0 % OE před, 0,8 % OE po intervenci. ČK zastavil 2 MAE, dále snížil frekvenci MAE „nesprávná dávka“
Wondmienen A, 2020, Etiopie	Analýza frekvence a identifikace faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	3 NEM	–	255 OE, 298 sester	V 96% OE byla narušena bezpečnost pacienta. 68,1% sester mělo vlastní zkušenost s MAE za posledních 12 měsíců, nejčastěji pochybení v čase. Asociace: Nedostatek zkušeností a tréninku, chybějící směrnice, vyrušení, typ směny
Bonafide CP, 2020, USA	Analýza asociace mezi MAE a telefonními hovory	RETRO-ANA Telefonní hovory, alerty ČK, nahlášené MAE	1 NEM: OST	ED, ČK	238 540 OE, 258 sester, 3 308 pacientů	8,3% OE minimálně jedno vyrušení sestry telefonním hovorem, 44,7% OE textovou zprávou. Prevalence MAE: 3,1% bez vyrušení, 3,7% u hovoru, 3,2% u textové zprávy. Nebyla nalezena asociace mezi vyrušením telefonem a frekvencí MAE
Raja, 2019, Pákistán	Analýza asociace mezi vyrušením sestry a MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	2 NEM	–	716 OE, 204 sester	Asociace: Vyrušení sestry (91% sester, které byly vyrušeny, pochybovalo)
Labib JR, 2018, Egypt	Analýza znalostí a praktik sester při podání rizikových léčiv	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	1 NEM: OST	–	87 pacientů	79,5% novorozenců bylo vystaveno minimálně jednomu MAE. Nejčastější MAE: nesprávná dávka, záměna léčiva, opomenutí. Úroveň teoretických znalostí byla vyšší než jejich praktická aplikace
Rishoej RM, 2018, Dánsko	Identifikace a analýza MAE a PNP na dětských odděleních	PROSP-DESKR Přímé pozorování, analýza dokumentace	1 NEM: OST	EP	239 OE, 39 sester, 5 lékařů	Prevalence MAE: 8,0% OE. Prevalence PNP: 4 PNP na 1 OE
Johnson M, 2017, Austrálie	Analýza vyrušení, MAE a PE	PROSP-DESKR Přímé pozorování	1 NEM: CHIR, OST	–	56 procesů podání léčiv, 47 pacientů	Celkem vyrušení sestry 108 podání. Bez vyrušení jen jeden proces podání léčiv. Nalezeny 2 MAE a 19 PE
Blignaut AJ, 2017, JAR	Analýza prevalence a faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	8 NEM	–	1 847 OE, 315 pacientů	Prevalence MAE: 16,0% OE. Nejčastější MAE: nesprávný čas podání (43%), opomenutí (41%). Nalezeno 1 824 PE. Asociace: nemocnice, obsazenost oddělení, vyrušení
Hwang Y, 2016, Jižní Korea	Analýza prevalence a faktorů MAE v uzavřeném systému	RETRO-ANA Alerty ČK	1 NEM	EP, ED, ČK	5 138 512 OE, 30 232 pacientů	Prevalence MAE (výstrahy): 1,22% OE. Asociace: nestandardní čas podání, nouzové podání, počet podaných dávek léčiv, cesta podání, délka zaměstnání, typ směny
al Tehewy M, 2016, Egypt	Identifikace faktorů a prevalence MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	1 NEM: INT, CHIR, OST	–	2 400 OE, 28 sester, 237 pacientů	Prevalence MAE: 2,67 MAE na 1 OE (z toho 0,76 % závažné). Nejčastější MAE: 91,0% OE (dokumentace), 78,9% OE (technika podání), 37,7% OE (dávka), 36,7% OE (nesprávný čas podání). Asociace: Denní doba, den v týdnu
Leite B, 2016, Brazílie	Identifikace důvodů nepodání léčiv pacientovi	PROSP-DESKR Kontinuální monitoring dokumentace	1 NEM	–	1119 předepsaných léčiv	238 léčiv nepodáno. Důvody: 58% opomenutí, 17,2% propuštění, 12,2% smrt, 4,6% odmítnutí, 2,5% změna, 5,5% ostatní
Feleke SA, 2015, Etiopie	Analýza prevalence a faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování, dotazník	1 NEM	–	360 OE, 263 pacientů	98,8% pacientů se setkala s minimálně jedním MAE, 56,7% pacientů se třemi a více MAE. Asociace: Věk sestry a pacienta, délka praxe sestry, počet sester na oddělení, vyrušení, typ směny a cesta podání léčiva

Autor, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie a hlavní metody sběru dat	Sledované nemocnice a oddělení	Systémy pro podporu podání léčiv	Velikost souboru	Výsledky
Wang HF, 2015, Čína	Analýza frekvence MAE před a po akreditaci	RETRO-DESKR Nahlášené MAE	1 NEM	–	35 920 pacientů (1. pololetí 2011); 48 397 pacientů (1. pololetí 2014)	Signifikantní pokles v nahlášených MAE na počet propuštěných pacientů: 0,338 % (1. pololetí 2011), 0,132 % (1. pololetí 2014) po akreditaci. Nejčastější MAE: Opomenutí (33,4 %), záměna pacienta (17,8 %)
Cottney A, 2015, Velká Británie	Analýza MAE v psychiatrických nemocnicích	PROSP-ANA Přímé pozorování	43 Oddělení: OST	–	4 177 OE	Prevalence MAE: 3,3 % OE (z toho 11 % klinicky závažné). Nejčastější MAE: opomenutí (37 %), nesprávná dávka (18 %), nesprávná léková forma (12 %). Asociace: přerušení podání sestrou pro jiné povinnosti, podání léčiv dle potřeby, počet pacientů na oddělení, počet léčiv
Härkänen M, 2015, Finsko	Analýza prevalence a faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	1 NEM: INT, CHIR	ED	1 058 OE	22,2 % OE obsahovalo minimálně jedno lékové pochybení (z toho 63,4 % MAE; 3,4 % MAE závažné). Asociace: Den v týdnu, typ směny, vyrušení (pomoc týmu), léčiva podávaná dle potřeby, frekvence a množství podávaných léčiv
Cousein E, 2014, Francie	Efektivita JD a AUT stran MAE	INTERV Přímé pozorování	1 NEM: OST	EP, ED, JD, AUT	1 398 OE (615 OE před, 783 OE po intervenci)	Prevalence MAE: 10,6 % OE před, 5,0 % OE po intervenci. Závažné pochybení nepozorováno. Intervence významně snížila výskyt MAE
Gunningberg L, 2014, Švédsko	Průzkum MAE a dodržování správné praxe	PROSP-DESKR Přímé pozorování	1 NEM: CHIR	ED	306 OE	Prevalence MAE: 18 % OE. Dodržování správné praxe: dvojitá identifikace pacienta 9 % OE, vysvětlení léčby 11 % OE, označení léčiva štítkem 25 % OE
Cottney A, 2014, Velká Británie	Efektivita AUT stran MAE	INTERV Přímé pozorování	1 NEM: OST	ED, AUT	3 437 OE, 1 542 OE před 1 895 OE po intervenci	Prevalence MAE: 8,9 % OE před, 7,2 % OE po intervenci. Intervence nevedla ke statisticky (ani klinicky) významnému poklesu frekvence MAE
Hung CC, 2015, Čína – Taiwan	Analýza faktorů MAE	PROSP-ANA Dotazník, nahlášené MAE	3 NEM	–	1 354 sester a 64 hlavních sester	1 040 sester vyplnilo dotazník, do analýzy zahrnuto 977 dotazníků. Asociace: profesní autonomie, komplexní technologie, přítomnost expertních sester
Nguyen HT, 2014, Vietnam	Efektivita edukace stran MAE	INTERV Přímé pozorování	1 NEM: CHIR, OST	–	1 204 OE (516 OE před, 688 OE po intervenci)	Prevalence MAE (intervenční skupina): 64,0 % OE (236) před, 48,9 % OE (407) po intervenci. Prevalence MAE (kontrolní skupina): 57,9 % OE (280) před, 64,1 % OE (281) po intervenci. Signifikantní pokles frekvence MAE v intervenční skupině. Asociace: typ přípravy, typ intravenózního podání, ATC kategorie
Samaranayake NR, 2013, Čína – Hong Kong	Analýza možností včasného zachytu lékových pochybení	RETRO-DESKR Nahlášené MAE	1 NEM: INT, CHIR, OST	–	1 268 lékových pochybení	53,4 % lékových pochybení při preskripci, 29,0 % MAE, 17,6 % lékových pochybení při dispensaci. 85,4 % preskripčních pochybení zachytil farmaceut, 83,0 % pochybení zachytila sestra. 4,0 % pochybení středně závažných, 0,3 % pochybení závažných
Redley B, 2012, Austrálie	Efekt EP, ED stran nahlášených lékových pochybení	RETRO-DESKR Nahlášené MAE	2 NEM	EP, ED (NEM 2)	359 lékových pochybení	Většina lékových pochybení byla MAE (NEM 1: 159 (68 %); NEM 2: 111 (88 %)). Nejčastější MAE bylo opomenutí (NEM 1: 33 %, NEM 2: 13,63 %). Závažnost lékových pochybení: středně závažná (NEM 1: 7,9 %; NEM 2: 10,6 %), závažná (NEM 1: 0,9 %; NEM 2: 0,8 %)
Frith KH, 2012, USA	Analýza vlivu personálního obsazení na MAE	RETRO-ANA Nahlášené MAE, data z NIS	1 NEM: INT, CHIR, OST	–	335 lékových pochybení, 31 080 pacientů	58 % lékových pochybení bylo MAE. Asociace: věk pacienta, pohlaví pacienta, personální obsazení oddělení, vzdělání sester
Benoit E, 2012, Švýcarsko	Efektivita zjednodušené dokumentace stran MAE	INTERV Denní kontrola dokumentace	1 NEM: OST	–	9 298 léčiv, 294 pacientů, 754 pacientodů	Prevalence MAE (na 1 000 pacientodů): 4,95 % před, 2,14 % po intervenci. Signifikantní snížení frekvence MAE (56,8 %)
Flynn L, 2012, USA	Analýza prostředí a praktik sester stran MAE	PROSP-ANA Dotazník, nahlášené MAE	14 NEM	–	686 sester	Průměrný počet nahlášených MAE 1,42/1 000 pacientodů. Asociace: Pracovní prostředí s podpůrnými systémy vede k lepší úrovni ošetřovatelství a lepší bezpečnosti pacientů
Berdot S, 2012, Francie	Analýza prevalence a faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	1 NEM: INT, CHIR	EP, JD, AUT	1 501 OE, 28 sester	Prevalence MAE: 27,6 % OE (7,5 % OE bez pochybení v čase podání). Klinická závažnost MAE: 6 % středně závažné, žádné závažné. Asociace: cesta podání, ATC kategorie, počet pacientů v péči sestry
Fasolino T, 2012, USA	Analýza faktorů MAE	RETRO-ANA Dotazník, nahlášené MAE	1 NEM	–	295 MAE, 248 sester	Průměrný počet MAE: 2,75/1 000 pacientodů. Asociace: věk sestry, zkušenosti sestry, pracovní prostředí, efektivita členů pracovního týmu
Jiménez Muñoz AB, 2010, Španělsko	Analýza lékových pochybení	PROSP-DESKR Přímé pozorování	1 NEM	–	5 466 OE, 757 pacientů	Počet lékových pochybení: 6 460 preskripce léčiv, 4 067 transkripce léčiv, 197 MAE. Klinicky nejzávažnější léková pochybení byla MAE: 9,09 % středně závažné, 1,6 % závažné

Autor, rok publikace, země sběru dat	Cíl studie	Design studie a hlavní metody sběru dat	Sledované nemocnice a oddělení	Systémy pro podporu podání léčiv	Velikost souboru	Výsledky
Westbrook JJ, 2010, Austrálie	Analýza asociace mezi vyrušením sestry a MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	2 NEM: CHIR, OST	–	4271 OE, 720 pacientů	Prevalence MAE: 25,0% OE (z toho 2,7% závažné). Prevalence PE: 74,4% OE. Vyrušení: 53,1% OE. Asociace: Vyrušení sestry
Ford DG, 2010, USA	Efektivita edukace pomocí simulací stran MAE	INTERV Přímé pozorování	1 NEM: OST	ED, AUT	880 OE, 76 pacientů, 24 sester	Prevalence MAE (intervence): 30,8% OE před, 4,0% OE po intervenci, 6,2% OE závěrečné pozorování. Prevalence MAE (kontrola): 20,8% OE před, 22,8% OE po intervenci, 36,7% OE závěrečné pozorování. Signifikantní snížení frekvence MAE v intervenční skupině
Bertsche T, 2008, Německo	Analýza lékových pochybení při manipulaci s léčiv	PROSP-DESKR Přímé pozorování, dotazník	1 NEM	–	1376 OE	Prevalence MAE: 36% OE. 11,4% MAE bylo u rizikových léčiv, 81,6% u ostatních léčiv, 6,9% u prostředků bez účinné látky
Fahimi F, 2008, Irán	Analýza MAE při intravenózním podání léčiv	PROSP-ANA Přímé pozorování	1 NEM: OST	–	524 OE, 28 sester	Pozorováno 380 MAE (1/3 během přípravy, 2/3 během podání). Nenalezeny žádné asociace
Haw C, 2007, Velká Británie	Analýza MAE na psychiatrickém oddělení	PROSP-ANA Přímé pozorování, analýza dokumentace	1 NEM: OST	–	1423 OE	Prevalence MAE: 25,9% OE. Asociace: čas podání, psychotropní/nepsychotropní léčivo, cesta podání, individuální charakteristiky pacienta
Franklin BD, 2006, Velká Británie	Efektivita výukových modulů stran MAE	INTERV Přímé pozorování, dotazník	1 NEM: OST	–	2492 OE (1188 OE před, 1397 OE po intervenci), 19 sester	Prevalence MAE: 6,9% OE před, 5,0% OE po intervenci. Signifikantní snížení frekvence MAE pouze pro neinjekční lékové formy. Pokles v prevalenci závažných pochybení nesignifikantní
Balas MC, 2006, USA	Analýza frekvence MAE a vliv únavy	PROSP-DESKR Deník	OST	–	502 sester, 28 dní	134 (26,7%) sester nahlásilo minimálně jedno MAE a 190 (37,8%) sester zastavilo MAE. Lékových pochybení bylo celkem nahlášeno 224 (z toho 56,7% MAE) a zastaveno 350 (z toho 58,6% MAE)
Schneider PJ, 2006, USA	Efektivita počítačového školení stran MAE a PE	INTERV Přímé pozorování	3 NEM	–	1136 OE, 30 sester	Prevalence MAE (kategorie 1/2/3) (intervence): 70%/4,3%/2,3% OE (301) před, 55%/7%/1,8% OE (285) po intervenci. Prevalence MAE (kategorie 1/2/3) (kontrola): 58%/5,6%/0,8% OE (266) před, 83%/3,5%/1,4% OE (284) po intervenci. Signifikantní pokles MAE kategorie 1 (PE) u intervenční skupiny
Balas MC, 2004, USA	Identifikace a analýza MAE	PROSP-DESKR Deník	OST	–	393 sester, 28 dní	119 (30%) sester nahlásilo a 127 (33%) sester zastavilo minimálně jedno lékové pochybení před dosažením pacienta. Celkem bylo nahlášeno 199 a zastaveno 213 lékových pochybení, z toho 57,7% bylo MAE
Tissot E, 2003, Francie	Analýza frekvence a identifikace faktorů MAE	PROSP-ANA Přímé pozorování	1 NEM: CHIR, OST	–	523 OE, 56 pacientů	Prevalence MAE: 14,4% OE (z toho 26% potenciálně závažných). Asociace: vytíženost sester, nejednoznačnost v preskripci
Greengold NL, 2003, USA	Efektivita dedikované sestry na podání léčiv stran MAE	INTERV Přímé pozorování	2 NEM	EP, ED (NEM 2)	9453 OE	Prevalence MAE (intervence): 11,2% OE (2696) NEM 1, 19,7% OE (3096) NEM 2. Prevalence MAE (kontrola): 14,7% OE (1731) NEM 1, 15,0% OE (1930) NEM 2. Sestry dedikované na podání léčiv nesnižují frekvenci MAE

ANA – analytická studie, ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, AUT – automatický dispenzační box, ČK – systém ověření podání léčiv pomocí čárového kódu, DESKR – deskriptivní studie, ED – systém elektronické dokumentace, EP – systém elektronické preskripce, CHIR – chirurgické lékařské obory, INT – interní lékařské obory, INTERV – intervenční studie, JAR – Jihoafrická republika, JD – jednodávkový systém, MAE – lékové pochybení při podání léčiv („medication administration error“), NEM – nemocnice, NIS – nemocniční informační systém, OE – podaná nebo opomenutá dávka léčiva („opportunity for error“), OST – ostatní lékařské obory, PE – procesní pochybení („procedural error“), PNP – potenciálně nevhodné praktiky, PROSP – prospektivní studie, RETRO – retrospektivní studie, USA – Spojené státy americké

a je otázkou, na kolik je synchronizováno složení a distribuce stravy s potřebami léčby, jestli je využívána konzultace s farmaceutem nebo je synchronizace řízena ze strany lékaře nebo je dostatečně edukován ostatní ošetrovatelský personál daného oddělení.

Pro prevenci výskytu MAE není ani tak důležité odhalit viníka MAE, ale prozkoumat okolnosti dané MAE (5). Příčiny MAE jsou téměř vždy multifaktoriální a vyskytují se za podobných a opakujících se okolností (5). Jisté

podobnosti v asociovaných faktorech MAE lze nalézt i ve výše zmíněných analytických pracích. Ačkoliv je nelze na základě předložených výsledků generalizovat, bylo by vhodné je při analýze potenciálních kritických bodů konkrétních pracovišť prozkoumat. Poté by bylo možné navrhnout a zavést vhodná systémová řešení. Nejdiskutovanějším a nejnadějnějším je systém využívající čárový kód k ověření totožnosti pacienta, k autorizaci podání léčiv a záznamu do dokumentace, tzv. „Barcode-assisted medica-

tion administration“. Zde dochází ve spojení s elektronickou preskripcí a dokumentací k vytvoření plně uzavřeného systému. Toto opatření částečně eliminuje nedostatečnou kontrolu v procesu podání léčiva a dopady individuálních pochybení ze strany sestry a zvyšuje bezpečnost při podání léčiva pacientovi. Ačkoliv tento systém prokázal potenciál k významnému snížení prevalence MAE (6, 12, 18), bude třeba nejprve identifikovat a odstranit jeho limity, které brání jeho plnému využití a vedou k jeho

obcházení (18). Snížit prevalenci MAE lze však i pomocí jednodušších opatření edukačního nebo organizačního charakteru (8, 24, 26, 46). Nicméně efektivitu výše zmíněných opatření nelze na základě předložených výsledků zhodnotit. Mohou však sloužit jako vodítko pro návrh preventivních opatření s ohledem na potřeby dané nemocnice poté, co se podaří odhalit kritická místa v procesu podání léčiv.

LITERATURA

1. Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:4185.
2. World Health Organisation. Medication without harm [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>.
3. Štrbová P. Lékové chyby v ošetřovatelství. *Klin Farmakol Farm*. 2013;27(1):37-40.
4. Moyer E, Camiré E, Sletfox HT. Clinical review: Medication errors in critical care. *Crit Care*. 2008;12:208.
5. Cohen MR, et al. Medication errors. 2nd Edition. Washington DC: American Pharmacist Association; 2007.
6. Owens K, Palmore M, Penoyer D, et al. The Effect of Implementing Bar-Code Medication Administration in an Emergency Department on Medication Administration Errors and Nursing Satisfaction. *J Emerg Nurs*. 2020;46(6):884-891.
7. Cottney A, Innes J. Medication-administration errors in an urban mental health hospital: a direct observation study. *Int J Ment Health Nurs*. 2015;24(1):65-74.
8. Schneider PJ, Pedersen CA, Montanya KR, et al. Improving the safety of medication administration using an interactive CD-ROM program. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(1):59-64.
9. Jessurun JG, Hunfeld NGM, de Roo M, et al. Prevalence and determinants of medication administration errors in clinical wards: A two-centre prospective observational study. *J Clin Nurs*. 2022;32(1-2):208-220.
10. Berdot S, Vilfaillot A, Bezie Y, et al. Effectiveness of a 'do not interrupt' vest intervention to reduce medication errors during medication administration: a multicenter cluster randomized controlled trial. *BMC Nurs*. 2021;20(1):153.
11. Rishoej RM, Almarsdóttir AB, Thybo Christesen H, et al. Identifying and assessing potential harm of medication errors and potentially unsafe medication practices in paediatric hospital settings: a field study. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(9):509-522.
12. Cousein E, Mareville J, Lerooy A, et al. Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a short-stay geriatric unit. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(5):678-684.
13. Cottney A. Improving the safety and efficiency of nurse medication rounds through the introduction of an automated dispensing cabinet. *BMJ Qual Improv Rep*. 2014;3(1):u204237.w1843.
14. Tissot E, Cornette C, Limat S, et al. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharm World Sci*. 2003;25(6):264-268.
15. Greengold NL, Shane R, Schneider P, et al. The impact of dedicated medication nurses on the medication administration error rate: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2359-2367.
16. Franklin BD, O'Grady K, Parr J, et al. Using the internet to deliver education on drug safety. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(5):329-333.
17. Härkänen M, Ahonen J, Kervinen M, et al. The factors associated with medication errors in adult medical and surgical inpatients: a direct observation approach with medication record reviews. *Scand J Caring Sci*. 2015;29(2):297-306.
18. Jessurun JG, Hunfeld NGM, Van Rosmalen J, et al. Effect of automated unit dose dispensing with barcode scanning on medication administration errors: an uncontrolled before-and-after study. *Int J Qual Health Care*. 2021;33(4):mzab142.

Závěr

Na základě literární rešerše byl vypracován přehled 43 prací zabývajících se MAE při podání léčiv sestrou na lůžkových odděleních nemocnic. Jako nejvhodnější metoda pro sběr dat byla identifikována tzv. metoda přímého pozorování. Z publikované literatury dále vyplynulo, že MAE by bylo vhodné sledovat v kontextu celého procesu podávání léčiv s cílem identifikovat

faktory související s MAE. Na základě analýzy MAE je možné navrhnout vhodná preventivní opatření přispívající ke zvýšení bezpečnosti pacientů při podání léčiv sestrou. Poznatky z této rešerše budou využity pro výzkum ve zdravotnických zařízeních v České republice.

Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (NU20-09-00257).

19. Blignaut AJ, Coetzee SK, Kloppe HC, et al. Medication administration errors and related deviations from safe practice: an observational study. *J Clin Nurs*. 2017;26(21-22):3610-3623.
20. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, et al. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:60.
21. Gunningberg L, Pöder U, Donaldson N, et al. Medication administration accuracy: using clinical observation and review of patient records to assess safety and guide performance improvement. *J Eval Clin Pract*. 2014;20(4):411-416.
22. Westbrook JL, Woods A, Rob MI, et al. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. *Arch Intern Med*. 2010;170(8):683-690.
23. Haw C, Stubbs J, Dickens G. An observational study of medication administration errors in old-age psychiatric inpatients. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(4):210-216.
24. Ford DG, Seybert AL, Smithburger PL, et al. Impact of simulation-based learning on medication error rates in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1526-1531.
25. Bertsche T, Niemann D, Mayer Y, et al. Prioritising the prevention of medication handling errors. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):907-915.
26. Nguyen HT, Pham HT, Vo DK, et al. The effect of a clinical pharmacist-led training programme on intravenous medication errors: a controlled before and after study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(4):319-324.
27. Wondmieneh A, Alemu W, Tadele N, et al. Medication administration errors and contributing factors among nurses: a cross sectional study in tertiary hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nurs*. 2020;19:4.
28. al Tehewy M, Fahim H, Gad NI, et al. Medication Administration Errors in a University Hospital. *J Patient Saf*. 2016;12(1):34-39.
29. Feleke SA, Mulatu MA, Yesmaw YS. Medication administration error: magnitude and associated factors among nurses in Ethiopia. *BMC Nurs*. 2015;14:53.
30. Jiménez Muñoz AB, Muñio Miguez A, Rodríguez Pérez MP, et al. Medication error prevalence. *Int J Health Care Qual Assur*. 2010;23(3):328-338.
31. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, et al. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care*. 2008;21(2):110-116.
32. Mekonen EG, Gebrie MH, Jemberie SM. Magnitude and associated factors of medication administration error among nurses working in Amhara Region Referral Hospitals, Northwest Ethiopia. *J Drug Assess*. 2020;9(1):151-158.
33. Johnson M, Sanchez P, Langdon R, et al. The impact of interruptions on medication errors in hospitals: an observational study of nurses. *J Nurs Manag*. 2017;25(7):498-507.
34. Labib JR, Labib-Youssef MR, Fatah S. High alert medications administration errors in neonatal intensive care unit: A pediatric tertiary hospital experience. *Turk J Pediatr*. 2018;60(3):277-285.
35. Raja, Badil, Ali S, et al. Association of medication administration errors with interruption among nurses in public sector tertiary care hospitals. *Pak J Med Sci*. 2019;35(5):1318-1321.

36. Hung CC, Lee BO, Tsai SL, et al. Structure determines medication errors in nursing units: a mechanistic approach. *West J Nurs Res*. 2015;37(3):299-319.
37. Flynn L, Liang Y, Dickson GL, et al. Nurses' practice environments, error interception practices, and inpatient medication errors. *J Nurs Scholarsh*. 2012;44(2):180-186.
38. Fasolino T, Snyder R. Linking nurse characteristics, team member effectiveness, practice environment, and medication error incidence. *J Nurs Care Qual*. 2012;27(2):E9-16.
39. Wang HF, Jin JF, Feng XQ, et al. Quality improvements in decreasing medication administration errors made by nursing staff in an academic medical center hospital: a trend analysis during the journey to Joint Commission International accreditation and in the post-accreditation era. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:393-406.
40. Redley B, Botti M. Reported medication errors after introducing an electronic medication management system. *J Clin Nurs*. 2013;22(3-4):579-589.
41. Samaranayake NR, Cheung ST, Chui WC, et al. The pattern of the discovery of medication errors in a tertiary hospital in Hong Kong. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):432-438.
42. Frith KH, Anderson EF, Tseng F, et al. Nurse staffing is an important strategy to prevent medication error in community hospitals. *Nurs Econ*. 2012;30(5):288-294.
43. Bonafide CP, Miller JM, Localio AR, et al. Association Between Mobile Telephone Interruptions and Medication Administration Errors in a Pediatric Intensive Care Unit. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):162-169.
44. Hwang Y, Yoon D, Ahn EK, et al. Provider risk factors for medication administration error alerts: analyses of a large-scale closed-loop medication administration system using RFID and barcode. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(12):1387-1396.
45. Leite B, Mistro S, Carvalho C, et al. Cohort study for evaluation of dose omission without justification in a teaching general hospital in Bahia, Brazil. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(3):288-293.
46. Benoit E, Eckert P, Theytaz C, et al. Streamlining the medication process improves safety in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(8):966-975.
47. Balas MC, Scott LD, Rogers AE. Frequency and type of errors and near errors reported by critical care nurses. *Can J Nurs Res*. 2006;38(2):24-41.
48. Balas MC, Scott LD, Rogers AE. The prevalence and nature of errors and near errors reported by hospital staff nurses. *Appl Nurs Res*. 2004;17(4):224-30.
49. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington DC: National Academies Press; 2000.
50. Pokorná A, Štrobachová V, Kučerová J, et al. Metodika sledování nežádoucích událostí u poskytovatelů zdravotních služeb lůžkové péče. In: *Věstník MZČR*. 2018;7:17-31.
51. National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention – NCCMERP. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
52. Tesaf O, Měrková V, Doseděl M, Malý J. Potrava jako důležitá součást maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie – absorpce a gastrointestinální tolerance. *Klin Farmakol Farm*. 2020;34(3):108-115.

Aktuální poznatky ve výzkumu silymarinu a jeho komponent

Jan Soukop, Rostislav Večeřa

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Silymarin, standardizovaný extrakt z plodu *Silybum marianum*, je osvědčeným přírodním doplňkem stravy, jenž je využíván k podpoře léčby řady patologických stavů organismu. Metformin podávaný se silymarinem může zmírnit rozvoj jaterní steatózy, zejména v prediabetickém stavu. Fenofibrát v kombinaci se silymarinem může snížit lipoperoxidaci a expresi CYP2E1 (a tím i produkci ROS), což přispívá ke snížení rizika rozvoje komplikací steatózy v játrech. Mechanismus jeho hypolipidemického působení nespočívá v aktivaci PPAR α receptorů (jak je tomu například u fibrátů), ale pravděpodobně ve snížení absorpce cholesterolu ze střeva (což působí i jeho polymerní frakce) nebo zvýšené expresi cytochromů P450 zapojených do metabolismu a vylučování cholesterolu. Upregulace transportních proteinů ABCG5 a ABCG8 silymarinem a n-3 PUFA snižuje hladinu triglyceridů a celkového cholesterolu, což může působit preventivně v rozvoji metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií. Uvedené závěry *in vivo* studií ukazují pozitivní působení silymarinu (ať už jeho komponent, nebo celku) na organismus v rámci prevence nebo podpůrné léčby řady onemocnění včetně metabolického syndromu.

Klíčová slova: přírodní polyfenoly, silymarin, silybin, isosilybin, silychristin, silydianin, taxifolin.

Recent advances in research of Silymarin and its components

Silymarin, a standardized extract from the *Silybum marianum* fruit, is a proven natural food supplement that is used to support the treatment of a number of pathological conditions of the organism. Metformin administered with silymarin may reduce the development of hepatic steatosis, especially in the prediabetic state. Fenofibrate in combination with silymarin can reduce lipoperoxidation and CYP2E1 expression (and thus ROS production) which contributes to reducing the risk of developing complications of steatosis in the liver. Mechanism of its hypolipidemic effect does not work via activation of PPAR α receptors (as it does in the case of fibrates), but probably in the reduction of cholesterol absorption from the intestine (which is also the effect of its polymer fraction) or in the increased expression of cytochromes P450 involved in the metabolism and excretion of cholesterol. Upregulation of transport proteins ABCG5 and ABCG8 by silymarin and n-3 PUFA reduces the level of triglycerides and total cholesterol, which can act preventively in the development of metabolic disorders caused by hypertriglyceridemia. The stated conclusions of *in vivo* studies show a positive effect of silymarin (whether its component or whole) on the organism in the prevention or supportive treatment of a number of diseases, including metabolic syndrome.

Key words: natural polyphenols, silymarin, silybin, isosilybin, silychristin, silydianin, taxifolin.

Úvod

Silymarin je přírodním doplňkem stravy zpopularizovaným zejména svými pozitivními účinky v játrech. Mechanismy působení tohoto extraktu však nejsou zcela objasněny, zejména proto, že se pozitivní účinky připisovaly především jedné látce – silybinu. Další komplikací pak byla obtížná separace

jednotlivých látek apod. S vývojem nových separačních metod je postupně umožňováno podrobnější studium samotného komplexu silymarinu a jeho polyfenolických komponent.

Silymarin

Silymarin je extraktem plodů ostropestřce mariánského *Silybum marianum*. Jedná se

o směs flavonolignanů, především silybinu, isosilybinu, silychristinu, isosilychristinu, silydianinu, taxifolinu a jiných, dosud nedostatečně probádaných fenolických sloučenin, často označovaných jako polymerní frakce (PF) (1). S výjimkou silydianinu existují všechny flavonolignany v silymarinu ve formě diastereomerů v různých poměrech. Například silybin

A/B je v silymarinu zastoupen v poměrovém rozmezí 4:6–3:7 silybinu A ku silybinu B (2).

V dnešní době se stále můžeme setkat s literaturou, která neuvádí úplný flavonolignanový profil extraktu, což má za následek problémy s reprodukovatelností výsledků. Složení silymarinu závisí na různých faktorech, jako jsou klimatické podmínky pro růst a vývoj rostliny, variace samotné rostliny či rozdíly v metodách zpracování (3). Vzhledem k širokému využití silymarinu v praxi je však vhodné shrnout i nová zjištění týkající se působení celého extraktu. Kromě široké škály studií hepatoprotektivních účinků je silymarin spojován s tématem prevence a léčby nádorových onemocnění. Směs flavonolignanů zde může napomáhat se snížením nežádoucích účinků bez toho, aniž by byla ovlivněna účinnost protinádorové terapie (4).

Výzkumem silymarinu se zabýval i náš Ústav farmakologie lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, konkrétně ve spojení s metabolismem lipidů a metabolickým syndromem. Naše výsledky naznačují, že polymerní frakce silymarinu je farmakologicky aktivní a disponuje pozitivními účinky na metabolismus lipidů a antioxidační stav na modelech vysokého exogenního příjmu cholesterolu a tuků u zdravých potkanů. Polymerní frakce snižuje cholesterol v játrech, působí proti vzniku jaterní steatózy, pozitivně upravuje profil lipoproteinů v plazmě (snižuje VLDL-C, zvyšuje poměr HDL-C/VLDL-C a zlepšuje antioxidační stav v cirkulaci) (5). V naší další studii (6) byl hodnocen vliv silymarinu a jeho PF na absorpci cholesterolu u zdravých potkanů na dietě s vysokým obsahem cholesterolu. Střevní absorpce cholesterolu byla měřena metodou duálního izotopového poměru plazmy, která určuje procento absorpce cholesterolu z poměru dvou značených dávek cholesterolu, jedné podané intragastricky (značené ^{14}C) a jedné intravenózně (značené ^3H). Silymarin i PF významně snížily absorpci cholesterolu u těchto potkanů a způsobily významný pokles plazmatického a VLDL cholesterolu a obsahu cholesterolu a triglyceridů (TAG) v játrech. Tyto výsledky naznačují, že inhibice absorpce cholesterolu způsobená silymarinem a jeho PF frakcí by mohla být mechanismem přispívajícím k pozitivním změnám v profilu plazmatických lipoproteinů a obsahu lipidů

v játrech. Další naše studie přinesla závěry ukazující na to, že silymarin pozitivně ovlivňuje plazmatický profil lipoproteinů nejen prostřednictvím snížení absorpce cholesterolu ze střeva (6), ale pravděpodobně i prostřednictvím up-regulace ABC transportérů (ABCG5 a G8) spojených s metabolismem lipidů (7). Dále bylo zjištěno, že hypolipidemické účinky silymarinu pravděpodobně nejsou zprostředkovány cestou aktivace PPAR α receptorů (8), jako je tomu u léčiv ze skupiny fibrátů.

Další naše studie byly uskutečněny na neobězných hereditárních hypertriglyceridemických (HHTg) potkanech pocházejících z potkanů kmene Wistar vyselektovaných v IKEMu. Tento akceptovaný model metabolického syndromu vykazuje inzulinovou rezistenci, hyperinzulinemii, hypertenzi, metabolické poruchy a známky oxidačního stresu (9). Porovnání účinnosti různých léčivých forem silymarinu: standardizovaného extraktu silymarinu, mikronizovaného silymarinu a silymarinu ve formě fytozomů na dyslipidemii a akumulaci tuku v játrech u HHTg potkana, jsme studovali v další práci (10). Silymarin významně snížil plazmatické hladiny TAG, celkového cholesterolu a výrazně zvýšil hladinu HDL cholesterolu, a to zejména ve formě fytozomů. Navíc bylo zjištěno zvýšení proteinové exprese cytochromů P450 zapojených do metabolismu a vylučování cholesterolu (CYP7A1 a CYP4A). Tyto změny by mohly být částečně zodpovědné za hypolipidemické působení silymarinu. Zajímavé výsledky přinesla studie, která kombinovala podávání silymarinu s n-3 polynenasycenými mastnými kyselinami (n-3 PUFA) u HHTg potkana (11). Tato dieta výrazně snížila koncentraci sérových triglyceridů v krvi, celkový cholesterol a neesterifikované mastné kyseliny a také ektopickou akumulaci lipidů v kosterním svalstvu. Došlo i k významnému zvýšení exprese transportérů ABCG5 a ABCG8. Naše zjištění naznačují, že by

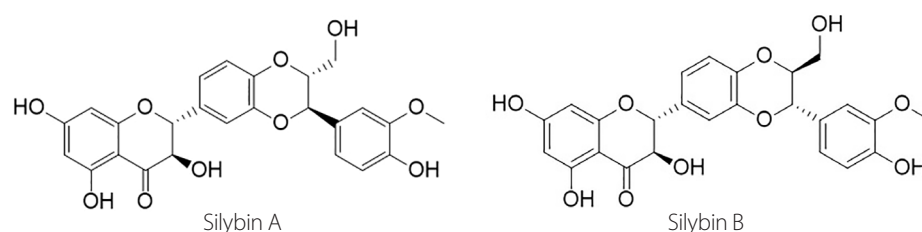
tato kombinovaná dieta mohla být použita v prevenci metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií.

Výsledky naší další práce (12) ukazují na prospěšné působení silymarinu, který může pozitivně (podávaný společně s metforminem) modulovat poruchy charakteristické pro jaterní steatózu u prediabetického modelu HHTg potkana. Ve srovnání s monoterapií metforminem kombinovaná terapie se silymarinem významněji zlepšila metabolismus lipidů v játrech a snížila obsah neutrálních lipidů a lipotoxických meziproduktů. Tato duální terapie také snížila metabolismus kyseliny arachidonové a jejích prozánětlivých metabolitů v játrech, což vedlo ke zmírnění zánětlivých procesů a zmírnění oxidačního stresu v tomto orgánu. Všechny tyto patologické metabolické vlivy se významně podílejí na rozvoji inzulinové rezistenci, která je pozadím jaterní steatózy a úzce souvisí s rozvojem diabetu 2. typu. Souhrnně lze říci, že aditivní účinek silymarinu v léčbě metforminem může zmírnit, a dokonce zabránit rozvoji jaterní steatózy, zejména v prediabetickém stavu. Poslední publikované závěry našich experimentů (13) naznačují, že společné podávání fenofibrátu a silymarinu sice nepřineslo významnější přínos pro hypolipidemické účinky fenofibrátu, ale snížená lipoperoxidace a genová exprese CYP2E1 přispěla k poklesu prozánětlivých aktivit a produkce ROS. Tímto mechanismem by mohlo dojít ke snížení rizika rozvoje komplikací jaterní steatózy. Tyto údaje poskytují důležité nové poznatky o možné podpůrné terapii jaterní steatózy spojené s hypertriglyceridemií a metabolickým syndromem u HHTg potkana.

Silybin

Silybin, také nazývaný silibinin, je hlavní účinnou a nejvíce zastoupenou složkou extraktu plodů ostropestřce mariánského *Silybum marianum*. Tvoří 50–70 % obsahu to-

Obr. 1. Strukturální vzorce diastereomerů silybinu A a silybinu B



hoto extraktu. V přírodě lze silybin nalézt ve dvou formách, tzv. diastereomerech. Jedná se o Silybin A a Silybin B, jejichž molekuly se liší, kromě rozdílu v chiralitě, i ve fyzikálně-chemických vlastnostech (14).

V historii výzkumu se zpravidla veškeré účinky silymarinu připisovaly právě silybinu, kvůli jeho majoritnímu zastoupení v komplexu. Nově se účinky připisují celkovému komplexu silymarinu, neboť je známo, že za působení extraktu zodpovídá nejen silybin, ale i ostatní, v něm zastoupené, komponenty. Farmakologická aktivita navíc závisí i na chiralitě daných molekul, kdy optické uspořádání může hrát zásadní roli ve funkci látky (3). Příkladem může být studie z roku 2005, kde byl pozorován vliv silymarinu na aktivitu estrogenového receptoru, za který byl zodpovědný hlavně silybin B, naopak silybin A a ostatní flavonolignany tento receptor neovlivnily (15).

Jedna z našich studií (16) byla zaměřena na působení směsi obou diastereomerů silybinu podávaných v dietě s vysokým obsahem cholesterolu a tuků, na expresi jaterního CYP2C6, který je považován za protějšek lidského CYP2C9. Naše výsledky ukazují, že silybin významně zvyšuje aktivitu a expresi na úrovni mRNA u tohoto cytochromu P450. Vzhledem k tomu, že právě CYP2C9 hraje u člověka poměrně důležitou roli v metabolismu řady léčiv (warfarin, diklofenak aj.), nelze zcela vyloučit, že silybin může mít určitý potenciál ovlivnit hladiny těchto léků, zejména za patologických podmínek spojených s metabolickým syndromem.

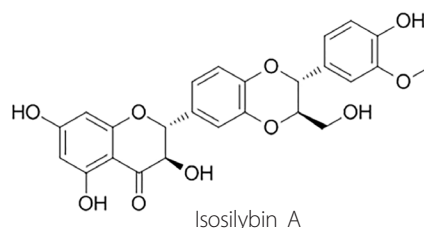
Silybin A

Silybin A je jedním ze dvou diastereomerů silybinu, a jak už bylo zmíněno, oproti silybinu B je jeho výskyt v extraktu nižší (2). Soudobá literatura zaměřená na studium silybinu se spíše zaměřuje na silybin B, který, kromě jeho vyššího zastoupení v silymarinu, byl v některých studiích označen jako účinnější agens v mechanismech spojených s ochranou buněk před nežádoucími účinky řady toxických látek (17).

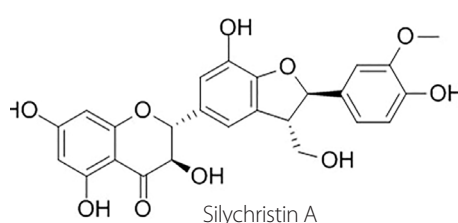
Silybin B

V souvislosti se silybinem B byla v roce 2022 publikována studie poukazující na schopnost obou diastereomerů snížit cytotoxicitu cis-

Obr. 2. Strukturní vzorce diastereomerů isosilybinu



Obr. 3. Strukturní vzorce diastereomerů silychristinu



platiny na buněčných liniích HT22. Ve studii prokázal silybin B vyšší účinnost. Ve stejné studii byla dále pozorována schopnost silybinu B inhibovat apoptózu vyvolanou cisplatinou. Autoři zmiňují, že cisplatinu je schopna vyvolat buněčnou smrt cestou aktivace JNK/p38 signalizační kaskády, kterou je, dle autorů, silybin B schopný částečně inhibovat (17–19).

Isosilybin

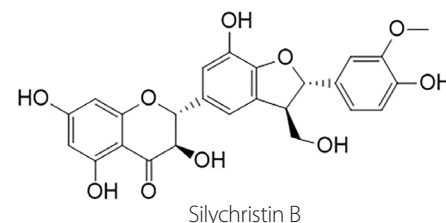
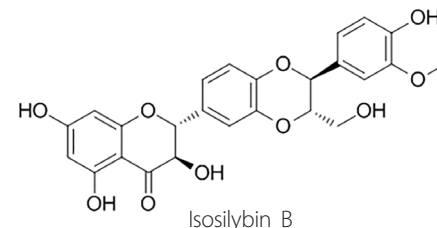
Diastereomery isosilybinu jsou v izolované formě v pevném skupenství. Literatura uvádí, že v silymarinovém extraktu bývá cca 5 % isosilybinu (20), v poměrovém rozmezí 2,4:1–3,2:1 isosilybinu A ku isosilybinu B (2).

Isosilybin je poměrně málo prostudovanou sloučeninou, která však může být poměrně slibnou účinnou látkou, která působí podpůrně v léčbě řady onemocnění. Současná literatura zmiňuje například vliv isosilybinu na lipidový metabolismus ovlivněním aktivity jaderných receptorů PPAR γ a AMP-aktivované proteinkinázy v HepG2 buňkách (21).

Silychristin

Diastereomery silychristinu jsou v silymarinu druhou nejvíce zastoupenou složkou v poměru cca 95:5 silychristinu A ku silychristinu B (22). Poměrně náročná separace silychristinu do nedávna znemožňovala studium jeho účinků (23).

Silychristin, stejně jako ostatní flavonolignany obsažené v silymarinu, má antioxidační vlastnosti. Oproti silybinu je schopnost



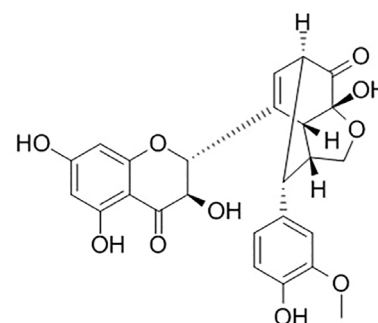
silychristinu vychytávat některé radikály až 14krát vyšší (24).

Kromě antioxidačních vlastností, může být silychristin, konkrétně silychristin A, nápomocný i v podpoře léčby diabetu druhého typu (T2DM). Studie z roku 2020 pozorovala významný vliv silychristinu A na zvýšení množství GLP-1 (glucagon-like peptide 1) v buněčné linii GLUTag. Ve studii byla pozorována aktivace signalizační kaskády Nrf2-HO-1/SOD2 závislá na estrogením receptoru α , a tím snížení četnosti apoptózy. Rovněž došlo k upregulaci produkce GLP-1 (25).

Silydianin

Silydianin, na rozdíl od ostatních flavonolignanů obsažených v silymarinu, je přítomen ve formě pouze jednoho diastereomeru. Jedná se o sloučeninu, která je v silymarinu většinou obsažena z 5–10 %. Oproti ostatním flavonolignanům se odlišuje svojí neobvyklou bicyklickou strukturou (26).

Obr. 4. Strukturní vzorec silydianinu



Dosavadní literatura zaměřující se na mechanismy působení silydianinu v organismu není rozsáhlá, avšak je známo, že tento flavonolignan v závislosti na dávce působí v *in vitro* podmínkách antioxidačně na úrovni neutrofilů (27).

Taxifolin

Taxifolin, někdy nazývaný dihydroquercetin, patří do skupiny flavonoidů. Společně s koniferolem je taxifolin klíčovým pro syntézu silybinu (28). V silymarinu zpravidla bývá, oproti ostatním komponentám, relativně málo zastoupen (1–2 %) a jeho úloha v komplexu není zcela objasněna (29, 30).

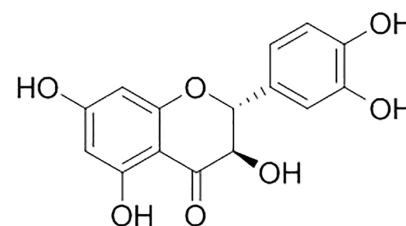
V případě izolovaného taxifolinu byly zkoumány jeho účinky ve spojení s inhibicí kumulace amyloidu beta (A β), který je zodpovědný za rozvoj Alzheimerovy choroby. Ve studii porovnávali působení taxifolinu s účinkem ostatních izolovaných flavonolignanů v porovnání s působením celého silymarinového komplexu. Pomocí transmisní elektronové mikroskopie byla pozorována inhibice kumulace A β taxifolinem. V rámci této studie byl podobný výsledek pozorován i u silymarinu, ve kterém měl taxifolin 1,2 % zastoupení, což bylo o něco méně, než použitého izolátu (2,2 %, čistota 99,6 %) (31).

Závěr

Silymarin je poměrně často předmětem studia, vzhledem k jeho hepatoprotektivním, hypolipidemickým a dalším prospěšným účinkům. Výsledky našich *in vivo* studií ukazují, že:

- Mechanismus jeho hypolipidemického působení nespočívá v aktivaci PPAR α receptorů (jak je tomu například u fibrátů), ale pravděpodobně ve snížení absorpce cholesterolu ze střeva (takto působí i jeho polymerní frakce) nebo zvýšené expresi cytochromů P450 CYP7A1 a CYP4A, které jsou zapojeny do metabolismu a vylučování cholesterolu.
- Dalším možným mechanismem se jeví upregulace transportních proteinů ABCG5 a ABCG8 při podávání diety s obsahem silymarinu a n-3 PUFA. Při něm došlo k významnému snížení sérových TAG a celkového cholesterolu. Výsledky experimentálních prací naznačují, že by tato kombinovaná dieta mohla působit určitou prevencí v rozvoji metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií.
- Silymarin podávaný s metforminem může zmírnit nebo dokonce zabránit rozvoji jaterní steatózy, zejména v prediabetickém

Obr. 5. Strukturální vzorec taxifolinu



stavu. Fenofibrát v kombinaci se silymarinem může snížit lipoperoxidaci a expresi CYP2E1 (a tím i produkci ROS). Tímto mechanismem by mohlo dojít ke snížení rizika rozvoje komplikací jaterní steatózy.

Aktuálně není k dispozici mnoho publikací, které by byly zaměřeny na působení jednotlivých diastereomerů flavonolignanů obsažených v silymarinu, ačkoliv některé práce potvrzují vyšší účinnost jednoho diastereomeru nad druhým. V každém případě můžeme konstatovat, že působení silymarinu (ať už jeho komponent, nebo celku) na organismus v rámci prevence nebo i podpůrné terapie řady onemocnění je většinou pozitivní, patologický stav spojený s pandemicky se vyskytujícím metabolickým syndromem nevyjímaje.

LITERATURA

1. Pourová J, et al. The Effect of Silymarin Flavonolignans and Their Sulfated Conjugates on Platelet Aggregation and Blood Vessels *Ex Vivo*. *Nutrients* 2019;11(10).
2. Petrásková L, Káňová K, Biedermann D, Kren V, Valentová K. Simple and Rapid HPLC Separation and Quantification of Flavonoid, Flavonolignans, and 2,3-Dehydroflavonolignans in Silymarin. *Foods* 2020;9(2):116.
3. Chambers CS, et al. The silymarin composition... and why does it matter???. *Int. Food Res.* 2017;100:339-353.
4. Koltai T, Fliegel L. Role of Silymarin in Cancer Treatment: Facts, Hypotheses, and Questions. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2022;27. doi:10.1177/2515690X211068826/FORMAT/EPUB.
5. Škottová N, et al. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets. *Pharmacol. Res.* 2003;47(1):17-26.
6. Sobolová L, Škottová N, Večeřa R, Urbánek K. Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. *Pharmacol. Res.* 2006;53(2):104-112.
7. Vecera R, Zacharova A, Orolin J, Škottova N, Anzenbacher P. The effect of silymarin on expression of selected ABC transporters in the rat. *Vet. Med. (Praha)* 2011;56(2):59-62.
8. Orolin J, et al. Hypolipidemic effects of silymarin are not mediated by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Xenobiotica* 2007;37(7):725-735.
9. Zicha J, et al. Hereditary hypertriglyceridemic rat: a suitable model of cardiovascular disease and metabolic syndrome? *Physiol. Res.* 2006;55 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.3354/PHYSIOL-RES.930000.55.S1.49.
10. Poruba M, et al. Positive effects of different drug forms of silybin in the treatment of metabolic syndrome. *Physiol. Res.* 2015;64(Suppl 4):507-512.
11. Poruba M, et al. The effect of combined diet containing

- n-3 polyunsaturated fatty acids and silymarin on metabolic syndrome in rats. *Physiol. Res.* 2019;68(Suppl 1):39-50.
12. Hüttel M, et al. The Beneficial Additive Effect of Silymarin in Metformin Therapy of Liver Steatosis in a Pre-Diabetic Model. *Pharmaceutics* 2021;14(1).
13. Večeřa R, et al. Beneficial Effect of Fenofibrate and Silymarin on Hepatic Steatosis and Gene Expression of Lipogenic and Cytochrome P450 Enzymes in Non-Obese Hereditary Hypertriglyceridemic Rats. *Cur. Issues Mol. Biol.* 2022;44(5):1889-1900.
14. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules*. 2017;22(11).
15. Plíšková M, et al. Effects of silymarin flavonolignans and synthetic silybin derivatives on estrogen and aryl hydrocarbon receptor activation. *Toxicology* 2005;215(1-2):80-89.
16. Večeřa R, et al. Silybin affects the liver microsomal CYP2C6 in HHTg rats. *Biomed. Pap. Med. Fac.* 2013;157(1):60-64.
17. Wang X lu, et al. Silybin B exerts protective effect on cisplatin-induced neurotoxicity by alleviating DNA damage and apoptosis. *J. Ethnopharmacol.* 2022; 288:114938.
18. Wang X, et al. Berberine-photodynamic therapy sensitizes melanoma cells to cisplatin-induced apoptosis through ROS-mediated P38 MAPK pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2021; 418:115484.
19. Yang Q, et al. PINK1 Protects Auditory Hair Cells and Spiral Ganglion Neurons from Cisplatin-induced Ototoxicity via Inducing Autophagy and Inhibiting JNK Signaling Pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;120:342-355.
20. Šeršef F, Vencel T, Annus J. Silymarin and its components scavenge phenylglyoxylic ketyl radicals. *Fitoterapia* 2006;77(7-8):525-529.

21. Liu X, et al. Isosilybin regulates lipogenesis and fatty acid oxidation via the AMPK/SREBP-1c/PPAR α pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2022;368:110250.
22. Biedermann D, et al. Silychristin: Skeletal Alterations and Biological Activities. *J. Nat. Prod.* 2016;79(12):3086-3092.
23. Křenek K, Marhol P, Peikerová, Křen V, Biedermann D. Preparatory separation of the silymarin flavonolignans by Sephadex LH-20 gel. *Int. Food Res. J.* 2014;65(PA):115-120.
24. Viktorová J, et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Multidrug Resistance Modulation Activity of Silychristin Derivatives. *Antioxidants* 2019;8(8):303.
25. Wang J, et al. Silychristin A activates Nrf2-HO-1/SOD2 pathway to reduce apoptosis and improve GLP-1 production through upregulation of estrogen receptor α in GLUTag cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2020;881:173236.
26. Biedermann D, et al. Oxidation of flavonolignan silydianin to unexpected lactone-acid derivative. *Phytochem. Lett.* 2019;30:14-20.
27. Zielińska-Przyjemská M, Wiktorowicz K. An *in vitro* study of the protective effect of the flavonoid silydianin against reactive oxygen species. *Phytother. Res.* 2006;20(2): 115-119.
28. Lv Y, et al. Spatial organization of silybin biosynthesis in milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.). *Plant Journal* 2017;92(6):995-1004.
29. Vostálová J, et al. Skin protective activity of silymarin and its flavonolignans. *Molecules* 2019;24(6).
30. Zholobenko A, Modriansky M. Silymarin and its constituents in cardiac preconditioning. *Fitoterapia* 2014;97:122-132.
31. Sato M, et al. Structure-activity relationship for (+)-taxifolin isolated from silymarin as an inhibitor of amyloid β aggregation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013;77(5):1100-1103.

Opětovné nasazení klozapinu

Michaela Mayerová¹, Libor Ustohal^{1, 2}

¹Psychiatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Článek pojednává o opětovném nasazení klozapinu poté, co byl z nějakého důvodu (většinou kvůli nežádoucím účinkům) vysazen. Zvláště v případech vysazení kvůli závažným až potenciálně život ohrožujícím nežádoucím účinkům je opětovné nasazení klozapinu téma kontroverzní. Kdy je znovunasazení možné a jaký by měl být postup? Snažíme se přinést přehled zásadních informací, které jsou dostupné v literatuře zejména z posledních let nebo v terapeutických doporučeních.

Klíčová slova: klozapin, reiniciace, nežádoucí účinky, myokarditida, agranulocytóza, ileus, schizofrenie.

Reinitiation of clozapine treatment

The article deals with the reinitiation of clozapine treatment after it was discontinued for a reason (mostly because of side effects). Reinitiation is a controversial topic, especially after severe to life-threatening side effects. When is the reinitiation possible and how should this be done? We try to provide a summary of relevant information which is available in literature of recent years or in therapeutic guidelines.

Key words: clozapine, reinitiation, side effects, myocarditis, agranulocytosis, ileus, schizophrenia.

Klozapin – účinnost, indikace, adherence

Klozapin je antipsychotikum II. generace, patří do skupiny multireceptorových antagonistů a má v praxi jedinečné a specifické postavení. Podle více metaanalýz (1–6) platí za nejúčinnější antipsychotikum. Účinnost klozapinu u farmakorezistentních pacientů se udává v rozmezí 30–60 % (7), podle metaanalýzy z roku 2017 je to asi 40 % (8). Pokud se monitorují plazmatické koncentrace a klozapin je v terapii dostatečně dlouho, pak účinnost roste až na 60 % i více (9). Klozapin je vyhrazen pro léčbu farmakorezistentních pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebo pro pacienty s těmito diagnózami, kteří mají riziko recidivujícího sebevražedného chování. Další indikací jsou psychotičtí pacienti s Parkinsonovou chorobou, u kterých standardní léčba selhala. Zároveň tito pacienti musí mít normální počáteční počet leukocytů ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) a absolutní počet neutrofilů

($\geq 2,0 \times 10^9/l$). Kontrola bílého krevního obrazu a absolutního počtu neutrofilů má probíhat po dobu prvních 18 týdnů léčby každý týden a dále nejméně jednou za 4 týdny po celou dobu léčby (a ještě 4 týdny po ukončení léčby) (10).

V observačních studiích byla u pacientů léčených klozapinem popsána nejdelší (N = 2 247) (11) a procentuálně nejvyšší adherence (N = 7 186) (12) ve srovnání s pacienty léčenými jinými antipsychotiky. Početně menší data uvádějí, že navzdory udávaným nežádoucím účinkům (hypersalivace, močové nežádoucí účinky, zvýšení hmotnosti) pacienti většinou vnímají terapii jako přínosnou (N = 130) (13) nebo že polovina pacientů vnímala zhoršení stavu, pokud klozapin vysadila (N = 80) (14).

Vysazení klozapinu

Přestože léčba klozapinem přináší výše zmíněné benefity, nelze opomíjet široké spek-

trum možných nežádoucích účinků, od častých a méně závažných (únava, hypersalivace, zácpa) až po vzácnější, zato závažné až život ohrožující (agranulocytóza, myokarditida, ileus). Právě nežádoucí účinky (a nonadherence) jsou podle literatury nejčastějším důvodem k vysazení klozapinu (15–18). V kohortové studii (N = 320) během 15 let přerušilo minimálně jedenkrát léčbu 57 % pacientů (ať už z důvodu nonadherence, nebo nežádoucích účinků) (16). V praxi se nevyhneme situacím, kdy si pacient vysadí klozapin sám a bez vědomí lékaře (stejně jako u jiných antipsychotik). Dále se ale pojďme zabývat situacemi, které máme jako lékaři pod kontrolou a kdy o vysazení rozhodujeme společně s pacientem.

Okamžité/rychlé vysazení

Souhrn údajů o přípravku klozapin uvádí:

- „Okamžité přerušování léčby přípravkem je povinné, pokud dojde k poklesu počtu **leukocytů** pod $3,0 \times 10^9/l$ nebo **neutrofilů** pod

1,5 × 10⁹/l během prvních 18 týdnů, nebo poklesu počtu leukocytů pod 2,5 × 10⁹/l nebo neutrofilů pod 1,0 × 10⁹/l po prvních 18 týdnech léčby Stanovení počtu leukocytů a diferenciální rozpočet by pak měly být prováděny denně a pacienti by měli být pečlivě sledováni s ohledem na chřipkové příznaky či jiné známky infekce. Po vysazení klozapinu je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.“ (10)

- Okamžité přerušení léčby je indikováno v případě podezření na **myokarditidu** nebo **kardiomyopatii**. Pacient musí být neprodleně odeslán na kardiologii.
- Přerušit léčbu se doporučuje i u **eozinofilie** (počet eozinofilů vyšší než 3,0 × 10⁹/l) a zahájit ji znovu teprve až počet klesne pod hodnotu 1 000/mm³ (1,0 × 10⁹/l).
- Přerušení léčby je doporučeno i u **trombocytopenie** (počet trombocytů nižší než 50 × 10⁹/l).

Vysazení klozapinu je doporučeno i při podezření na **neuroleptický maligní syndrom**. Ačkoliv v SPC není uvedena doporučená rychlost vysazení, předpokládáme, že by šlo o vysazení rychlé (10).

Pomalé vysazení

Pokud nemusí být klozapin vysazen náhle (což je ale právě případ výše uvedených indikací), pak se doporučuje vysazovat ho pomalu, postupně během 4 týdnů. Cílem je předejít cholinergnímu rebound fenoménu (nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení, průjem, ale i agitace, halucinace) (10, 19–21), dystoniím, dyskinézám, katatonním příznakům (22) a případné rekurenci psychotických příznaků. Recentní doporučené postupy (A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia, 2022) dokonce doporučují klozapin vysazovat a zkříženě titrovat s novou medikací po dobu 6 měsíců a více, pokud je to možné (23). Taktéž letos byla publikována i podrobná doporučení právě k vysazování klozapinu a prevenci syndromu z vysazení „Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation – Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines?“, na něž zde zájemce odkazujeme (21).

Léčba po vysazení klozapinu – jiná antipsychotika, nebo opět klozapin?

Jaké jsou možnosti léčby po vysazení klozapinu? Pokud je klozapin nejúčinnější antipsychotikum, můžeme mít reálnou obavu, že od něj není cesty zpět a že po jeho vysazení nebude jiný lék dostatečně účinný. Podívali jsme se, co uvádí literatura.

Před 2 lety byla publikována studie z finského národního registru, která měla za cíl zhodnotit reálnou efektivitu různých antipsychotik (ve formě per os i dlouhodobě působících injekcí) u pacientů po vysazení klozapinu. Za období 1995–2017 identifikovali 2 250 pacientů, kteří užívali klozapin nejméně jeden rok před jeho vysazením. Pacienti, kteří opětovně užívali klozapin, měli nejmenší riziko rehospitalizace (aHR – adjusted hazard ratio – 0,49), o něco větší riziko měli pacienti užívací olanzapin (aHR 0,58) a ještě větší pak pacienti s kombinací antipsychotik (aHR 0,62). Riziko selhání léčby bylo nejmenší u dlouhodobě působícího aripiprazolu (aHR 0,42), pak u klozapinu (aHR 0,49) a pak u perorálního olanzapinu (aHR 0,69). Riziko smrti bylo nejmenší u opětovné léčby klozapinem (aHR 0,18) a olanzapinem (aHR 0,26). Závěr je, že klozapin a olanzapin se jeví jako neefektivnější a nejbezpečnější léčba u pacientů, kterým byl vysazen klozapin (důvody vysazení klozapinu známé nebyly). Čili opětovné nasazení klozapinu by mělo být zvažováno jako možnost (24).

Také analýza holandského národního registru (1996–2017, 321 pacientů s přerušenu klozapinovou léčbou) klade důraz na možnost výběru právě klozapinu u těchto pacientů (s výjimkou těch se závažnými nežádoucími klozapinovými účinky), protože mají nejdelší perzistenci léčby ve srovnání s pacienty nasazenými na jiná antipsychotika. Dobrá perzistence vyšla také u následně zvoleného risperidonu nebo olanzapinu. Tyto tři léky (tedy klozapin opětovně, risperidon nebo olanzapin) by tedy měly být zvažovány u pacientů, kterým byla přerušena léčba klozapinem (25).

Australská studie dokonce popsala demografické a klinické aspekty pacientů (kohorta pacientů ze 3 center), kterým byl klozapin opětovně nasazen. Z 310 pacientů, kterým byla klozapinová léčba nejméně jednou přerušena/vysazena, byl 140 (45,2 %) opět nasa-

zen. 12 měsíců setrvalo v léčbě 80 % z nich. Pacienti, kteří vysadili klozapin původně z důvodu nonadherence, ho později začali užívat znovu spíše než ti, kterým byl vysazen z důvodu nežádoucích účinků. Se zvyšujícím se časem, který uplynul od předchozí léčby, se zvyšovala pravděpodobnost znovunasazení klozapinu (26).

Závěrem lze tedy říct, že existují i jiné alternativy než opětovná léčba klozapinem, ale zda budou dostačující, ukáže případ konkrétního pacienta. Obecně po vysazení klozapinu by jeho opětovné nasazení mělo být zvažováno jako možnost.

Opětovné nasazení klozapinu – ano, nebo ne

Zda znovu nasadit nebo nenasadit klozapin, je přísně individuální s přihlédnutím k množství okolností – proč byl klozapin vysazen, jaká doba uplynula od vysazení, jak pacient na klozapin reagoval, jak reagoval na léčbu jinými antipsychotiky, jak závažná je jeho nynější psychopatologie, zda je suicidalní, zda a jaké má somatické komorbidity, případné ovlivnění s jinými léky, které pacient musí užívat, jak moc pro něj budou omezující případné nežádoucí účinky apod.

Doporučení při opětovném nasazení

Pokud byla léčba přerušena na více než 48 hodin, už bychom na tuto situaci měli nahlížet jako na přerušení léčby. Pokračování v užívání klozapinu už by mělo být tedy považováno za znovuzahájení léčby s postupnou titrací.

Pokud je opětovné nasazení příliš rychlé, zvyšuje se riziko epileptických křečí (20), případně může hrozit i kardiovaskulární kolaps vedoucí až ke smrti, zejména u pacientů užívajících léky tlumící dechové centrum (27).

Taylor et al. ve vodítcích z roku 2021 zdůrazňuje v rychlosti titrace individuální přístup podle tolerability u konkrétního pacienta. Důležitá stran tolerability a rychlosti titrace je předchozí zkušenost u konkrétního pacienta. Opatrní bychom měli být zejména u seniorů, pacientů s Parkinsonovou nemocí a ambulantních pacientů. Začínat by se mělo denní dávkou 12,5 mg. Pokud je dobře tolerována a nezpůsobuje nežádoucí účinky jako například sedaci, změny krevního tlaku a tepové

frekvence, pak může být další dávka navýšena na 25 mg, další na 50 mg atd. Pokud dobře tolerována není, další dávka by se měla podat později a neměla by být vyšší, naopak spíše nižší nebo alespoň stejná. Denní dávku stačí rozdělit do dvou podání (ráno a večer), i když některá pracoviště preferují podávání třikrát denně (22).

Monitorace krevního obrazu by měla podle SPC probíhat každý týden následujících 6 týdnů a pak po měsíci, pokud byla léčba klozapinem před znovunasazením přerušena po dobu 3 dnů až 4 týdnů. (Předpokládáme, že pacient už měl po 18 týdnech léčby, kdy byl monitorován co měsíc.) Pokud byla léčba přerušena po dobu delší než 4 týdny, platí stejná doporučení, jako když se s léčbou začíná poprvé, tedy monitorace každý týden po dobu 18 týdnů a pak co měsíc (10).

Stejně jako při prvním nasazení jsme si vědomi dalších faktorů, jako ovlivnění metabolismu klozapinu kouřením i některými léky, vhodnosti monitorace plazmatických koncentrací, monitorace nežádoucích účinků apod.

Potenciální znovunasazení po závažných nežádoucích účincích

Lze nasadit klozapin znovu, i když byla léčba ukončena z důvodu velmi závažných až život ohrožujících nežádoucích účinků? V roce 2018 byla publikována analýza 259 případů opětovného nasazení klozapinu v takovýchto případech. Úspěšné znovunasazení bylo zdokumentováno u 128/203 případů neutropenie, 3/17 případů agranulocytózy, 11/17 případů myokarditidy a 7/7 případů neuroleptického maligního syndromu. Z dalších 15 pacientů s jinými závažnými nežádoucími účinky bylo opětovné nasazení úspěšné u pacientů po případech eozinofilie a jiných kardiálních komplikací než myokarditid (prolongace QT intervalu, perikarditida, kardiomyopatie, síňový flutter) a gastrointestinální hypomotility. Naopak neúspěšné bylo po pankreatitidě a renální insuficienci. Autoři na závěr vyvozují, že znovunasazení klozapinu může být zvažováno v případě anamnézy neutropenie nebo neuroleptického maligního syndromu, ale ne v případě agranulocytózy nebo myokarditidy (28). Případné nasazení po krevních dyskrasiích nebo myokarditidě bude rozebráno podrobněji dále.

Po pneumonii

Klozapin lze potenciálně opětovně nasadit po prodělané pneumonii (během infekce je vhodné snížit dávku kvůli ovlivnění metabolismu izoenzymu cytochromu P450 1A2 a monitorovat plazmatickou koncentraci nebo klozapin i přechodně vysadit).

Po epileptickém paroxysmu

Ani vyvolání epileptického paroxysmu nemusí vést k vysazení klozapinu (nebo když byl vysazen, lze ho znovu nasadit), většinou stačí snížení dávky za monitorace plazmatických koncentrací a přikombinování anti-epileptika (23).

Po závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích

U závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků musíme být s doporučeními velmi opatrní. Upozorňuje se na podceňování jejich závažnosti, jejich smrtnost je vysoká (29, 30) a posouzení pokračování v léčbě nebo znovunasazení musí být striktně individuální. Zvážit se musí zejména míra závažnosti nežádoucího účinku, rezistence na jiná antipsychotika, předešlá zkušenost s dávkou klozapinu – GIT nežádoucí účinky jsou pravděpodobně na dávce (i plazmatické koncentraci) závislé (30). Podle systematického přehledu (2017) bylo v literatuře popsáno 20 kazuistik se závažnými gastrointestinálními nežádoucími účinky (paralytický ileus), u kterých se daly dohledat klinické detaily. Čtyřem pacientům byl klozapin nasazen znovu, u dvou z nich došlo k recidivě (29). Doporučené postupy k léčbě klozapinem se zabývají monitoringem a prevencí gastrointestinálních nežádoucích účinků, o možnosti znovunasazení ale v podstatě nejsou informace. Paralytický ileus je kontraindikací k nasazení, což uvádí i české SPC (10).

Po myokarditidě

U pacientů s potvrzenou klozapinem způsobenou myokarditidou převládá doporučení, že klozapin znovu nasadit nelze. České SPC uvádí, že klozapin v těchto případech znovu nasazen být nesmí (10).

Přesto jsou v literatuře popsány kazuistiky, kdy k reiniciaci léčby po prodělané myokarditidě došlo. Byly shrnuty do několika pře-

hledových článků, nejnovější (k datu psaní tohoto článku) je systematický přehled (2021) kazuistik klozapinem způsobených myokarditid, kde autoři zanalyzovali 180 případů z 88 publikací (31). Výskyt myokarditidy u mužů byl 6krát častější než u žen. Průměrný čas od vysazení klozapinu po opětovné nasazení byl 430 dní. Pouze 35 % pacientů mělo bolesti na hrudi, 43 % chřipkovité příznaky a 87 % zvýšení troponinu nebo C-reaktivního proteinu. (Troponin I a CRP je doporučeno monitorovat zpočátku terapie a pak každých 7 dní po dobu prvních 28 dní od nasazení klozapinu (32). Ronaldson doporučuje vysadit klozapin, pokud troponin přesáhne dvojnásobek horního referenčního rozmezí nebo při hodnotě CRP vyšší než 100 mg/l, protože tyto hodnoty vykazují 100% senzitivitu pro symptomatickou klozapinem indukovanou myokarditidu.) (33) K opětovnému nasazení klozapinu došlo u 34 pacientů, z toho u 2 žen, s úspěšností u 22 pacientů (64,7 % včetně zmíněných 2 žen) a 1 úmrtím (2,9%). Co přesně znamená úspěšnost nebo neúspěšnost léčby zde není definováno, ale v podobném přehledu z roku 2018 neúspěšnost znovunasazení znamenala, že se u pacientů opět vyskytly alespoň některé příznaky svědčící pro myokarditidu, proto byl klozapin následně úplně vysazen (34). Žádné demografické ani klinické markery nebyly signifikantně spjaté s (ne)úspěšností. Více kazuistik v tomto přehledu referovalo o výrazném zlepšení symptomů psychózy po reiniciaci klozapinu a autoři hodnotili znovunasazení jako smysluplné. Ovšem 1 úmrtí je výstraha, kvůli které se musí cost-benefit léčby, která není oficiálně doporučována, opravdu pečlivě zvážit (31). Zvážena musí být tíže psychotických příznaků, suicidalita, rezistence na jinou léčbu, míra odpovědi na původní léčbu klozapinem, závažnost proběhlé myokarditidy, uplynulý čas mezi myokarditidou a případnou reiniciací léčby, ale i kombinace s valproátem, která zvyšuje riziko myokarditidy (35–38). Naprosto nutná by byla pomalá titrace. Důvod všeobecného konsenzu doporučení pomalé titrace klozapinu je právě myokarditida. Při rychlé titraci je vyšší riziko jejího rozvoje (38, 39).

Kazuistika z roku 2020 popisuje úspěšnou reiniciaci u mladé ženy za použití velmi pomalé titrace, kdy po téměř 7 letech od myokarditidy navyšovali dávku postupně dokonce

jen o 5 mg s iniciační dávkou 5 mg/den na 15–25 mg/den během prvního měsíce a na 150 mg/den během prvního půl roku (36).

Někteří autoři volají po konkrétních doporučeních k případné reiniciaci (36). Griffin navrhl protokol, o který se opírají jeho dvě úspěšné reiniciace klopazinu po myokarditidě. Znovuzahájení doporučuje pouze u pacientů, kde je ejekční frakce levé komory nad 50 %, po poradě s kardiologem je vhodné zvážit terapii betablokatory nebo ACE inhibitory, začít dávkou klopazinu 25 mg a zvyšovat o 25 mg týdně, přitom monitorovat kardiomarkery dvakrát týdně po dobu 8 týdnů, potom provést kontrolu u kardiologa a následně opět po 6 měsících. Pokud je některý z kardiomarkerů mimo normu, pak doporučuje konzultovat pacienta s kardiologem (40).

Zde bychom rádi upozornili na nutnost monitorace plazmatické koncentrace při nastavování terapie klopazinem (41) a také na její zvýšení při zánětu, protože zvýšení CRP (> 25–50 mg/l) je spjato s downregulací cytochromu P450 1A2, což je hlavní metabolizační izoenzym klopazinu (42).

K tématu myokarditid ještě dodáváme, že většina případů nastává 3. týden (14.–21. den) po zahájení léčby (33), respektive během prvního měsíce léčby (34).

Autoři tohoto článku nemají zkušenost s reiniciací léčby klopazinem po prodělané myokarditidě. U našeho pacienta s klopazinem asociovanou myokarditidou potenciální přínos k znovuzahájení léčby nepřevyšoval rizika, proto u něj klopazin znovu nasazen nebyl.

Po krevních dyskrasiích

Literatura a to málo, co je zmíněno v terapeutických doporučeních (22), uvádí, že nasazení klopazinu po prodělané neutropenii může být zvažováno. Klopazin by ale neměl být nasazen znovu, pokud pacient prodělal agranulocytózu (22) (absolutní počet neutrofilů $< 0,1 \times 10^9/l \sim 100/mm^3$, jinde se uvádí pod 0,5, respektive pod 500), dle SPC s výjimkou chemoterapií navozené agranulocytózy (10). Dle SPC se klopazin nesmí pacientovi podat nikdy znovu, pokud absolutní počet neutrofilů klesl během prvních 18 týdnů léčby na méně než $1,5 \times 10^9/l$ nebo méně než $1 \times 10^9/l$ po 18 týdnech léčby (10). Velmi tedy záleží na závaž-

nosti poklesu bílé krevní řady, ale i době, kdy se tento nežádoucí účinek vyskytl.

Obecně se doporučuje velmi pečlivě zvážit cost-benefit, o znovunasazení (zde míněno po první krevní dyskrasii) lze uvažovat, jen pokud je relaps při léčbě non-klopazinovými antipsychotiky klinicky závažný a prodloužený. Pokud je to možné, eliminujeme jiné faktory, které mohou mít vliv na neutropenii. Zvážíme vliv jiných onemocnění pacienta a jejich případné залечení (43), zvážíme nutnost kombinace s léky, které mohou neutropenii potencovat. Kombinace klopazinu s valproátem vede k větší pravděpodobnosti výskytu neutropenie (44).

V posledních letech se v literatuře objevují zprávy o úspěšném použití filgrastimu (faktor stimulující kolonie granulocytů) při reiniciaci klopazinu. Systematický přehled (2017) s daty od 30 pacientů uvádí jako nejčastější strategii při reiniciaci klopazinu po prodělané neutropenii použití filgrastimu v dávkách 150–480 μg ve frekvenci denně až třikrát týdně. Tato strategie vychází jako bezpečná ohledně případných nežádoucích účinků (45). Tento článek stejně jako druhý, podobný, ze stejného roku a s podobným počtem pacientů, uvádějí úspěšnost reinicace klopazinu s použitím filgrastimu u asi 70 % pacientů (45, 46). Při hlubším zájmu o toto téma odkazujeme na článek Ondřeje Lichnovského a Libora Ustohala (47).

V literatuře i doporučeních se opakují zmínky o vhodnosti kombinace klopazinu s lithiem (300–600 mg/den) (22, 23, 44), i když jsou tato doporučení opřena jen o kazuistiku (48) a jednu retrospektivní analýzu. Ta uvádí, že z 25 pacientů, kteří byli po prodělané krevní dyskrasii léčeni klopazinem v kombinaci s lithiem, se pouze u jednoho vyskytla neutropenie/agranulocytóza znovu (49). Podle jedné kazuistiky právě lithium pomohlo k absenci neutropenie při již třetím nasazení klopazinu, přestože při obou prvních dvou léčbách neutropenii pacient měl (50). Lithium zvyšuje krvetvorbu leukocytů i v dlouhodobém horizontu (zkoumán 1 rok) (51). Mechanismus je diskutován a není jasný. Zváženo by mělo být současné podávání kolonie stimulujícího faktoru (CSF) (43). Autoři zabývající se tímto tématem ale upozorňují, že lithium nechrání před klopazinem způsobenou agranulocytó-

zou, která má pravděpodobně jiný mechanismus vzniku než neutropenie. Upozorňuje se také na možnou neurotoxicitu této kombinace (52). Systematický přehled z roku 2017 naopak uvádí, že vyšší úspěšnost opětovného nasazení klopazinu po neutropenii byla u pacientů, kteří nebyli zároveň léčeni i lithiem (45).

Rizikové může být následné vysazení lithia. Z analýzy publikovaných kazuistik (94 pacientů s anamnézou neutropenie nebo agranulocytózy, následně léčených klopazinem spolu s lithiem) plyne následující. Lithiová augmentace sice byla úspěšná u 82 z 94 pacientů; ale u obou ze 2 pacientů, kterým bylo lithium vysazeno, se následně vyskytla neutropenie (14 a 42 dní po vysazení lithia). Navíc autoři zhodnotili i pacienty (bylo jich 6) léčené touto lékovou kombinací bez anamnézy krevní dyskrasie. Po vysazení lithia 4 z nich měli neutropenii a 2 agranulocytózu (1 zemřel) s průměrným časem 38 dní po vysazení, v rozmezí 6–120 dní. Tedy u všech pacientů se po vysazení lithia objevila neutropenie nebo agranulocytóza, proto autoři varují před vysazením lithia a upozorňují, že lithium v podstatě maskuje klopazinovou krevní dyskrasii (53). Recentně vyšla analýza dlouhodobého sledování 23 pacientů z centra v Quebecu s anamnézou neutropenie, některým z nich byl klopazin nasazen znovu. Celkem 8 pacientů pokračovalo v léčbě klopazinem i přes neutropenii, 15 léčbu přerušilo a pak obnovilo. Z těchto 15 se 4 zotavili z agranulocytózy bez léčby kolonie stimulujícím faktorem a u 6 z nich se neutropenie opakovala. Opakující se neutropenie měla u všech možné i jiné vysvětlení než klopazin jako spouštěč. Medián doby sledování byl 4,8 roku a za tuto dobu 16 z nich zůstalo na léčbě klopazinem a 3 byl klopazin vysazen z důvodu následné krevní dyskrasie. Autoři vyvozují, že znovunasazení klopazinu by mohlo být hematologicky méně riskantní než první léčba, ale jsou si vědomi malého vzorku pacientů (54).

Retrospektivní studie britských autorů se shoduje s předešlou v tom, že po opětovném nasazení klopazinu se krevní dyskrasie vyskytne u menšiny pacientů; ovšem bývá závažnější než poprvé. Z 53 pacientů s anamnézou klopazinem indukované leukopenie nebo neutropenie se u 20 z nich (38 %) rozvinula krevní dyskrasie znovu. U 17 z 20 pacientů (85 %) byla krevní dyskrasie závažnější, taktéž u 85 % měla rychlejší nástup, u 60 % trvala déle oproti prvnímu

výskytu. Přesto po zvážení cost/benefit a monitoraci krevního obrazu lze u některých pacientů o opětovném nasazení klozapinu uvažovat (55).

A na závěr zde pro zajímavost zmiňujeme recentní kazuistiku již třetího nasazení klozapinu u 59letého suicidálního muže léčeného s psychózou, aktuálně s paranoidními bludy. V minulosti při obou původních nasazeních se vyskytla neutropenie/agranulocytóza. V druhém případě byl pacient léčen pegfilgrastimem (kolonie stimulujícím faktorem) až ve chvíli, kdy mu klesl absolutní počet neutrofilů pod $1,5 \times 10^9/l$, což nebylo efektivní a klozapin musel být vysazen. Efekt klozapinu byl v minulosti jednoznačný. Při třetím nasazení bylo pacientovi podáváno 300 µg filgrastimu subkutánně třikrát týdně, již od začátku preventivně, bez čekání na pokles neutrofilů. Dávka klozapinu byla titrována na 250 mg/den, bylo přidáno lithium k „neutrofilní stabilizaci“. Třidvacátý den terapie klozapinem pacientovi klesl absolutní počet neutrofilů na $0,9 \times 10^9/l$, proto bylo upraveno dávkování filgrastimu, postupně se ustálilo na $2 \times$ týdně a neutrofily se držely nad $3 \times 10^9/l$. Lithium

bylo postupně vysazeno. Filgrastimem byl pacient léčen po dobu 240 dnů od nasazení klozapinu. Nasazení bylo tedy úspěšné, pacient přestal být suicidální, klozapin užívá s efektem již více než dva roky (56).

Závěr

Téma opětovného nasazení klozapinu není v literatuře a zejména v oficiálních doporučeních dostatečně ukotveno, volá se po podrobnějších vodítcích znovunasazení. Navrhovali bychom toto téma uchopit i v českých Doporučených postupech psychiatrické péče. Publikovaná doporučení se opírají mnohdy pouze o kazuistiky, série kazuistik nebo o malé kohortové studie. V praxi i v kazuistikách v literatuře se vyskytují postupy, které se neshodují s oficiálními vodítky klozapin v některých situacích znovu nenasazovat. Navíc existují geografické rozdíly v doporučeních ohledně reiniciace klozapinu. Benevolentnější je přístup americké Food and Drug Administration, přísnější evropské European Medicines Agency. V Evropě jsou i nejprísnejší kritéria na monitoraci krevního obrazu (57).

Panuje všeobecný konsenzus, že po prodělané myokarditidě či paralytickém ileu klozapin znovu nasadit v zásadě nelze. Po agranulocytóze by klozapin být nasazen neměl, naopak uvažovat o znovunasazení lze po neutropenii.

Při zvažování znovunasazení po jiných závažných nežádoucích účincích vždy musíme posoudit cost-benefit. Měli bychom zhodnotit míru závažnosti proběhlých nežádoucích účinků, (ne)účinnost jiných antipsychotik, míru předešlé odpovědi na klozapin, suicidalitu pacienta, nynější klinický stav pacienta, dobu od vysazení klozapinu atd. Pokud se pro opětovné nasazení rozhodneme, titrace by měla být pomalá a za monitorace plazmatických koncentrací. Zvažujeme i další opatření k prevenci nežádoucích účinků, které pacient v minulosti prodělal – například eliminace anticholinergní komedikace, eliminace vlivu jiných faktorů než klozapinu, případně podpurná medikace k prevenci relapsu nežádoucích účinků (laxativa, antiepileptika, kolonie stimulující faktor apod., optimálně ve spolupráci s lékaři příslušných odborností).

LITERATURA

1. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American Journal Of Psychiatry*. 1999;156(7):990-999.
2. Leucht S, Corves C, Arbrecht D, et al. Articles: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009;373:31-41.
3. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Articles: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013;382:951-962.
4. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2016;209(5):385-392.
5. Masuda T, Misawa F, Takase M, et al. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA Psychiatry*. July 2019.
6. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10202):939-951.
7. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2012;6(3):134-144.
8. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal Of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2017;62(11):772-777.
9. Schulte P. What is an adequate trial with clozapine?: therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(7):607-618.

10. Leponex. Souhrn údajů o přípravku, datum revize textu 25.8.2022. [online]. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0235103&tab=texts>
11. Horvitz-Lennon M, Donohue JM, Lave JR, et al. The effect of race-ethnicity on the comparative effectiveness of clozapine among Medicaid beneficiaries. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2013;64(3):230-237.
12. Haro JM, Novick D, Belger M, Jones PB. Antipsychotic type and correlates of antipsychotic treatment discontinuation in the outpatient treatment of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2006;21(1):41-47.
13. Waserman J, Criollo M. Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatric Services (Washington, DC)*. 2000;51(5):666-668.
14. Angermeyer MC, Löffler W, Müller P, et al. Patients' and relatives' assessment of clozapine treatment. *Psychological Medicine*. 2001;31(3):509.
15. Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, et al. "Schizophrenia past Clozapine": Reasons for Clozapine Discontinuation, Mortality, and Alternative Antipsychotic Prescribing. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(1):11.
16. Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, et al. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(1):30-39.
17. Pai NB, Vella SC. Reason for clozapine cessation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(1):39-44.
18. Legge SE, Hamshire M, Hayes RD, et al. Reasons for discontinuing clozapine: A cohort study of patients commencing treatment. *Schizophrenia Research*. 2016;174(1-3):113-119.
19. Stahl SM. Antipsychotic agents. In: Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 4th Ed. 2013. <https://doctorlib.info/pharmacology/stahls-essential-psychopharmacology-4/5.html>

20. Rubio JM, Kane JM. How and when to use clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. October 2019.
21. Blackman G, Oloyede E, Horowitz M, et al. Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines? *Schizophrenia Bulletin*. 2022;48(1):176-189.
22. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 14th ed. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons 2021.
23. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659-679.
24. Luyck JJ, Stam N, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2020;217(3):498-505.
25. Stam N, Taipale H, Tanskanen A, et al. Persistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation: A Real-World Study Across Antipsychotics. *CTS: Clinical & Translational Science*. 2020;13(6):1170-1177.
26. John AP, Burrows S, Stanley S, et al. Demographic and clinical characteristics of patients who recommence clozapine following therapy interruptions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;145(3):293-300.
27. What should be done if the clozapine treatment of a patient is interrupted, or they do not take their clozapine for a few days or longer? SMI advisor. A clinical support system for serious mental illness. American Psychiatric Association. 2020.
28. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25(2):E218-E223.

29. West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *General Hospital Psychiatry*. 2017;46:32-37.
30. Every-Palmer S, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: An analysis of 102 cases. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(5):759-768.
31. Richardson N, Greenway SC, Bousman CA. Clozapine-induced myocarditis and patient outcomes after drug rechallenge following myocarditis: A systematic case review. *Psychiatry Research*. 2021;305.
32. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Sledování tělesného zdraví u pacientů se závažnými neorganickými duševními poruchami (psychózy, bipolární porucha, depresivní porucha). Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. 2020. <https://postupy-pecce.psychiatrie.cz/obecna-psychiatrie/sledovani-telesneho-zdravi>
33. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al: A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Australian & New Zealand Psychiatry*. 2011; 45(6): 458–65.
34. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A et al: A systematic review of clozapine induced myocarditis. *International Journal of Cardiology*. 2018; 259: 122–29.
35. Vickers M, Ramineni V, Malacova E, et al. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;145(5):442-455.
36. Hosseini SA, Skrzypczak B, Yasaei R, et al. Successful Clozapine Re-Challenge After Suspected Clozapine-Induced Myocarditis. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:1-6.
37. Noël M-C, Powell V, Burton L et al: Clozapine-related myocarditis and rechallenge: A case series and clinical review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019; 39(4): 380–85.
38. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ et al: Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study. *Schizophrenia Research*. 2012; 141(2–3): 173–78.
39. de Leon J, Tang Y-L, Baptista T, et al. Titrating clozapine amidst recommendations proposing high myocarditis risk and rapid titrations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(4):242-243.
40. Griffin JM, Woznica E, Gilotra NA, Nucifora FC Jr. Clozapine-Associated Myocarditis: A Protocol for Monitoring Upon Clozapine Initiation and Recommendations for How to Conduct a Clozapine Rechallenge. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2021;41(2):180-185.
41. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1.
42. Hefner G, Shams M, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1695-1705.
43. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia : Evaluating the possibilities and practicalities. *CNS drugs*. 2007;21(1):25-35.
44. Malik S, Lally J, Ajnakina O, et al. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. *Schizophrenia Research*. 2018;195:267-273.
45. Myles N, Myles H, Clark SR, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor to prevent recurrent clozapine-induced neutropenia on drug rechallenge: A systematic review of the literature and clinical recommendations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017;51(10):980-989.
46. Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, Flanagan RJ, Mijovic A, MacCabe JH. The Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Clozapine Rechallenge: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2017;37(5):600-604.
47. Lichnovský O, Ustohal L. Vysazení klozapinu z důvodu neutropenie a možnosti jeho opětovného nasazení do medikace. *Psychiatrie*. 2022;4:167-171.
48. Yadav D, Burton S, Sehgal C. Clozapine-induced neutropenia reversed by lithium. *Progress in Neurology & Psychiatry*. 2016;20(3):13-15.
49. Kanaan RA, Kerwin RW. Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(5):756-760.
50. Kourti, K. Paschalidis, C-M. Platsa, et al. Clozapine Rechallenge with Lithium After Double Induced Neutropenia: A Case Report. *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health*. 2019;1(4):150-157.
51. Carmen J, Okafor K, Ike E. The effects of lithium therapy on leukocytes: a 1-year follow-up study. *Journal of the National Medical Association*. 1993;85(4):301-303.
52. Clozapine treatment guidelines https://www.candi.nhs.uk/sites/default/files/Clozapine%20Treatment%20guidelines%20_PHA06_August%202021.pdf
53. Boazak M, Goldsmith DR, Cotes RO. Mask Off? Lithium Augmentation for Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Agranulocytosis: Discontinuation Might Be Risky. *The Primary Care Companion for CNS disorders*. 2018;20(6).
54. Bécharde L, Morasse-Bégis M, Corbeil O, et al. Clozapine Rechallenge or Continuation Despite Neutropenia, an Extended Follow-up of a Consecutive Quebec Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. May 2022.
55. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *The British Journal of Psychiatry : the journal of mental science*. 2006;188:255-263.
56. Shuman M, Dilich A, Moss L. Never Say Never: Successful Clozapine Rechallenge After Multiple Episodes of Neutropenia. *FOCUS*. 2021;19:66-70.
57. Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, et al. Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2022;31:e83.

Rozvoj klíčových kompetencí v oblasti klinického výzkumu: CONSCIOUS curriculum projects

Jitka Rychlíčková, Zora Čechová, Kateřina Nebeská, Lenka Součková

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Oblast nekomerčních klinických studií zaznamenává v posledních letech významný vzestup hlavně v kontextu precision medicine a individualizované léčby. Nekomerční studie totiž poskytují prostor pro výzkum otázek přílehlavějších klinické praxi a nabízí příležitost pro využití inovativních designů klinických studií. Nekomerční klinické studie ale současně kladou vyšší nároky na hlavní zkoušející a členy jejich týmů, neboť tito svou pozici ve studii rozšiřují o koordinační a manažerskou roli zadavatele.

Na druhé straně je vzdělávání v oblasti organizace a teorie klinických studií na lékařských a farmaceutických fakultách v České republice poměrně skromné. Typicky je zařazeno do výuky farmakologie jako součást přiblížení celého procesu výzkumu a vývoje léčiva. V postgraduálním stupni jsou pak pouze na některých fakultách otevírány komplexní předměty věnující se organizaci a interpretaci klinických studií.

Projekty ERASMUS+ CONSCIOUS a ERASMUS+ CONSCIOUS II tak mohou pomoci zaplnit mezeru ve vzdělávání v této oblasti, nabízí totiž ucelený, bezplatně přístupný soubor lekcí pro pregraduální a postgraduální studenty biomedicínských oborů a plánována je také otevřená pilotní výuka formou dvanácti on-line lekcí s mezinárodní účastí.

Klíčová slova: nekomerční klinické studie, vysokoškolské vzdělávání, biomedicínské obory, kurikulum, problémová výuka.

Building key competencies in clinical research: CONSCIOUS curriculum projects

The field of non-commercial clinical trials has experienced significant expansion in recent years, especially in the context of precision medicine and individualized treatment. Indeed, non-commercial trials provide a venue for research on questions relevant to clinical practice and offer the opportunity to use innovative clinical trial designs. At the same time, however, non-commercial clinical trials place greater demands on principal investigators and their team members as they extend their position in the study to include the coordination and management role of the sponsor.

On the other hand, training in the organization and theory of clinical trials at medical and pharmaceutical faculties in the Czech Republic is limited. It is typically included in pharmacology as part of an introduction to the overall process of drug research and development. At the postgraduate level, only some faculties offer comprehensive courses on the organization and interpretation of clinical trials. The ERASMUS+ CONSCIOUS and ERASMUS+ CONSCIOUS II projects can thus help to fill the gap in education in this area, offering a comprehensive, free-of-charge collection of lessons for undergraduate and postgraduate biomedical students, and an open pilot course of twelve on-line lessons with international participation is also planned.

Key words: non-commercial clinical trials, academic education, biomedical students, curriculum, problem-based learning.

Cesta léčiva na trh nebo upřesnění jeho terapeutického či bezpečnostního profilu po registraci vede přes široké spektrum studií. Lékaři, ale i další odborníci podílející se na péči o pacienta musí v kontextu medicíny založené na důkazech (EBM) umět výsledky

těchto studií správně interpretovat a aplikovat. Samotná interpretace vyžaduje rozsáhlé porozumění nejen dané odborné oblasti, léčebným postupům a podmínkám jejich volby, ale i porozumění teorii klinického výzkumu, designům klinických studií a sta-

tistice. V neposlední řadě je žádoucí také schopnost kritického zhodnocení výkladu výsledků autory publikace. Kombinace výše uvedeného spolu se zohledněním potřeb daného pacienta vede k optimalizaci léčby, což je ústřední cíl.

V návaznosti na požadavek individualizované léčby a precision medicine narůstá v posledních letech význam specifického typu klinických studií – tzv. investigátorem iniciovaných klinických studií nebo také nekomerčních klinických studií. Tyto studie typicky vycházejí z klinické praxe lékařů či z akademické půdy (např. nemocnice, univerzity, vědecko-výzkumných center) (1). Obvykle se zabývají relevantními otázkami a potřebami z klinické praxe, věnují se oblastem a populacím pacientů, které jsou často opomíjené v klasických komerčních studiích, čímž mohou podpořit vývoj nových, zpřesňujících doporučení (1). Jinými slovy komerční studie jsou obvykle orientované na samotný léčivý přípravek, nikoli na pacienta jako takového, jak je tomu u investigátorem iniciovaných studií. To, že se ani v našich podmínkách nejedná o ojedinělý typ výzkumu, dokládá práce Hořavové a kol. analyzující klinické studie zahájené v České republice do roku 2018 (2).

Rozmach precizní medicíny, individualizace léčby, používání cílených a biologických léčiv má dopad i na přizpůsobení designů a metodiky klinických studií, např. „studie v rámci kohort“ (TwICs) je pragmatický přístup k randomizovaným studiím, při němž jsou účastníci studie náhodně vybráni z existující kohorty, která je součástí klinické studie, a zároveň je vyhodnocovaná větev standardní léčby (3). Další možností je zohlednění dynamického trendu vývoje nových léčiv v inovativním adaptivním designu klinické studie, který umožňuje flexibilně modifikovat nábor pacientů do jednotlivých ramen či uzavření či otevření nového výzkumného ramene dle předem definovaných podmínek (4).

Tyto typy klinického výzkumu je tudíž třeba vnímat jako relevantní nejen v posunu kvality a individualizace léčby pacienta, ale i v kontextu potřeby tréninku expertů navrhujících a provádějících vlastní (akademickou) studii (1). Investigátoři mohou mít zkušenosti z komerčních klinických studií, nicméně v investigátorem iniciovaných studiích hlavní zkoušející, resp. jejich zastřešující organizace, přebírají roli zadavatele a jsou tak zodpovědní za koordinační a manažerské činnosti (1, 5). Současně ale

orientace absolventů biomedicínských oborů v organizaci klinického výzkumu nemusí být optimální. Zahraniční pohled na tuto otázku nabízí např. Alfaar a kol. (6). Podobná data za Českou republiku nejsou k dispozici, nicméně ze screeningu veřejně dostupných informací o předmětech vyučovaných na lékařských a farmaceutických fakultách v České republice vyplývá, že v pregraduálním studiu je téma klinického hodnocení léčiv vyučováno pouze okrajově, jako součást přednášek nebo seminářů z farmakologie k pochopení výzkumu a vývoje nového léčiva. Na farmaceutických fakultách jsou studentům k dispozici další volitelné předměty, které se klinickému hodnocení léčiv věnují podrobněji, ať už ve spojitosti s preklinickým výzkumem, nebo s přesahem do industriální farmacie. V rámci postgraduálního studia existují pouze na dvou fakultách ucelené předměty věnující se plánování, organizaci a hodnocení klinických studií nebo správné klinické praxi. Na ostatních fakultách má toto téma v různých předmětech konkrétní aplikaci, výběrem např. Etika ve zkoušení léčiv, Farmakokinetika v klinickém hodnocení léčiv, nebo Farmaceutická toxikologie (7–10).

Realizaci nejen nekomerčních klinických studií dále, hlavně v krátkodobém horizontu, ztěžuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) Reg. EU 536/2014 a aktuálně vrcholící přechodná doba, kdy je možné se řídit jak původně platnou směrnicí, tak novým nařízením (11). Z hlediska výzkumníků plánujících klinickou studii je tak třeba věnovat velkou pozornost relevanci publikovaných pokynů a dalších dokumentů.

V kontextu všeho výše uvedeného je nám potěšením se s vámi podělit o dva mezinárodní projekty realizované v rámci programu ERASMUS+ KA2-Strategická partnerství, konkrétně projekty CONSCIOUS (The Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation Biomedical Students) (2018-1-HU01-KA203-047811) a CONSCIOUS II (Curriculum Development of Human Clinical Trials for the Next Generation of PhD Students and Early Career Researchers in the Medical, Science, Pharmacy and Health Professions) (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).

Projekt CONSCIOUS byl v minulém roce úspěšně ukončen a zaměřoval se na přípravu vzdělávacích materiálů pro pregraduální studenty biomedicínských oborů – souhrn základních informací o klinickém výzkumu a klinických studiích a popis klíčových dokumentů doprovázejících klinickou studii. Projekt CONSCIOUS II je aktuálně ve fázi realizace a zaměřuje se na tvorbu vzdělávacích materiálů pro postgraduální studenty medicíny, farmacie a dalších biomedicínských oborů, a to především pro jejich roli potenciálních investigátorů a iniciátorů klinických studií či členů studijních týmů. Projekt CONSCIOUS II je tedy více orientovaný na praktickou stránku návrhu, plánu, realizace a publikace výsledků klinické studie, proto je zařazena i část věnovaná rozvoji interdisciplinárních dovedností, které jsou přirozeně od investigátorů a lékařů-výzkumníků v akademické sféře očekávány.

Oba projekty budou nabízet kurikulum v rozsahu 12 kapitol, které jsou (v případě projektu CONSCIOUS) a budou (v případě projektu CONSCIOUS II) dostupné na výukové platformě Moodle po jednoduché a bezplatné registraci. Výstupy projektu CONSCIOUS II budou pak dostupné i v tisknutelné formě bez interaktivních prvků na webu projektu. Každá lekce projektu CONSCIOUS je doplněna učitelským manuálem, který nabízí řešení aplikačních cvičení, témata k rozvinutí diskuze a praktické poznámky k využití lekcí. Příprava učitelských manuálů pro lekce navazujícího projektu CONSCIOUS II není zamýšlena, neboť manuály budou nahrazeny pilotní výukou vedenou formou COIL (Collaborative Online International Learning) lekcí předběžně rozvrhovaných od listopadu 2023 do dubna 2024. Tyto lekce budou volně přístupné jak pro vyučující, tak pro potenciální uživatele z řad studentů.

Bezplatně dostupné materiály připravené v rámci obou projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II tak umožňují svým rozsahem pokrýt celosemestrální výuku a svým obsahem představují ucelený výukový materiál, který lze využít jak v samostudiu, tradičním formátu výuky, tak v tzv. modelu blended classroom. Věříme, že kurikulum projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II tak pomůže zaplnit pomyslnou mezeru v pregraduálním i postgraduálním vzdělávání budoucích in-

vestigátorů nekomerčních klinických studií či členů jejich studijních týmů.

V rámci výukových materiálů mnohdy narážíme na určitou odtrženost od reálné praxe. V souvislosti s tím je třeba podotknout, že veškerý obsah lekcí byl připravován lidmi aktivně se podílejícími na plánování či realizaci klinických studií, ať už na pozicích členů projektového, či přímo studijního týmu. Materiály projektu CONSCIOUS II podléhají kromě interní revize partnery konsorcia také revizi zástupci ECRIN jako asociovaného partnera projektu CONSCIOUS II, tedy členy infrastruktury zaměřené na provádění nekomerčních klinických studií na evropské úrovni. V tomto kontextu je samozřejmě nutné připomenout možnost využití služeb Velké výzkumné infrastruktury CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure Network, www.czecrin.cz), o jejíž asistenci při plánování, návrhu i realizaci studie může výzkumník oficiálně požádat. To ovšem nesnižuje

uplatnitelnost výstupů projektů CONSCIOUS a CONSCIOUS II, ba právě naopak – spolupráce může být oboustranně efektivnější díky vyšší míře vzájemného porozumění, lepšímu návrhu základní myšlenky studie, designu apod.

Bližší informace o projektech lze nalézt na webových stránkách: <http://conscious.novaims.unl.pt/> a <http://conscious2.eu/>. Jednotlivé výstupy projektu CONSCIOUS II budou navíc prezentovány na nadcházejících Multiplier events, jejichž přesné termíny a lokace budou opět zveřejňovány na webových stránkách projektu.

Zajímalo by vás více? Rádi byste byli informováni o aktuálním dění v projektech a plánovaných setkáních? Chtěli byste použít materiály ve výuce? Máte jakékoliv dotazy k výše uvedeným informacím? Neváhejte se obrátit na korespondujícího autora či hlavního řešitele projektu za Českou republiku.

Poděkování:

Jménem konsorcia partnerů ERASMUS+ projektu CONSCIOUS II: Jitka Rychlíčková (hlavní řešitel projektu CONSCIOUS II), Masarykova univerzita; Gábor László Kovács, Pécsi Tudományegyetem; Stéphane Mouly and Viktória Nagy, Université Paris Cité; Frances Shiely, University College Cork; Annamária Németh, Szegedi Tudományegyetem; Joana Batuca, Universidade NOVA de Lisboa.

Dedikace:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128) a z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN_4 PACIENTY (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826) a projekty ERASMUS+ CONSCIOUS (2018-1-HU01-KA203-047811) a ERASMUS+ CONSCIOUS II (2021-1-CZ01-KA220-HED-000023177).

LITERATURA

1. Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thattai UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res.* 2018;9(4):179-183. doi:10.4103/picr.PICR_106_18.
2. Hořavová L, Součková L, Nebeská K. Academic clinical trials in Czech Republic. 2018. ISBN 978-80-906595-6-8.
3. Bibby AC, Torgerson DJ, Leach S, Lewis-White H, Maskell NA. Commentary: considerations for using the Trials within Cohorts' design in a clinical trial of an investigational medicinal product. *Trials.* 2018;19(1):18.
4. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskoei B, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med.* 2018;16(29):1-15.

5. Del Álamo M, Bühner C, Fisher D, et al. Identifying obstacles hindering the conduct of academic-sponsored trials for drug repurposing on rare-diseases: an analysis of six use cases. *Trials.* 2022;23(1):783.
6. Alfaar AS, Hassan WM, Bakry MS, Ezzat S. Clinical Research Recession: Training Needs Perception Among Medical Students. *J Cancer Educ.* 2017;32(4):728-733.
7. Prohlídka katalogu [Internet]. Informační systém Masarykovy univerzity. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://is.muni.cz/predmety/katalog>.
8. Předměty [Internet]. Univerzita Karlova | Informační systém UK. [cited 2022 Dec 07]. Available from: [https://is.cuni.](https://is.cuni.cz/studium/predmety/index.php)

[cz/studium/predmety/index.php](https://is.cuni.cz/studium/predmety/index.php).

9. Portál UPOL – Prohlížení [Internet]. Univerzita Palackého v Olomouci. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://stag.upol.cz/portal/studium/prohlizeni.html>.
10. Portál OSU – Prohlížení [Internet]. Centrum informačních technologií; c2019. [cited 2022 Dec 07]. Available from: <https://studistag.osu.cz/portal/studium/prohlizeni.html>.
11. Six-month countdown to go-live for the Clinical Trials Information System (CTIS) [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/six-month-countdown-go-live-clinical-trials-information-system-ctis>.

