

Klinická farmakologie a farmacie

2020

4

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1212-7973 | Ročník 34 | 2021

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Comparison of DOS and Windows version of the MwPharm – a pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of digoxin

HLAVNÍ TÉMA

Tribute Czech Clinical Pharmacology

Specifika metabolismu léčiv v dětském věku

Liraglutid u diabetiků v štúdii LEADER – nachádzame benefit u chorých so srdcovým zlyháváním?

Izotretinoín v liečbe acne vulgaris – úloha alternatívnych dávkovacích režimov

KAZUISTIKA

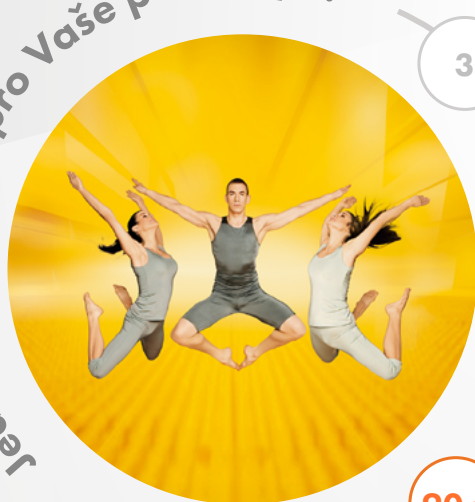
Ceftazidim/avibactam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem

TONANDA[®]

perindoprilum, amlodipinum
et indapamidum



Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...



3

antihypertenziva¹

1

tableta¹

1x

denně¹

5

různých sil pro individuální úpravu dávky¹

90 tbl

balení bez doplatku²

TONANDA

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:

(připraveno podle schváleného Souhrnnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/3 mg/2,5 mg. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podávánými současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato forma kombinace dávek není vhodná k zahájení léčby. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížena. Proto bude obvyklé léčebné záměry zahrnovat. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu $\text{Cl}_{\text{cr}} \geq 60 \text{ ml/min}$. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dále zvyšován. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je tělesná dávka přípravku Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg nebo 8 mg/10 mg/2,5 mg možná by podle potřeby rozdělení na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterýkoli jiný sulfonamid, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Závažná hypotenze. Šok (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), silný 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalemie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčným dekompenzovaným středním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Analýzami reakce během desenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s pletnivitou. Život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizace léčby jedním bílkovinným lékem. Pacienti užívající inhibitory ACE během diety lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dostan-li sůlem prodává-li vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dýchacích pomoci vysoké propustnosti membrán (např. AN 69) s současným léčením inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetrných diuretik se nedoporučuje. Diuretika hřezdového typu způsobí větší encefalopatii a fotosenzitivitu. Počasí během prvních dvou týdnů na hypotenzii a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo endokrinní nedostatečností. Pacienti se středním selháním by měli být léčeni se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s inzulínem-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupné sérové koncentrace draslíku, ale i hypokalemie, snížené vylučování nádrží moči. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetrná diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Rakekadrol. Sioimol, everolimus, temsirolimus, baflofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulín, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokalemii (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulanty laktace). Srdceglykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (soli). Glykoprotein. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolové antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Inhibitory CYP3A4 (např. rifampicin, tetracykly, kyselina, grapefrutová šťáva, dantrolen (infuze), takrolimus, simvastatin. Antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetrakosaktid. Jiná antihypertenziva. Allopurinol, cytotaxika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokinamidy. Anestetika. Diuretika. Sympatomimetika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzt vlivu obecných výskytů závratí nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující účinky: somnolence, závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, poruchy vidění, tinnitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztažené ke hypotenzii), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, sucho v ústech, dysgezie, porucha chuti, změna chuti, příjem, zácpa, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární erupce, otok kotníků, svalové křeče, edém, periferní edém, únava, astenie. **Balení:** všechny silky po 30 a 90 tabletách. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30°C . Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Dříve než přípravek předepíše, seznámte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 17. 9. 2019.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.

Registrační číslo: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Nepleťtežte veřejná informační služba: Tel. /zázn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/lecvia-a-jine-produkty

Krka (ČR), s.r.o.

Sokolovská 192/79

180 00 Praha 8 - Karlín

Tel. +420 221 115 115

Fax +420 221 115 116

www.krka.cz

1. SPC Tonanda

2. Aktuální platný ceník Krka d.d. pro distributory v ČR k 1. 1. 2020 na vyžádání u KRKA ČR, s.r.o.



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Pour féliciter 2021

Vážení a milí čtenáři časopisu *Klinická farmakologie a farmacie*,

pomalou se loučíme s rokem 2020, který byl pro nás všechny nesmírně náročný. V tomto roce jsme se vlivem všeobecně známých okolností dostali do zcela neobvyklých situací, které komplikují jak pořádání odborných konferencí, tak vydávání odborných periodik. Kolegové, kteří pracují ve zdravotnických provozech, měli ještě méně času věnovat se publikační činnosti a práci recenzentů než obvykle, a ani pro pracovníky univerzit a vědeckých pracovišť není současná situace nikterak jednoduchá. Jsem rád, že se nám podařilo udržet náš společný časopis v obvyklé kvalitě i rozsahu. Za úspěch považuji to, že jsme věnovali dvě hlavní témata klinické farmakologii a jedno klinické farmácii. Navíc se nám podařilo publikovat řadu zajímavých původních prací i kazuistik.

Bohužel nás v letošním roce navždy opustilo i několik vynikajících odborníků v našich oborech, kolegů a přátel. Byli to zejména profesoři Folke Sjöqvist, Roger W. Jelliffe a František Perlík. Folke Sjöqvistovi je věnován krátký text v tomto čísle časopisu. Doufám, že se nám podaří brzy publikovat i vzpomínky na ostatní letos zesnulé významné kolegy.

V roce 2021 budeme společně pracovat na již 35. ročníku našeho časopisu. Byl bych rád, kdyby se nám dařilo v něm i nadále zveřejňovat především práce zaměřené na problematiku specifickou pro klinickou farmakologii i klinickou farmácii, i když farmakoterapie v různých klinických oborech zůstane i nadále jeho významnou součástí. Doufám také, že se nám společně podaří přinejmenším udržet dosavadní trend v počtu původních prací a kazuistik, které představují nejlepší odraz vývoje našich oborů.

Do nového roku 2021 Vám všem přeji hodně štěstí, úspěchů a především zdraví.

Karel Urbánek
šéfredaktor

TIRÁŽ

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 34, 2020, 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, PhD., Bratislava 2, 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 Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. RNDr. Dr.h.c. Jaroslav Květa, DrSc., FCMA, Hradec Králové, 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 Koříšková, Ph.D., Ostrava, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, doc. MUDr. Karel Němeček, CSc., Praha, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, prof. MUDr. František Perlík, DrSc., Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Věra Štrnadová, CSc., Brno, MUDr. Jan Štrojil, Ph.D., Olomouc, MUDr. Klára Soboňová, PhD., Nové Zámky, MUDr. Josef Sedivý, CSc., Praha, prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc., Praha, prof. MUDr. Tomáš Trnovec, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Jiří Vitovec, 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:

Mgr. Michaela Nováková
m.novakova@solen.cz, 733 663 833

Grafická úprava a sazba:

Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz
www.klinickafarmakologie.cz

Obchodní oddělení:

PhDr. Marie Brandejsová, Ph.D., brandejsova@solen.cz
Charles de Gaulle 3, 160 00 Praha 6, tel.: 608 938 632

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Československa

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.

Obsah

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 152** Tibor Porubän, Blanka Kořístková, Milan Grundmann, Ivana Kacířová
Comparison of DOS and Windows version of the MwPharm – a pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of digoxin

HLAVNÍ TÉMA

- 158** Marja-Liisa Dahl
Tribute Czech Clinical Pharmacology
Folke Sjöqvist's overall importance for Clinical Pharmacology
- 159** Petra Matalová, Michal Buchta
Specifika metabolismu léčiv v dětském věku
- 168** Ján Murín, Jozef Bulas, Martin Wavruch
Liraglutid u diabetiků v štúdiu LEADER – nachádzame benefit u chorých so srdcovým zlyháváním?
- 171** Paula Ďuríková, Jessica Džupová
Izotretinoín v liečbe acne vulgaris – úloha alternatívnych dávkovacích režimov

KAZUISTIKA

- 175** Martin Hladík, Břetislav Lipový, Markéta Hanslianová, Filip Raška, Ivan Suchánek
Ceftazidim/avibactam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem

NO vazodilatace (L - nebivolol) a **BETA 1** selektivita v jedné tabletě

novinka

NOLI BETA®
nebivololum

Betablokátor
3. generace¹

Duální mechanismus
účinku²

Pro široké spektrum pacientů

(pro léčbu pacientů s hypertenzí a jinými přidruženými komplikacemi - např. diabetes, metabolický syndrom, erektilní dysfunkce ...) ^{1, 3, 4, 5, 6}



NOLIBETA 5 MG

Základní informace pro předpis léčivých přípravků:
(přípravě podle schválených Souhrnů údajů o přípravcích)

Název přípravku: Nolibeta 5 mg, tablety. **Složení:** Nebivololum 5 mg ve formě nebivololu hydrochlorid 5,45 mg. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých. Léčba stabilizovaného mírného a středně závažného chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se užívat nebivolol 1x denně, nejlépe vždy ve stejnou dobu. Hypertenze: Dávka je 5 mg (1 tableta) denně, nejlépe vždy ve stejnou dobu. Amfihypertenzní účinek je zjevný po 1–2 týdnech léčby. Někdy se optimální účinek dostaví až po 4 týdnech. U pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučena počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. U pacientů starších 65 let je doporučena počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezené zkušenosti s léčbou pacientů starších 75 let je však třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat. Chronické srdeční selhání (CHSS): Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání musí být zahájena postupným zvyšováním dávkování, dokud není dosaženo optimální účinnosti dávky pro konkrétního pacienta. Počáteční zvyšování dávky má být prováděno v následujících krocích, a to v 1–2 týdenních intervalech, podle snášenlivosti přípravku pacientem: dávka 1,25 mg nebivololu se zvýší na 2,5 mg nebivololu 1x denně, poté na 5 mg 1x denně a následně na 10 mg 1x denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivololu (2 tablety) 1x denně. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s CHSS a s těžkou poruchou funkce ledvin (kreatinin v séru > 250 µmol/l) nejsou, a proto se podávání nebivololu těmto pacientům nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nebivolol nebo na kteroukoli pomocnou látku. Porucha funkce jater nebo jaterní nedostatečnost. Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo případy dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii. Sick sinus syndrom, včetně sinoatriálních blokády. AV blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru). Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze. Některý feochromocytom. Metabolická acidóza. Bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů/min před zahájením léčby). Hypotenze (systolický tlak < 90 mmHg). **Zvláštní upozornění:** Má-li být léčba beta-blokátory v rámci přípravy na operaci přerušena, má se tak stát nejméně 24 hodin před plánovaným zákrokem. Kardiovaskulární poruchy Beta-blokátory nemají být obecně podávány pacientům s neřízeným srdečním selháním, pokud nejsou jejich stav stabilizován. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, tj. během 1–2 týdnů. Je-li to nutné, lze ve stejném období zahájit náhradní léčbu za účelem prevence exacerbace anginy pectoris. Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii. Beta-blokátory mají být používány opatrně u pacientů s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), u pacientů s AV blokem prvního stupně, u pacientů s primárněvalovou anginou pectoris s obdoby bezpříznakové vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkované alfa-receptory. Kombinace nebivololu s blokátory kalciových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, antiarytmiky I. třídy a centrálně působícími antihypertenzivy se nedoporučuje. Nebivolol může u diabetiků maskovat určité symptomy hypoglykémie (tachykardie, palpitace). Beta-blokátory mohou maskovat symptomy tachykardie při hypertenzi. U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním se beta-blokátory mají používat opatrně, jelikož by mohlo dojít k zesílení konstrikce dýchacích cest. Pacientům s psozázou lze podávat tento přípravek pouze po pečlivém uvážení. Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergie a závažnost analytických reakcí. Zahajování léčby chronického srdečního selhání nebivololem vyžaduje pravidelné sledování. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Antiarytmika I. třídy, blokátory kalciových kanálů typu verapamilu, diltiazemu, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika III. třídy (amiodaron), anestetika – tlaková halogenová, inzulin a perorální antidiabetika, baklofen, amlofin, srdeční glykosidy, blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu, antipsychotika, antidepresiva, NSAID, sympatomimetika. **Těhotenství a kojení:** Nebivolol nemá být užíván v těhotenství, pokud to není zjevně nutné. Pokud je léčba nebivololem považována za nutnou, má být sledována ústřední těhotenství a riziko plodu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Kojení se při užívání nebivololu nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté nežádoucí účinky (> 1/100 až < 1/10) nebivololu patří: bolest hlavy, závrať, parestézie, dižnost, zácpa, nauzea, příjem, únava, edém. **Balení:** 28 a 90 tablet po 5 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevychází žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravek předepíše, seznámte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku (SPC).

Datum poslední revize textu SPC: Nolibeta 5mg, 30.10.2019

Ordněl rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Smrčjeva cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko.

Registrační číslo Nolibeta 5 mg: 77106/18-C

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Neplátěná veřejná informační služba: tel./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/leiva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
Fax +420 221 115 116
www.krka.cz

Literatura: 1. <https://www.e-corevasa.cz/pdfs/cor/2014/06/07.pdf> (9.6.2020); 2. SPC Nolibeta; 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020542/> (3.6.2020); 4. Farmakoterapie C2/2006, Nebivolol, Prof. MUDc. Lenka Špinarová, CSC; 5. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1177175628716685027> (27.5.2020); 6. <https://kardioblog.cz/erekei/> (2.6.2020)



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Comparison of DOS and Windows version of the MwPharm – a pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of digoxin

Tibor Porubán¹, Blanka Kořístková^{1,2}, Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹ Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

² Department of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava, Czech Republic

Background and objectives: Digoxin is the oldest drug indicated for the treatment of systolic heart failure (HF). It is also useful in controlling excessive ventricular rate in the presence of atrial arrhythmias. Therapeutic drug monitoring (TDM) has become an integral part of its prescription, allowing to optimize therapy and to reduce the incidence of toxicity. Since 1991, the MwPharm software package (Mediware, Groningen, The Netherlands / Prague, Czech Republic) has been used for pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) modelling in TDM, including digoxin. First Windows version with a broader spectrum was released in 2014, as a reaction of worse support of the DOS background on later versions of Windows. After its release, the company had decided to not develop DOS versions anymore, even though they are globally used with success. The aim of this study was to compare the usefulness of DOS and Windows version (WIN) of the MwPharm, and their prediction quality in TDM of digoxin.

Materials and methods: 29 patients (23 with multidrug treated systolic HF, 4 with atrial fibrillation, 1 pregnant woman treated due to fetus tachycardia, 1 infant with Tetralogy of Fallot) who were treated for > 1 month with digoxin were eligible for inclusion. Patients received digoxin (Digoxin Léčiva®, Zentiva, Prague, Czech Republic) in a median dose 0.125 mg (range 0.063–0.250 mg) once daily. The therapeutic range for digoxin was established at 0.5–2.0 µg/l, according to manufacturer requirements. Both MwPharm versions (DOS version – MwPharm 3.30, Windows version – MwPharm++ 1.3.5) were used to parameterize the population PK model. Serum digoxin concentrations (SDC) were repeatedly examined and the differences between measured and calculated values predicted by both versions, including the percentage prediction error (%PE), were compared.

Results: SDC were obtained from 29 patients (mean age 67±20 years, body weight 72±27 kg). WIN, compared to DOS, used lower constants for absorption rate constant (k_a) (0.61 vs 2.5), absolute bioavailability (F) (0.65 vs 0.7), total plasma clearance (CL) (6.11 vs 6.45 L/h), and extrarenal fraction (f_e) (0.771 vs 0.783). Individual parameters calculated by WIN were consequently also lower – volume of distribution (V) (317 vs 354 l), renal fraction (f_r) (0.62 vs 0.88), extrarenal fraction (f_e) (0.55 vs 0.63), and elimination half-life ($t_{1/2}$) (59.4 vs 62.7 h). All values predicted by WIN were slightly lower but not significant. There was a close correlation between predicted and measured concentrations (Pearson's correlation coefficient: 0.008 vs 0.314, both $P < 0.0001$), and between SDCs predicted by both models (0.013, $P < 0.0001$). Their %PE was comparable (-0.43), too.

Conclusions: Actually used Windows version of the MwPharm software can be used for TDM interchangeably with popular, long-term used, but in these times unsupported DOS version.

Key words: MwPharm, therapeutic drug monitoring, digoxin, software.

Porovnání DOS a Windows verze MwPharm – farmakokinetického softvéru pro PK/PD monitoring digoxinu

Úvod a cíl práce: Digoxin je nejstarší lék užívaný v léčbě systolického srdečního selhání. Je rovněž účinný v kontrole nadměrného komorového rytmu v přítomnosti předšínových arytmií. Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) se stalo integrální součástí jeho preskripce, umožňující optimalizovat terapii a redukovat incidenci toxicity. Od roku 1991 se MwPharm (Mediware,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., blanka.koristkova@fno.cz
Department of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, University Hospital Ostrava,
17. Listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba, Czech Republic

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(4): 152–157
Článek přijat redakci: 22. 7. 2020
Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2020

Groningen, Nizozemsko / Praha, Česká republika) používá pro farmakokinetické a farmakodynamické (PK/PD) modelování v rámci TDM, digoxin nevyjímaje. První verze pro Windows se širším spektrem modelů byla vydána v roce 2014 jako reakce na horší podporu DOS verze na novějších verzích operačního systému Windows. Po jeho vydání se společnost rozhodla dále DOS verze nevyvíjet, přestože je celosvětově s úspěchem používána. Cílem této studie bylo porovnat použitelnost DOS a Windows verze (WIN) MwPharm a kvalitu jejich predikce v rámci TDM digoxinu.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 29 pacientů (23 se srdečním selháním léčeným kombinací více léčiv, 4 s fibrilací síní, 1 těhotná žena léčená pro tachykardii plodu, 1 dítě s Fallotovou tetralogií), kteří byli digoxinem léčeni po dobu alespoň 1 měsíce. Všichni pacienti užívali digoxin (Digoxin Léčiva®, Zentiva, Praha, Česká republika) jednou denně ve střední dávce 0,125 mg (rozpětí 0,063–0,250 mg). Terapeutické rozmezí digoxinu bylo stanoveno v rozmezí 0,5–2,0 µg/l dle požadavků výrobce. Obě verze MwPharm (DOS verze – MwPharm 3.30, Windows verze – MwPharm++ 1.3.5) byly použity pro parametrizaci populačního PK modelu. Sérové koncentrace digoxinu (SDC) byly opakovaně vyšetřeny, a taky byly srovnány rozdíly mezi změřenými a vypočtenými hodnotami predikovanými oběma modely, včetně predikční chyby (%PE).

Výsledky: SDC byly stanoveny u 29 pacientů (67±20 let, 72±27 kg). WIN, ve srovnání s DOS, užívalo nižší konstantu rychlosti absorpce (k_a) (0,61 vs. 2,5), absolutní biologickou dostupnost (F) (0,65 vs. 0,7), celkovou plazmatickou clearance (CL) (6,11 vs. 6,45 L/h) a extrarenální frakci (f_e) (0,771 vs. 0,783). Individuální parametry vypočteny WIN byly také nižší – distribuční objem (V) (317 vs. 354 l), renální frakce (f_r) (0,62 vs. 0,88), extrarenální frakce (f_e) (0,55 vs. 0,63) a eliminační poločas ($t_{1/2}$) (59,4 vs. 62,7 h). Všechny hodnoty predikované WIN byly mírně nižší, ale nesignifikantní. Byla pozorovaná úzká korelace mezi predikovanými a změřenými koncentracemi (Pearsonův korelační koeficient: 0,008 vs. 0,314, oba $P < 0,0001$) a mezi SDC predikovanými oběma modely (0,013, $P < 0,0001$). Jejich % PE byla rovněž srovnatelná (-0,43).

Závěr: Současná verze softvéru MwPharm určená pro operační systém Windows může být využívána stejně s populární, dlouhodobě používanou, ale v současnosti nepodporovanou verzí pro DOS.

Klíčová slova: MwPharm, terapeutické monitorování hladin léčiv, digoxin, software.

Abbreviations

C_{max} – maximal concentration; C_{min} – minimal concentration; CL – total plasma clearance; CL_m – metabolic clearance; F – absolute bioavailability; f_e – extrarenal fraction; f_r – renal fraction; f_u – unbound fraction; HF – heart failure; k_a – absorption rate constant; $t_{1/2}$ – elimination half-life; TDM – therapeutic drug monitoring; V – volume of distribution; V_l – volume of distribution related to lean body mass

Introduction

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a strategy to individualize drug treatment by monitoring serum or blood drug concentration. TDM enables the assessment of the efficacy and safety of a particular medication in a variety of clinical settings. The goal of this process is to individualize therapeutic regimens for optimal patient benefit, e.g. maximizing the therapeutic effect while minimizing adverse drug reactions.

TDM is commonly used for these drug groups – antibiotics (aminoglycosides, vancomycin), bronchodilators (theophylline), antiepileptics, cytostatics (methotrexate), antiarrhythmics (digoxin, amiodarone), immunosuppressants, psychotropic drugs, etc. [1]. Having been used for over 200 years,

digoxin is the oldest, as well as the cheapest, drug indicated for the treatment of systolic heart failure (HF). Its cardioselective parasympathomimetic activity also makes it useful in controlling excessive ventricular rate in the presence of atrial arrhythmias. Since the development of analytical methods, TDM has become an integral part of digoxin prescription, allowing medical practitioners to optimize therapy and to reduce the incidence of toxicity [2].

MwPharm (Mediware, Groningen, The Netherlands / Prague, Czech Republic) is a pharmacokinetic software representing one of the clinical interactive software packages used for TDM. It is used primarily to

establish dosing regimens based on population pharmacokinetics of the particular drug for different groups of patients (adults, neonate, patients with specific diagnosis, etc.) and individual physiological parameters. The included curve-fitting facilities allow estimation of pharmacokinetic parameters on the basis of medication history, taking into account a varying status of the patient with respect to body weight and kidney function, optionally using a Bayesian procedure [3]. Thanks to this modelling, it is not necessary to wait until steady state, which is reached within 1–2 weeks at least, and can avoid patient's intoxication or underdosing.

Tab. 1. Baseline characteristics

Parameter	
Patients, N	29 (17 male)
Age (years)	67 ± 20
Height (cm)	177.1 ± 5.6
Weight (kg)	72 ± 27
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 4.5
Diagnosis	
1. Systolic HF, n (%)	23 (0.79)
2. Atrial fibrillation, n (%)	4 (0.14)
3. Fetus tachycardia, n (%)	2 (0.07)
CL (mL/min)	127 ± 9.4

Data are shown as the mean ± standard deviation.

BMI: body mass index; CL: total plasma clearance; HF: heart failure

MwPharm was originally developed in 1991 and a year later the first fully functional version for DOS platform (MwPharm) was released. The program is developed further in order to implement the latest developments in the field of pharmacokinetics. It consists of a database with over 180 drugs. Pharmacokinetic (PK) models include up to 3 compartment systems combined with injection, infusion, oral and intramuscular inputs. Dosage regimen selection is implemented in a unique interactive fashion. Its qualities were honored as the best in a comparative benchmark study [4]. MwPharm++ is the Windows successor of the well-known DOS software, with a broader spectrum of models, available since 2014 as a reaction to the worse support of the DOS system on the later versions of Windows. After its release, the company had decided to not develop DOS versions anymore, even though they have been world widely used with success. Department of clinical pharmacology at University hospital Ostrava has been using DOS version since 1997 (version 2.0), upgraded to version 3.30 since 1999. It is still used as a referential because there is long-term experience with it. The Windows version was implemented into the department's internal service shortly after its first release and is periodically updated in accordance to available releases.

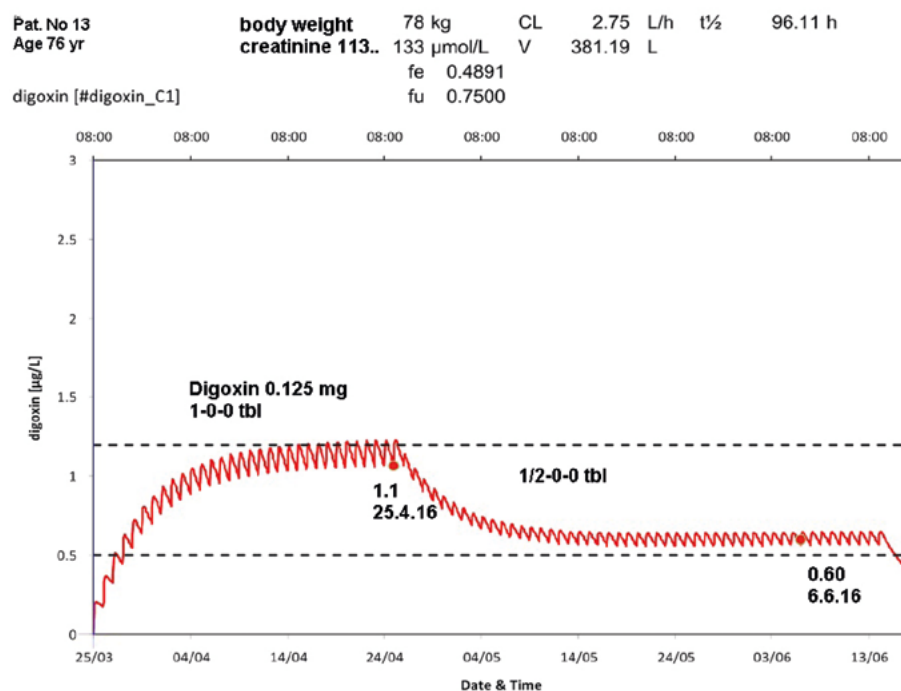
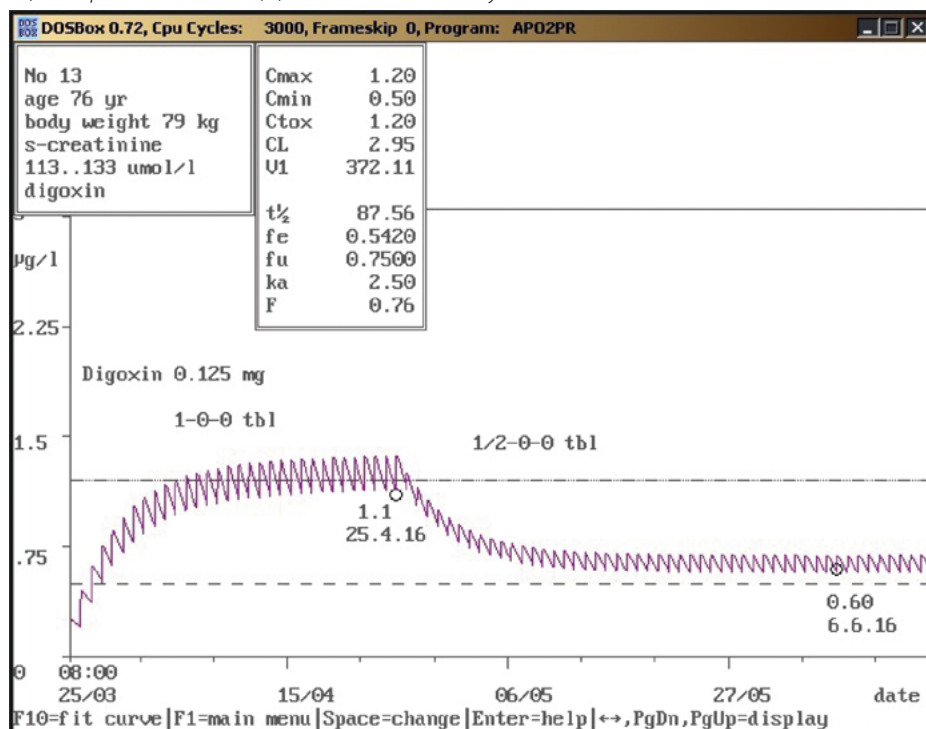
The hypothesis underlying the current study was that actually used Windows version of the MwPharm software can be used for TDM interchangeably with popular, long-term used, but in these times unsupported DOS version.

Materials and methods

Study population

Routine clinical pharmacokinetic data were retrospectively collected from patients at University hospital Ostrava and its departments. 45 patients were screened for eligibility, of whom 16 were excluded from the study group. Finally, 29 subjects (26 hospitalized, 3 outpatient) were included and all of them supervised by medical and nursing staff in 2016. 23 patients with multidrug treated systolic HF were 65–92

Fig. 1. Pharmacokinetic profile of digoxin in a) DOS model, b) Windows model. C_{max} , maximal concentration; C_{min} , minimal concentration; C_{tox} , toxic concentration; CL, total plasma clearance; V_d , volume of distribution; $t_{1/2}$, elimination half-life; f_e , extrarenal fraction; f_u , free fraction of a drug (digoxin) in a plasma; k_a , absorption rate constant; F , absolute bioavailability



years old, 4 patients with atrial fibrillation were 55–64 years old, 1 pregnant woman treated due to fetus tachycardia was 27 years old and 1 infant with Tetralogy of Fallot was 11 months old. The study was performed according to the Declaration of Helsinki, and the hospital ethics review board approved the protocol. Exclusion criteria were as follows: (1) unavailable data

of dosage of digoxin, (2) only one measurement.

Treatment of systolic HF was based on the European Society of Cardiology (ESC) guidelines for treatment acute and chronic HF [5]. All patients received digoxin (Digoxin Léčiva®, Zentiva, Prague, Czech Republic) as a part of their treatment at a median dose of 0.125 mg (range 0.063

to 0.250 mg) taken orally once a day. Blood samples of digoxin (4 ml, EDTA anticoagulant) were obtained by venipuncture during steady state before the morning dose. Serum digoxin concentration (SDC) was determined by Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) method on AxSYM immunology analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) using original manufacturer's reagents and procedures.

Therapeutic intervals for digoxin used in University hospital Ostrava are as follows: for children 0.8–2.0 µg/l [6], for adults 0.5–1.2 µg/l (especially, >65 years)[7], and for pregnant women 2.0–2.5 µg/l [8]. Inaccuracy was determined using three concentration levels of the commercial control samples. Each sample was analyzed three times. Average result was compared to manufacturers declared value and the bias was calculated (Table 1). Acceptance criteria for each analyte were established according to the CLIA Proficiency Testing Criteria [9]. Precision was determined as described in National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protocol EP5-T2 (including an additional estimate of between day precision) using human serum with 0.9, 1.9, and 3.2 µg/l of digoxin added [10].

Demographic and medical data such as age, weight, concomitant medications, and renal function (serum creatinine concentration) were collected from the TDM request forms.

Pharmacokinetics

PK calculations were performed using two versions of MwPharm software –

MwPharm 3.30 (DOS version, 1997) and MwPharm++ 1.3.5 (Windows version, 2016). The KinPop module of MwPharm was used to build a one compartment model, whereas previous studies applied a non-compartmental analysis [11, 12]. The KinPop module uses a two-stage, Bayesian PK analysis procedure [13].

A visual inspection of each PK plasma concentration time curve in MwPharm was performed before inclusion of these data for the parametrization of the PK model. Non-compartmental parameters were also calculated using MwPharm.

Parametrization of the population pharmacokinetic models

We evaluated two PK models („digoxin“ /DOS model/ and „digoxin_C1“ /WIN model/) to predict the pharmacokinetics of digoxin as follows: first, we fitted all PK parameters (k_a , F , V , CL_m , f_u , f_e , f_r , $t_{1/2}$)

and evaluated their statistics. Second, one by one, each of the parameters was set to Bayesian and the outcomes were statistically evaluated.

Validation of the pharmacokinetic models

From this study, measured concentrations of individual patients assigned to digoxin were compared mutually, and to calculated concentrations of these individual patients at the same times with our PK models in MwPharm using their age, serum creatinine, height, and weight. Differences of <20% between calculated and measured concentrations were allowed [14].

Evaluation of the pharmacokinetic models

Percentage prediction error (%PE), Root Mean Square Error (RMSE) and Bland-Altman plot were used for prediction of precision

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters of digoxin

Parameter	DOS	WIN	%PE
POPULATIONAL DATA			
F	0.7	0.65	
t _{1/2} (h)	45.14	47.61	
CL (L/h)	6.45	6.11	
CL _m (L/h/1.85 m ²)	1.4	1.4	
V (L/h)	420	420	
V ₁ (L/kg/LBM)	6	6	
f _u	0.75	0.75	
f _e	0.7829	0.771	
f _r	0.88	0.88	
INDIVIDUALIZED DATA			
V (L)	354 (326; 572)	317 (232; 573)	-0.8 (-9.4; 7.3)
V ₁ (L/kg/LBM)	6 (5.8; 8.0)	5.6 (4.3; 299.5)	-2.4 (-11.4; 8.1)
f _r	0.88 (0.82; 1.05)	0.62 (0.32; 2.08)	-1.4 (-8.9; 6.7)
f _e	0.63 (0.56; 0.87)	0.55 (0.37; 0.87)	-0.7 (-5.3; 4.1)
t _{1/2} (h)	62.7 (43; 135.7)	59.4 (38.9; 141.2)	-1.8 (-5.2; 3.4)

Individualized data are presented as a median (interquartile range).

CL: total plasma clearance; CL_m: metabolic clearance; F: bioavailability; f_e: extrarenal fraction; f_r: renal fraction; f_u: unbound fraction; k_a: absorption rate constant; V: volume of distribution; V₁: volume of distribution related to lean body mass

Fig. 2. Bland-Altman analysis of measured and predicted SDC values of digoxin by DOS versiona, by Windows versionb, by Windows and DOSc. SD, Standard Deviation

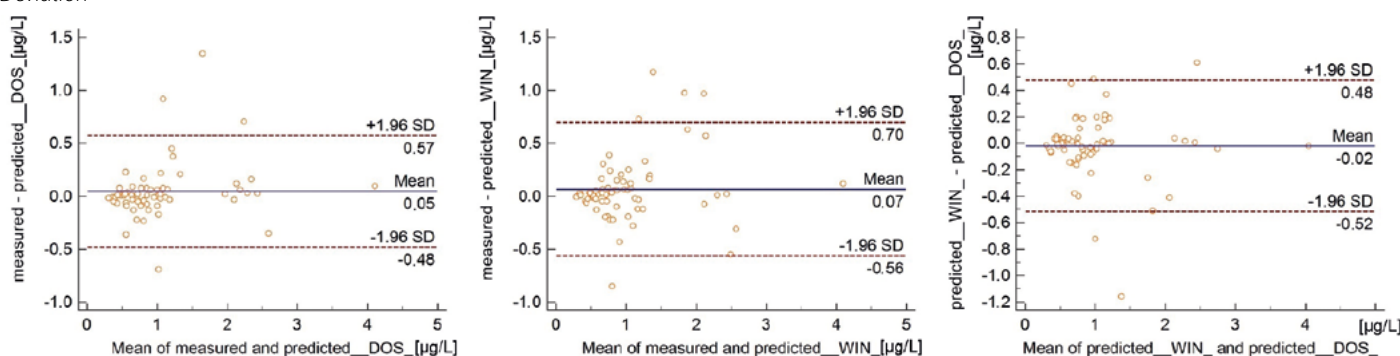
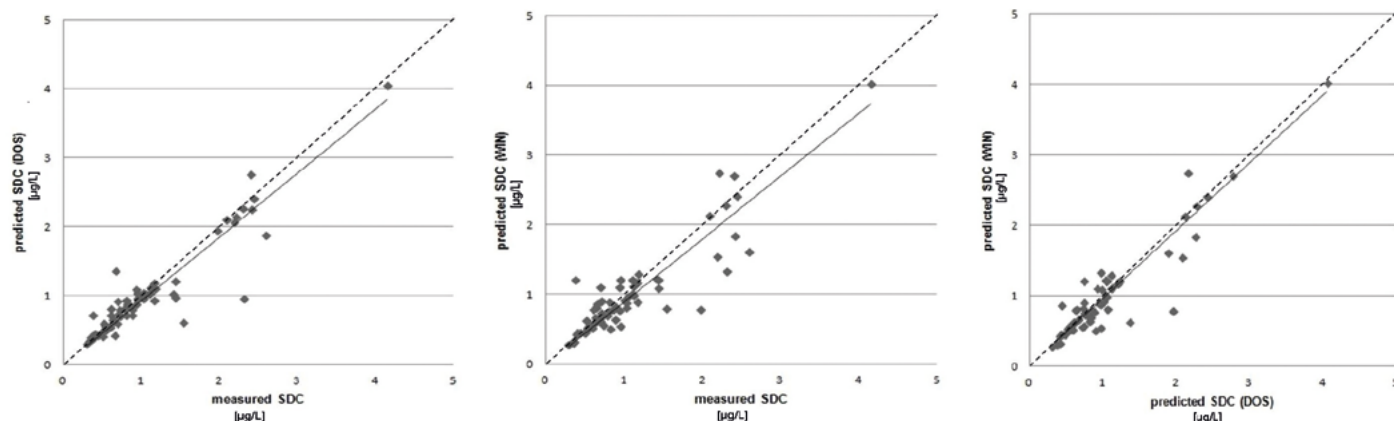


Fig. 3. Comparison of measured and predicted SDC values in DOS modela, in Windows modelb, in WIN and DOS modelc. The full line represents linear regression, while the dashed line is the line of identity ($y=x$)



evaluation. Pearson's coefficient of rank correlation was calculated. %PE was calculated as the difference between predicted and the measured value (formula 1) and as the difference between both models (formula 2). RMSE was calculated according to formula 3.

%PE = (1) %PE = (2) RMSE = (3)

Tab. 3. Plasma levels (SDC) of digoxin

Parameter	measured	predicted (DOS)	predicted (WIN)
SDC (μg/L)	0.86 (0.60–1.16)	0.88 (0.60–1.05)	0.83 (0.57–1.19)
%PE (1) (%)		-1.3 (-6.4 –7.1)	-3.2 (-11.8–7.2)
%PE (2) (%)			-0.4 (-10.2–8.6)
RMSE (%)		1.2 (0.2–1.3)	2 (0.6–2.9)

%PE was calculated as a difference between predicted and measured values (1), and as a difference between both models (2). Individualized data are presented as a median (interquartile range).

%PE: percentage prediction error; RMSE: root mean square error; SDC: serum digoxin concentration;

Statistical analysis

Statistical analysis of all data was performed using Prism 8.3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) and MedCalc 18.2.1. (MedCalc Software, Ostend, Belgium). All values are presented as median (interquartile range). For comparison of repeated measurements of SDC's the Wilcoxon signed-rank test was used.

To make the point that methods used to measure chosen parameters had good correlation when a set of samples had been chosen, the Bland and Altman plot was used. Correlations between calculated SDC's in both models were evaluated by Pearson's correlation as appropriate. All data were analyzed on an intention-to-treat basis and for each test, a P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The baseline demographic, clinical characteristics laboratory findings of the study cohort are listed in Table 1. The final analysis included 29 patients.

All pharmacokinetic parameters of digoxin - populational and individualized data are summarized in Table 2. WIN uses lower absorption rate constant (k_a) (0.61 vs 2.5), and absolute bioavailability (F) (0.65 vs 0.7),

compared to DOS. Further differences were observed between total plasma clearance (CL) (6.11 vs 6.45 L/h) and extrarenal fraction (f_e) (0.771 vs 0.783). Changes in k_a and F manifested in minor differences between minimal (C_{min}) and maximal (C_{max}) concentration - narrowing of the curve, as evident from the graphic output of both models - for DOS (Fig 1a) and for Windows (Fig 1b). It was obvious that WIN predicted lower values of pharmacokinetic parameters than DOS, but there were no significant differences between measured and predicted values by both versions (Table 3).

The distribution of error on Bland-Altman analysis of measured and predicted SDC is given in Fig 2a (for DOS) and Fig 2b (for Windows). The distribution of errors of predicted SDC in both models is given in Fig 2c. As it is shown, most points lie inside the limits which indicates that there is agreement between the models.

Comparison of measured and predicted values of SDC is given in Fig 3a (for DOS) and Fig 3b (for WIN). Comparison of predicted values of SDC in both models is given in Fig 3c. There was a close correlation between predicted and measured SDCs (the Pearson's coefficient of correlation was

0.008 for DOS vs 0.314 for WIN model, both $P<0.0001$) and between SDCs predicted by both models (0.013, $P<0.0001$).

Discussion

To our knowledge, this study is the first one evaluating quality of the long-term prediction of serum drug levels achieved by two different versions of the same TDM software package. We demonstrated that formerly popular, long-term used, but in these times unsupported DOS version of the MwPharm software can be used for TDM of digoxin interchangeably with actually used Windows version - dosing advice will not be affected regardless of the chosen version.

TDM of digoxin has been used for more than 50 years [10]. Based on the published studies, it is considered appropriate to target a SDC in the therapeutic range of 0.5 to 2 μg/L, but there is a large interindividual variability [15]. The risk of digitalis intoxication (ADRs) increases at serum concentrations of ≥ 2.0 μg/L [10]. The purpose of blood concentration monitoring of digoxin is the prevention of ADRs, especially extracardiac ADRs, and digoxin should be administered at minimum effective concentrations. SDC at 0.5–0.9 μg/L reduces mortality and hospitalizations in all HF

patients > 65 years, including those with preserved systolic function and at higher serum digoxin concentration, digoxin reduces HF hospitalization but has no effect on mortality or all-cause hospitalizations [16].

Due to the fact that during routine TDM we focus prioritally on a safety (avoiding overdose, revealing non-compliance), the one-compartment (pharmacokinetic) model, used by MwPharm, is thus sufficient for these purposes, even though pharmacokinetics of digoxin is better described by the two-compartment (PK/PD) model [5, 17].

In the context of our finding, a major limitation of this study should be acknowledged. A small sample size in a subgroup of infants and pregnant women (one infant or pregnant woman) which is a common problem of studies in diseases with low incidence. Although there is a PK/PD target for digoxin, a comparison of two different versions of the same software package is still lacking [18]. This makes it difficult to analyze the results with respect to efficacy. Diversion of data (especially, difference in

the PK of digoxin and its high concentrations in children and pregnant women) taken into account by a model is necessary.

Conclusions

The digoxin model in the Windows version of the MwPharm software suite was validated. Based on available evidence and our study results, we conclude that there is no significant difference between quality of prediction of plasma levels of digoxin by both TDM software packages, their %PE were comparable. DOS and WIN versions of the s/w suite can be used for TDM of digoxin interchangeably.

In general, variations in results occurred with the same immunoassay processed on different analysers, as well as using different TDM software packages. In case when blood samples from the same patient are every time analyzed in different laboratories, it may increase an amount of the possible laboratory-based errors. These apparent and marked differences in SDC may have significant implications for patient care. Clearly, there is considerable potential for

confusion or dosing error. Accurate TDM remains essential to ensure appropriate concentrations are maintained.

Consequently, it should be considered if routinely using updated versions of the same TDM software always brings benefits to patients – not only in case of MwPharm, but also other packages. As a result, future research is needed to gain a better understanding of this theme.

Author contributions

TP: manuscript writing and literature search; BK: manuscript writing and literature search; MG: study design; IK: study design

Conflict of interest statement

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

- Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009; 24:1–10.
- Rogers NM, Jones TE, Morris RG. Frequently discordant results from therapeutic drug monitoring for digoxin: clinical confusion for the prescriber. *Intern Med J.* 2010; 40: 52–56.
- Proost JH, Meijer DK. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med.* 1992; 22(3): 155–163.
- Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52(1): 9–22.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
- Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference.* 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.
- Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, et al. Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) – Digest version. *Circ J.* 2017; 24: 581–612.
- Malhamé I, Gandhi C, Tarabulsi G, et al. Maternal monitoring and safety considerations during antiarrhythmic treatment for fetal supraventricular tachycardia. *Obstet Med.* 2019; 12(2): 66–75.
- Medicare, Medicaid and CLIA programs; regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)–HCFA. Final rule with comment period. *Fed Regist.* 1992;57(40):7002-7186.
- Kennedy JW, Carey RN, Coolen RB, et al. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices. *YEEC.* 1999; 1–8.
- Zhou H, Wu G, Hu X, et al. Pharmacokinetic Properties and Tolerability of Cycloserine Following Oral Administration in Healthy Chinese Volunteers: A Randomized, Open-Label, Single- and Multiple-Dose 3-Way Crossover Study. *Clin Ther.* 2015; 37(6): 1292–1300.
- Yan L. Pharmacokinetics of cycloserine in rats by HPLC-MS/MS. *Med Chem.* 2015; 5(2): 104–107.
- Proost JH. Performance of an iterative two-stage Bayesian technique for population pharmacokinetic analysis of rich data sets. *Pharm Res.* 2006; 23(12): 2748–2759.
- US FDA. Bioanalytical method validation, guidance for industry. *Biopharmaceutics.* 2018; 1–44.
- Palmer KG, Lebin JA, Cronin MT, et al. Crataegus mexicana (Tejocote) Exposure Associated with Cardiotoxicity and a Falsely Elevated Digoxin Level. *J Med Primatol.* 2019; 15(4): 295–298.
- Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol.* 2019; 123: 69–74.
- Jelliffe RW. The role of digitalis pharmacokinetics in converting atrial fibrillation and flutter to regular sinus rhythm. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53: 397–407.
- Hornestam B, Jerling M, Karlsson MO, et al. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 58(11): 747–755.

Tribute Czech Clinical Pharmacology

Folke Sjöqvist's overall importance for Clinical Pharmacology

Professor Folke Sjöqvist passed away on March 30, 2020 at the age of 86 years in Stockholm, Sweden. He was a true pioneer in clinical pharmacology world-wide and the founder of this medical specialty both in Swedish healthcare and academia. It is almost impossible to cover all areas where Folke made important contributions so below follows only a selection of some true milestones in our broad discipline.

Folke's career started at Karolinska Institutet with an MD-degree in 1959 followed by experimental research and a PhD on cholinergic transmission in 1962. As post-doctoral fellow, he joined the legendary Bernard B. Brodie's laboratory at the National Institutes of Health, Bethesda, USA. He was then introduced to the field of drug metabolism and novel methods of drug analysis in biological matrices. These tools made it possible to study interindividual variability in pharmacokinetics and Folke early understood this would be of significant clinical relevance as a guide for individualised dosing in many therapeutic areas. In Karolinska University Hospital today, our laboratory service covers therapeutic drug monitoring of more than 150 agents, mainly immune-modulating drugs, anti-epileptics, anti-infectives, psychiatric drugs, cardiovascular drugs, and antineoplastic drugs.

During his American post-doc period, Folke also studied scientific approaches to clinical trials at Johns Hopkins Hospital in Baltimore, under the mentorship of Professor Louis Lasagna. Perhaps he already then could foresee that clinical pharmacology would develop a leadership in critical drug evaluation and evidence-based medicine, including the establishment of drug information centers with individual, case-based pharmacotherapeutic advice and the evidence-based input to Drug and Therapeutics Committees at the regional or national level. Obviously, clinical trial design remains a key competence for clinical pharmacologists in academia, the pharmaceutical industry and drug regulatory agencies.

Folke became the first Swedish chair in clinical pharmacology, in Linköping back in 1970 and thereafter at Karolinska Institutet from 1972 at the newly established Huddinge University Hospital. His early academic work included pioneering twin studies to identify genetic differences in the metabolism and pharmacokinetics of antidepressant drugs, later characterised in detail in relation to the CYP2D6 polymorphism. Under his leadership, this pharmacogenetic field developed rapidly especially through translational, mechanistic studies in collaboration with Magnus Ingelman-Sundberg at Karolinska Campus. Today, there are several clinical examples where patient genotyping is recommended prior to treatment as a basis for drug selection and/or individualised starting dose. The academic activities initiated by Folke have remained high for decades with numerous international guests and long-standing collaborations with Europe and other continents, employing both mechanistic-molecular and pharmacoepidemiological approaches.

Folke's international commitments were countless and included among others IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology), the WHO, CIOMS (Council for International Organizations of Medical Science) and EACPT (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics).

Folke was curious by nature and had a strong research mind willing to explore and explain variability in the effects of drug treatment on different patients. He understood intuitively how experimental methods and drug assays could be applied clinically to improve patient care. He always argued for the importance of clinical pharmacology making a difference in healthcare and thereby positioned the discipline well-integrated in the hospital and the clinical needs of the healthcare system.



Folke has been a strong inspiration and mentor for us and many other colleagues. We remember Folke as a visionary, energizing and powerful leader. He cared about his staff and collaborators irrespective of background or position. Folke was long active and dedicated to our work and development for years after retirement. We keep him and his excellent achievements in fond memory.

*Marja-Liisa Dahl
Professor, Senior physician
Clinical head of Department of Clinical
Pharmacology*

*Erik Eliasson
Professor and Senior physician
Medical head of Laboratory Services*

*Karolinska Institutet
and Karolinska University Hospital
Laboratory Medicine,
Clinical Pharmacology,
Stockholm
Sweden*

Specifika metabolismu léčiv v dětském věku

Petra Matalová, Michal Buchta

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Nejvýznamnější vývojové změny farmakokinetiky se týkají clearance léčiv, která se odvíjí primárně od funkčnosti jaterních a renálních eliminačních cest.

Kvantitativně nejvýznamnější hepatální eliminační cestou I. fáze metabolismu je enzymatická rodina cytochromu P450 (CYP). Aktivita jeho nejdůležitější formy, CYP3A4 je u plodu a novorozenců velice malá, mezi 6.–12. měsícem věku však dosahuje již 50 % hodnot dospělého. Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % aktivity u dospělého, u novorozenců do jednoho měsíce je zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %. U CYP2C9 je do 5. měsíce věku aktivita asi 50 %, poté se již blíží aktivitě dospělých.

Ontogenetické změny II. fáze metabolismu jsou zatím prostudovány méně. U novorozenců se na konjugčních reakcích podílí ze dvou třetin sulfotransferázy, zatímco UDP-glukuronosyltransferázy zhruba z jedné třetiny. S rostoucím věkem se jejich podíl na metabolismu obrací. Jaterní eliminace léčiv může být ovlivněna také transportními proteiny, například P-glykoproteinem, o jejichž ontogenezi je toho známo jen velmi málo.

Extrahepatální metabolismus je zastoupen především enzymy tenkého střeva a plic. O jejich vývojových změnách nejsou však dostupná téměř žádná data.

Nezralost enzymatických systémů může být příčinou specifických nežádoucích účinků léčiv u dětí. Pro adekvátní a zároveň bezpečné dávkování léčiv je nutné zohlednit ontogenetické změny jednotlivých enzymatických systémů v závislosti na stáří dítěte.

Klíčová slova: farmakokinetika, děti, léčiva, metabolismus.

Specifics of Metabolism in Children

The most significant developmental changes in pharmacokinetics relate to drug clearance, which is based primarily on the functionality of the hepatic and renal elimination pathways.

Quantitatively, the most important hepatic elimination pathway of phase I metabolism is the cytochrome P450 (CYP) enzymatic family. The activity of its most important form, CYP3A4, is very low in foetus and newborns, but between 6 and 12 months of age it already reaches 50% of adult values. The catalytic activity of CYP2D6 in the foetal liver is about 1% of the activity in adults, in newborns up to one month it is about 30% and in children up to 5 years about 70%. In CYP2C9, the activity is about 50% by the age of 5 months, after which it is close to the activity of adults.

Ontogenetic changes of phase II of metabolism are less known so far. In neonates, two-thirds of sulfotransferase is involved in conjugation reactions, whereas UDP-glucuronosyltransferase accounts for about one-third. With increasing age, their share in metabolism is reversed. Hepatic elimination of drugs may also be affected by transport proteins, such as P-glycoprotein, of which very little is known about ontogenesis.

Extrahepatic metabolism is mainly represented by enzymes of the small intestine and lungs. However, almost no data is available on their developmental changes.

The immaturity of enzymatic systems can cause specific side effects of drugs in children. For adequate and at the same time safe dosing of drugs, it is necessary to consider the ontogenetic changes of individual enzymatic systems depending on the age of the child.

Key words: pharmacokinetics, children, drugs, metabolism.

Metabolismus léčiv (biotransformace)

Metabolismus je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity. Jejich cílem je zbavit tělo exogenních látek a zplodin vlastního metabolismu (1).

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé (2). Naopak mezi 1.–6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Částečně je tento fakt způsoben poměrem hmotnosti jater a těla, který je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější (3). Zvýšený metabolismus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. Příkladem může být paracetamol: děti ve věku 1–6 let jsou relativně odolnější k jeho hepatotoxickým účinkům a smrtelné předávkování je u nich poměrně vzácné (4). Starší děti a adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu relativně stejnou jako dospělí.

Metabolismus léčiv probíhá zpravidla ve dvou fázích:

- I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na polárnější metabolity schopné eliminace nebo dalších reakcí ve II. fázi.
- II. fáze metabolismu léčiv je fáze konjugace. Metabolity v ní podléhají konjugacím dějům, jejichž výsledkem je relativně polární molekula transportovaná z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci (4).

Enzymy I. fáze metabolismu

Nejdůležitějšími enzymy první fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). Jejich primárním úkolem je nejčastěji hydroxylace substrátů, což vede ke zvýšení jejich rozpustnosti. Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných humánních léčiv. Relativně často může také být metabolismus zprostředkovaný těmito enzymy podstatou lékových interakcí (6). CYP se vyznačují nesmírně širokou substrátovou specifikitou a ubikvitární lokalizací. V prenatálním vývoji dochází k hepatobiliární morfogenezi v prvních 10 týdnech. Hladké endoplazmatické retikulum, kde se nachází většina CYP, se začíná tvořit po 10. týdnu (7).

Mezi nejdůležitější formy CYP, účastníci se přeměny cizorodých látek, patří CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a u novorozenců a dětí též CYP3A7. Jednotlivé formy se liší svou specifikitou k různým substrátům, ale i svým ontogenetickým vývojem. Vývoj nejvýznamnějších forem cytochromu v dětském věku P450 schematicky shrnuje obrázek 1. V tabulkách 1, 2 a 3 je uveden přehled příkladů významných látek metabolizovaných cytochromy P450 a dále typické induktory a inhibitory těchto enzymů.

CYP1A1/2

U dospělého je CYP1A1 formou extrahepatální a v játrech se vyskytuje jen po indukci, např. zplodinami kouření. Tento CYP je hlavním enzymem zodpovědným za aktivaci polycyklických aromatických uhlovodíků v plicích, což ve svém důsledku vede k tvorbě reaktivních nukleofilních produktů a následné genotoxicitě (6). Strukturou i vlastnostmi velmi podobný CYP1A2 se vyskytuje hlavně v játrech a vyznačuje se značnou interindividuální variabilitou (8, 9). Mezi jeho typické substráty patří methylxantiny, jako je bronchodilatans theofylin a kofein. Kofein je nejen slabě psychostimulační složkou potravy, v mnoha zemích běžně užíván při léčbě akutní apnoe u předčasně narozených dětí, vzniklé v důsledku nezralosti nebo vývojových odchylek plic. Jeho účinek byl dobře prokázán při snižování frekvence apnoe, přerušované hypoxémie a selhání extubace u mechanicky ventilovaných předčasně narozených dětí.

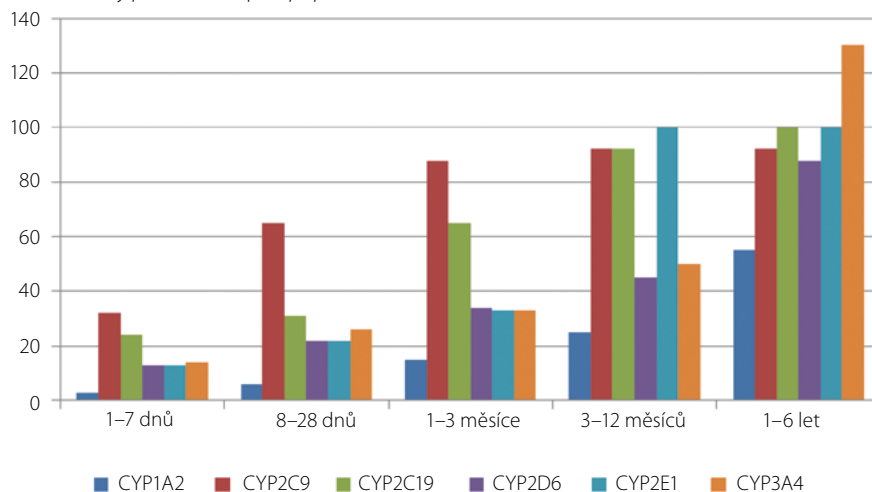
Publikace zabývající se přítomností a aktivitou těchto dvou CYP z hlediska ontogeneze

ukazují, že forma CYP1A1 je u fetu přítomna v prvním trimestru vývoje (10). Metabolická aktivita formy CYP1A2 je v prenatálním vývoji nedetekovatelná. Při in vitro experimentech byl zjištěn pozvolný nárůst aktivity během ontogeneze. Ve srovnání s aktivitou u dospělého činily tyto hodnoty u novorozence do jednoho měsíce věku kolem 4–5 %, u kojenců 1–3 měsíců starých 10–15 %, u 3–12 měsíců starých dětí 20–25 % a ve věku 1–9 let 50–55 % aktivity (11). Odlišná situace je u kofeinu a theofylinu. Po narození je aktivita CYP1A2 vůči těmto substrátům také velmi nízká, ale velice rychle dosahuje hodnot jako u dospělého, a to zhruba ve 4.–5. měsíci po narození. U starších dětí je clearance theofylinu dokonce vyšší než u dospělého (12). Aktivita CYP1A2 je vyšší u dětí konzumujících umělou výživu, což s sebou přináší možnost ovlivnění terapeutických dávek léčiv (13).

CYP3A4/5/7

Cytochrom P450 3A4, a vlastně celá podrodina CYP3A, je ze všech forem CYP v lidských játrech zastoupena nejvíce. Její podíl činí zhruba 35 % obsahu všech jaterních CYP a podílí se na metabolismu přibližně 52 % léčiv (6). Nejdůležitější formou je CYP3A4, který je společně s CYP3A5 exprimován i extrahepatálně, konkrétně v tenkém střevě. Jejich výskyt v tomto orgánu má klinické důsledky, neboť inhibice intestinálních enzymů léčivou nebo potravou (grapefruitový džus) může velmi výrazně zvýšit hladiny podávaných léčiv, např. blokátorů vápníkových kanálů (14), používaných v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, nebo sildenafilu (15), který je někdy používán i u dětí s plicní

Obr. 1. Schématické znázornění vývoje významných jaterních forem cytochromu P450 u dětí (v procentech aktivity průměru dospělé populace)



arteriální hypertenzí, primární nebo při vrozené srdeční vadě.

Aktivita CYP3A4 je velice malá u fetu a novorozenců, mezi 6.–12. měsícem věku však exprese CYP3A4 mRNA dosahuje již 50 % hodnot dospělého jedince (15). CYP3A4 je zatížen velkým počtem lékových interakcí. Vyvarovat bychom se měli současnému podávání inhibitorů CYP3A4 například s midazolamem, které by u dětí mohlo vést k vysokým plazmatickým hladinám midazolamu a možné ztrátě vědomí (16).

Z hlediska ontogenetického je nutné zmínit formu CYP3A7, jelikož se podílí jednak na tvorbě endogenních substrátů (steroidů, žlučových kyselin a kyseliny retinové) u fetu a novorozenců, ale i na metabolismu xenobiotik (8). Její exprese začíná 50.–60. den po početí a již během třetího trimestru postupně klesá. Po porodu se její aktivita vytrácí a funkci přebírá CYP3A4 (17).

CYP2E1

CYP2E1 je zastoupen v játrech zhruba v 7 % a podílí se na metabolismu cca 75 látek různých struktur (6, 8). Mezi jeho nejznámější substráty patří ethanol a paracetamol. Právě CYP2E1 je hlavním enzymem zodpovědným za tvorbu reaktivního metabolitu paracetamolu, N-acetyl-p-benzochinoniminu, který v případě deplece glutathionu irreverzibilně poškozuje jaterní tkáň (6). To je hlavním mechanismem vzniku poškození jater při předávkování paracetamolem.

Exprese tohoto enzymu je u fetu v prvním trimestru nedetekovatelná, minimální expresi lze pozorovat od 2. trimestru. Dle studie Jonshruda a kol. se po narození množství enzymu velice rychle zvyšuje, u novorozenců těsně po narození do 30. dne pozorujeme cca 20 % relativní obsah (měřeno jako pmol enzymu/mg mikrosomálního proteinu), u dětí 31–90 dní starých zhruba poloviční. Od 91. dne je relativní obsah srovnatelný s dospělými (18). Důležitou se jeví i asociace mezi CYP2E1 a obezitou u starších dětí, která potencuje aktivitu tohoto enzymu a zvyšuje tak riziko poškození jater při předávkování paracetamolem (19).

CYP2D6

CYP2D6 je detekován již ve fetální jaterní tkáni (2). Je enzymem, u kterého je nejvíce patrný vliv genového polymorfismu na jeho aktivitu. Zastoupení alel se velmi liší napříč etnickými skupinami, přičemž nejvyšší výskyt pomalých me-

tabolizátorů byl zaznamenán u kavkazské rasy (cca 7 %) a nejmenší u asijské (cca 1 %). Fenotyp ultrarychlých metabolizátorů je nejvyšší u obyvatel zemí Perského zálivu, Etiopie a Oceánie. U Evropanů je nejvyšší výskyt ve Středozemí a nejnižší ve Skandinávii (20). V České republice je výskyt fenotypu pomalých metabolizátorů 6,7 % a ultrarychlých 3,1 % (21).

Genetický polymorfismus může mít závažné klinické důsledky u pomalých metabolizátorů. Příkladem je nedostatečná analgetická účinnost kodeinu nebo tramadolu (22, 23), způsobená jejich nedostatečnou metabolizací na aktivní metabolity. Opačným příkladem jsou vyšší účinky atomoxetinu, využívaného v pediatrii pro léčbu ADHD, u pomalých metabolizátorů (24). Byl popsán i klinicky významný případ ultrarychlé metabolizace, kdy u kojící matky s duplikovanou alelou CYP2D6*2x2 došlo po podání zvýšené dávky kodeinu k otravě kojeného dítěte aktivním metabolitem kodeinu – morfinem (25).

Podíl CYP2D6 v játrech dospělého člověka se pohybuje kolem 5 %, přičemž se podílí na metabolismu přibližně 20 % léčiv (8). Mezi jeho nejvýznamnější substráty patří kodein, dextromethorfan, atomoxetin, ondansetron, beta-blokátory a antidepresiva (6, 8). Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % ve srovnání s aktivitou u dospělého. Množství enzymu a tedy i jeho metabolická aktivita po narození postupně narůstá, u novorozenců do jednoho měsíce je aktivita zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %, ve srovnání s dospělými (26).

CYP2C8/9/19

Podrodina CYP2C se u člověka sestává ze tří hlavních enzymů, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Jejich společný podíl na celkovém obsahu CYP v játrech je zhruba 20 % a stejným dílem se podílejí na biotransformaci používaných farmak (6, 8). CYP2C8 nemá v pediatrické farmakologii zásadní význam. Mnohem důležitější jsou formy CYP2C9 a CYP2C19. Mezi typické substráty CYP2C9 patří ibuprofen, diklofenak a jiná nesteroidní antirevmatika, blokátory AT1 receptorů a S-warfarin. Substráty CYP2C19 jsou např. inhibitory protonové pumpy, antidepresivum citalopram, R-warfarin, antiepileptikum fenytoin a betablokátor propranolol (6, 8).

Ontogenetický vývoj exprese CYP2C9 a CYP2C19 byl zjišťován v práci Koukouritakiho

a kol. (27). V in vitro studii bylo použito 237 vzorků mikrosomální frakce jater od 8. týdne po početí do 18 let. Množství CYP2C9 dosahovalo v 1. trimestru 1–2 % hodnot dospělého, zatímco ve 2. a 3. trimestru 30 %. Ve věku od narození do 5. měsíce věku vykazovalo 51 % vzorků obsah a aktivitu srovnatelnou s dospělými. Od 5. měsíce byly hodnoty plně srovnatelné. CYP2C19 vykazoval v prenatálním vývoji 12–15 % hodnot dospělého. Po narození vykazovaly hodnoty lineární nárůst až do věku 10 let, kdy již byly srovnatelné s dospělými jedinci.

Flavinové monooxygenázy

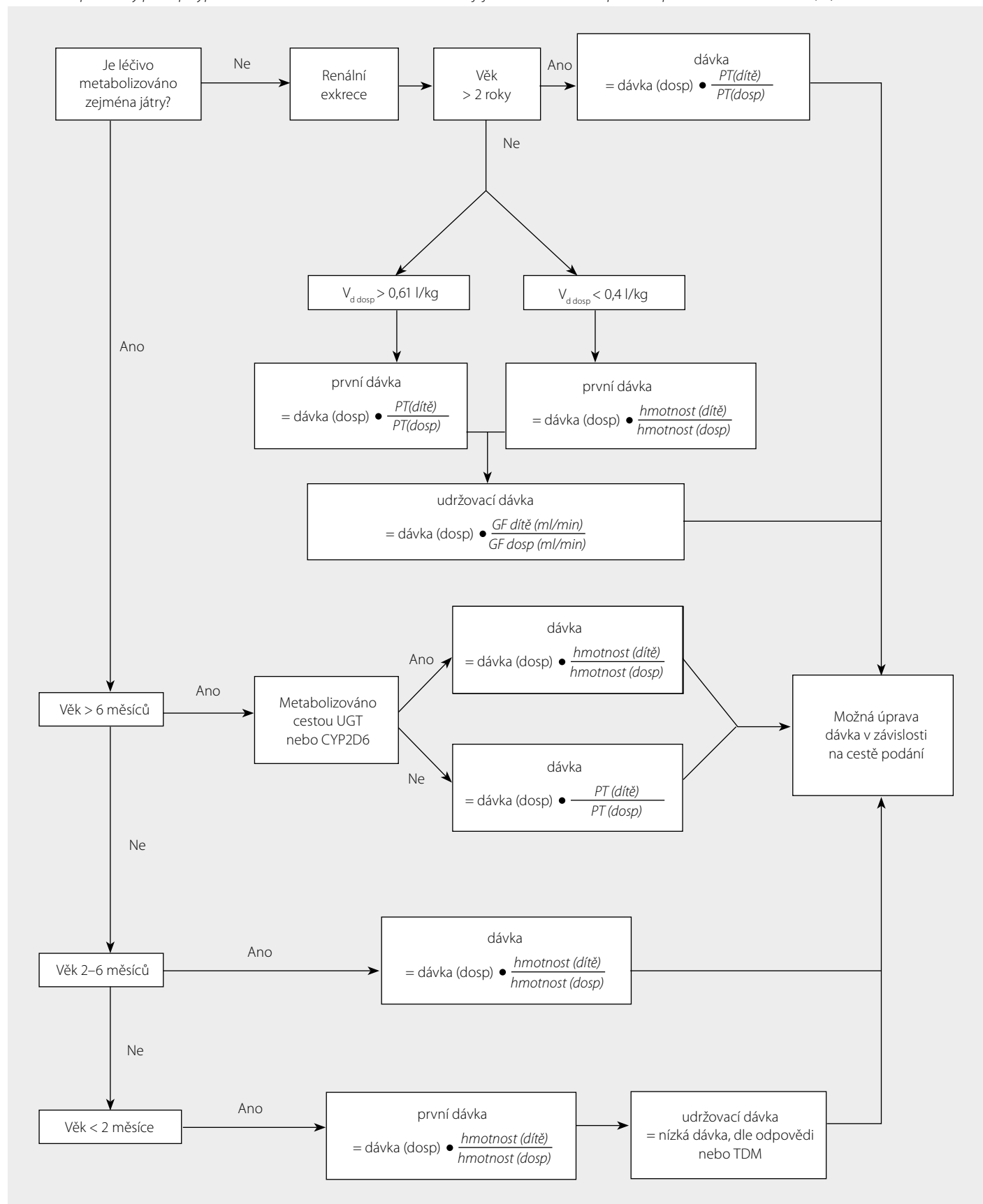
Flavinové monooxygenázy jsou podobné jako CYP mikrosomálními enzymy. Genom člověka obsahuje 5 genů, které kódují 5 enzymů (označeny FMO1-FMO5). Nejvýznamnější formou je u dospělého člověka FMO3, která se vyskytuje v játrech. FMO metabolizují léčiva obsahující ve své molekule nukleofilní dusík, síru nebo fosfor, přičemž jejich substrátová specifita se často kryje s CYP (28). Nejdůležitějšími substráty jsou prokinetikum gastrointestinálního traktu itoprid, antipsychotika promethazin, chlorpromazin, klopazin a olanzapin, antidepresivum imipramin a psychostimulační návyková látka metamfetamin (29).

V prenatálním vývoji hraje důležitou roli FMO1, která je u plodu hlavní hepatální formou. U dospělého se tato forma vyskytuje v ledvinách. Po narození její aktivita a množství v játrech rychle klesá, podle práce Koukouritakiho byla již tři dny po narození nedetekovatelná. Naproti tomu hlavní hepatální forma u dospělého, FMO3, je detekovatelná pouze v prvním trimestru, dále se její aktivita ztrácí. K nárůstu dochází během prvního roku života a její aktivita postupně roste až do dosažení dospělosti, přičemž mezi 1.–10. rokem věku dosahuje asi 50 % aktivity (30, 31).

Enzymy II. fáze metabolismu

Enzymy druhé fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu za vzniku polárnějšího konjugátu, který se bude lépe vylučovat z organismu. Výzkum v oblasti konjugací reakcí prozatím značně zaostává za výzkumem enzymů první fáze. Enzymy účastníci se těchto reakcí však nejsou o nic méně důležité, o čemž svědčí množství lékových interakcí (33). Zastoupení enzymatických systémů ve II. fázi metabolismu se značně liší v závislosti na věku dítěte. U novorozenců se na konjugacích

Obr 2. Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí v závislosti na jejich metabolizaci. Upraveno podle Bartelink IH a kol. (59)



Zkratky: dosp. = dospělý, PT = povrch těla, V_d = distribuční objem, GF = glomerulární filtrace, CYP = cytochrom P450, TDM = terapeutické monitorování léčiv, UGT = uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferáza

reakcích nejvíce podílí sulfotransferázy (z 59 %), UDP-glukuronosyltransferázy (z 31 %) a cytochromy P450 (z 5 %). S rostoucím věkem se podíl UDP-glukuronosyltransferáz (UGT) a sulfotransferáz (SULT) obrací, kdy v dospělosti dosahuje UGT podíl 54 %, kdežto SULT klesá na 31 % (34). To, jak je detailní znalost ontogeneze konjugčních reakcí důležitá, ukazují například případy oběhového selhání po nesprávném podávání chloramfenikolu (35).

UDP-glukuronosyltransferázy

Nejdůležitějšími enzymy II. fáze jsou UDP-glukuronosyltransferázy. Přibližně třetina léčiv podléhá této konjugaci; u člověka je známo 22 forem UGT (36). Hlavními formami v dětském věku jsou UGT1A1 a UGT2B15 (34, 36). UGT1A1 má zvláštní význam při konjugaci bilirubinu. Indukovatelná je např. fenobarbitalem. Absence funkčního enzymu vede ke Crigler-Najjar syndromu, mírnější, benigní, formou je pak kongenitální hyperbilirubinémie, tzv. Gilbertova choroba (36). Po 10. roce věku dítěte nabývá plné aktivity UGT1A6, který je zodpovědný za glukuronidaci paracetamolu. Velký klinický význam má i forma UGT2B7, podílející se na konjugaci morfinu a chloramfenikolu. Aktivita většiny izoform je v intrauterinním vývoji minimální, po narození je již možno jejich aktivitu detekovat, přičemž plné aktivity dosahují ve starším dětském věku (37). Nezralost UGT2B podrodiny má za následek vznik „grey baby“ syndromu při podání chloramfenikolu (38).

Sulfotransferázy

Další skupinou enzymů II. fáze je skupina cytosolových sulfotransferáz. Rozlišujeme nejméně 13 odlišných forem sulfotransferáz, které hrají klíčovou roli v metabolismu steroidů, katecholaminů nebo tyreoidálních hormonů (36). Zastoupení SULT1A1, SULT1A3, SULT1B1 a SULT2A1 je typicky vysoké u novorozenců, s narůstajícím věkem se jejich podíl na metabolismu snižuje. SULT1A1 se účastní biotransformace například tamoxifenu nebo nalbufinu. Významný je její podíl na biotransformaci paracetamolu, v dospělosti naopak převažuje jeho konjugace pomocí UGT. SULT1A3 konjuguje cirkulující katecholaminy, z léčiv například beta-2 sympatomimetikum salbutamol nebo antiparkinsonikum apomorfín. Nejvyšší úroveň aktivity dosahuje v raném fetálním vývoji, což napomáhá chránit vyvíjející se plod před nepříznivými účinky cirkulujících katecholaminů. Naproti tomu pokles aktivity

Tab. 1. Příklady látek metabolizovaných cytochromy P450

	Senzitivní substráty	Středně senzitivní substráty
CYP1A2	kofein, duloxetin	theofylin
CYP2B6	-	efavirenz
CYP2C8	-	montelukast
CYP2C9	ibuprofen, diklofenak	fentyoin, valproát, warfarin
CYP2C19	omeprazol	diazepam, fentyoin, propranolol, vorikonazol
CYP2D6	atomoxetin, dextromethorfan, kodein, ondansetron	imipramin, metoprolol, propafenon, propranolol, tramadol
CYP2E1	isofluran, sevofluran, paracetamol, theofylin, ethanol	verapamil
CYP3A4/5/7	alfentanil, budesonid, darunavir, dasatinib, ethinylestradiol, midazolam, sildenafil, simvastatin	atorvastatin, kolchicin, lidokain

Tab. 2. Příklady inhibitorů cytochromu P450

	Silné inhibitory	Středně silné inhibitory	Slabé inhibitory
CYP1A2	ciprofloxacin	gestageny	aciklovir, allopurinol, peginterferon
CYP2B6	-	-	tenofovir, vorikonazol
CYP2C8	-	-	trimethoprim
CYP2C9	-	flukonazol	fluvastatin, vorikonazol
CYP2C19	flukonazol, fluoxetin	-	omeprazol, vorikonazol
CYP2D6	fluoxetin	cinakalcet	haloperidol, klobazam, ritonavir, sertralin
CYP3A4/5/7	itrakonazol, ketokonazol, klarithromycin, ritonavir, saquinavir, vorikonazol, grapefruitová šťáva	aprepitant, ciprofloxacin, cyklosporin, flukonazol, imatinib, verapamil	klotrimazol, ranitidin

Tab. 3. Příklady induktorů cytochromu P450

	Silné induktory	Středně silné induktory	Slabé induktory
CYP1A2	-	fentyoin, rifampicin, ritonavir, cigaretový kouř	-
CYP2B6	karbamazepin	efavirenz, rifampicin	nevirapin, ritonavir
CYP2C8	-	rifampicin	-
CYP2C9	-	rifampicin	aprepitant, karbamazepin, ritonavir
CYP2C19	rifampicin	efavirenz, fentyoin	ritonavir
CYP3A4/5/7	karbamazepin, mitotan, fentyoin, rifampicin, třezalka tečkovaná	bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon	rufinamid

v pozdějším fetálním vývoji zajišťuje dostupnost těchto hormonů pro adekvátní regulaci krevního tlaku a glukózy při přechodu do postnatálního života dítěte. SULT2A1 se podílí na prenatální biosyntéze pohlavních hormonů a žlučových kyselin a také metabolizuje alkohol (39).

Glutathion S-transferázy

Existují tři rodiny glutathion S-transferáz: mikrozomální, cytosolické a mitochondriální. Nachází se převážně v játrech, ale i v ledvinách a plicích. Rodina cytosolických enzymů GST se skládá z osmi podskupin: GSTA (alfa), GSTM (mí), GSTK (kappa), GSTS (sigma), GSTO (omega), GSTP (pi), GSTT (theta) a GSTZ (zeta). U člověka je zatím známo pět forem GST: alfa, mí, pí, kappa a theta (36). Substrátová specifita se u těchto enzymů

vzájemně překrývá. Proto je obtížné ontogeneticky determinovat jejich vývoj. GSTP dosahuje nejvyšší aktivity ve 20. gestačním týdnu a postupně klesá až do vymizení aktivity v 1 roce. GSTA dosahuje vyšší aktivity u dětí mladších 2 let, po 6. roce věku jeho aktivita klesá. Starší děti mají úroveň aktivity GSTM stejně vysokou jako dospělí (39).

N-acetyltransferázy

N-acetyltransferázy (NAT) zahrnují dva typy enzymů (NAT1 a NAT2). Data týkající se ontogeneze těchto enzymů jsou bohužel velmi limitovaná (33). NAT2 je důležitou součástí metabolismu hned z několika hledisek. Tato izoforma je odpovědná za biotransformaci antituberkulotika isoniazidu. Snížení enzymatické

kapacity NAT2 bylo při užívání isoniazidu spojeno s vysokým rizikem hepato- a neurotoxicity u dětí (41). Polymorfismus NAT2 je také spojován s různou mírou senzitivity na inzulin a rizikem rozvoje inzulinové rezistence u pomalých metabolizátorů (42). U těchto dětí bylo zjištěno také zvýšené riziko vzniku akutní lymfoblastické leukemie (43, 44).

Extrahepatální metabolismus

Enzymy metabolizující léčiva se vyskytují také v tenkém střevě, ledvinách, plicích a kůži. O ontogenezi extrahepatálních forem CYP je k dispozici jen velmi málo informací. Jako nejvýznamnější se jeví možnost biotransformace léčiv ve střevní stěně enzymy CYP3A4 a 3A5. Studie provedená u dětí od narození do 18 let ukázala, že u 50 % dětí do 6 měsíců není podrodina CYP3A v tenkém střevě exprimována (45). Data o metabolismu v kůži, ledvinách a plicích u dětské populace chybí. Snad s výjimkou metabolismu benzo(a)pyrenů v plicní tkáni formou CYP1A1/2 je u dětí význam extrahepatálního metabolismu léčiv pravděpodobně zanedbatelný. Naopak forma CYP1B1, lokalizovaná extrahepatálně, má zásadní fyziologický význam, jelikož se podílí na biosyntéze steroidů a retinolů (46).

Nežádoucí účinky léčiv spojené se specifiky biotransformace u dětí

Gray baby syndrom

Po podání chloramfenikolu novorozencům, zejména předčasně narozeným (před 37. gestačním týdnem), byl pozorován rozvoj abdominální distenze, zvracení, hypotermie, cyanózy, kernikteru a kardiovaskulární instability. Vazomotorický kolaps, který zapříčiňuje skvrnitost kůže a její popelavě šedé zbarvení, vedl k označení gray syndrom (38).

Expres UGT enzymů je ve fetálních játrech v jednotkách procent úrovně dospělého, u novorozenců jejich exprese vzrůstá k desítkám procent a hodnot dospělého dosahují ve věku 2 měsíců až 4 let. Nezralý enzymatický komplex vede při podání chloramfenikolu k jeho kumulaci v oběhu a vysokým sérovým hladinám. Molekula chloramfenikolu pak vytěšňuje nekonjugovaný bilirubin z albuminu, což vede ke kernikteru (39, 40).

Toxicita SSRI u novorozenců

V důsledku podávání antidepresiv ze skupiny SSRI těhotným ženám může být někdy u novorozenců pozorována jejich toxicita a abstinční příznaky v důsledku hyperserotonogenního stavu. Ten je zapříčiněn nezralostí CYP2D6 a CYP3A4 ve fetálním i novorozeneckém věku, které metabolizují nejběžnější SSRI (47).

K abstinčnímu syndromu se nejběžněji řadí tremor, neklid, zvýšený svalový tonus, výraznější pláč, poruchy spánku a poruchy příjmu potravy. Odeznívá do 5 dnů od narození. Serotoninová toxicita je zapříčiněna zvýšenou koncentrací serotoninu v CNS dítěte, kde vyvolává metabolické poruchy včetně hypoglykemie, zvracení, zvýšenou rigiditu, poruchy regulace teploty a křeče (48).

Sedativní účinky benzodiazepinů v mateřském mléce

Benzodiazepiny užívané matkou přestupují ve větší či menší míře do mateřského mléka.

Vlivem nezralosti a polymorfismu enzymů CYP2C a CYP3A4 dochází k hromadění benzodiazepinů v organismu dítěte a způsobují letargii, sedaci, nedostatečné přísátí k prsu, ochablost a neadekvátní odpověď na podněty (49). Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány především při užívání diazepam, klonazepam a alprazolamu. Ostatní benzodiazepiny jsou však alespoň při užívání nízkých dávek považovány za bezpečné (50).

Hepatotoxicita antikonvulziv

Jedním z nejčastějších idiosynkrastických nežádoucích účinků léčiv je hepatotoxicita. Je také jedním z nejobávanějších nežádoucích účinků antikonvulziv u dětí, především fenytoinu, karbamazepinu a valproátu. Valproát může před svou mitochondriální oxidací podléhat biotransformaci prostřednictvím CYP2C9 a CYP2A6 na toxický metabolit, který snižuje viabilitu hepatocytů a množství glutationu. Právě enzymatická kapacita CYP2C9 je nejvyšší po narození a s věkem klesá (51). Hepatotoxicita karbamazepinu a fenytoinu je většinou pozorována v kombinované terapii antikonvulziv a je způsobena vyššími hladinami toxických metabolitů. U dětí se však vyskytuje vzácně (52).

Propofolový infuzní syndrom

Jedná se o soubor příznaků indukovaných podáním vysokých dávek injekčního celkového

anestetika propofolu v infuzní terapii. Mezi nejčastější příznaky patří metabolická acidóza, rhabdomyolýza, hyperkalémie, hepatomegalie, selhání ledvin, hyperlipidémie, srdeční arytmie Brugada typu a rychle progredující srdeční selhání (53).

Mechanismus vzniku tohoto syndromu není zcela objasněn, stejně jako důvod vyšší citlivosti dětí k jeho vzniku. Ze současných poznatků vyplývá, že propofol je strukturálně podobný koenzymu Q a díky tomu interferuje s elektronovým tokem na cytochromu C. Kromě toho inhibuje oxidaci mastných kyselin, jejichž hladina se zvyšuje v plazmě. To je způsobeno inhibicí karnitinpalmitoyltransferázy I a II. Ve vysokých dávkách propofol rozpojuje mitochondriální dýchací řetězec přímou inhibicí specifické ATPázy, jež vede ke snížení syntézy ATP, buněčné hypoxii a metabolické acidóze. Riziko vzniku syndromu se zvyšuje s dávkou a dobou podávání. Rizikové dávky jsou pravděpodobně nad 4 mg/kg/hod (54).

Nežádoucí účinky pomocných látek

K optimalizaci farmaceutických vlastností jsou do většiny léčivých přípravků kromě samotné účinné látky přidávány také látky pomocné, jako jsou rozpouštědla, povrchově aktivní látky, konzervační činidla, barviva, sladidla nebo nosiče. Tyto látky však mohou také podléhat biotransformaci, během které může docházet k patologickým dějům podmiňujícím poškození zdraví dětí.

Mezi nejznámější pomocné látky, které jsou spojovány s alterací zdraví u dětí, patří propylen glykol, diethylen glykol, etanol, polysorbát a benzylalkohol.

Diethylen glykol byl používán jako rozpouštědlo sulfonamidů a paracetamolu. Užití těchto přípravků vedlo k desítkám úmrtí. Diethylen glykol je v játrech metabolizován na svůj konečný produkt kyselinu 2-hydroxyethoxyoctovou, která je nefro- a neurotoxická (55). První fází toxicity je rozvoj GIT příznaků s rozvojem metabolické acidózy a alterace vědomí. Při prohloubení toxicity se přidávají známky renálního poškození s oligurií až anurií, které může vést bez adekvátní léčby k úmrtí. Při poslední fázi se rozvíjí neurologické deficity, plegie až kóma (56).

Polysorbát PS20 a PS80 je nejčastěji používanou povrchově aktivní látkou různých lékových forem. V 80. letech byl polysorbát použit jako pomocná látka u intravenózního vitamínu E. Při

podání předčasně narozeným novorozencům způsoboval závažnou trombocytopenii, jaterní a renální selhání, hepatomegalii, ascites a četná úmrtí v důsledku kardiogenního šoku. K tomu docházelo v důsledku neadekvátních dávek PS20 a PS80 v přípravku a předávkováním zapříčiněným nezralostí jaterních enzymů a kumulací polysorbátu v organismu dítěte. Na základě těchto zkušeností byl kolektivem švýcarských autorů navržen tzv. bezpečnostní faktor (Progressive Pediatric Safety Factor), což je koeficient, pomocí kterého lze vypočítat maximální dávky polysorbátu pro daný věk dítěte při jeho použití jako pomocné látky v léčivých přípravcích (57).

Benzylalkohol byl využíván jako pomocná bakteriostatická látka. Jeho podání u předčasně narozených novorozenců vedlo k metabolické acidóze, progresivní bradykardii, gaspingu a následné smrti. Meziproduktem benzylalkoholu je toxická kyselina benzoová, která vzniká po reakci s alkoholdehydrogenázou. Konečným produktem je pak bezpečná kyselina hippurová. Nezralý enzymatický systém u předčasně narozených novorozenců (butyrát-CoA ligaza) vede k akumulaci kyseliny benzoové v oběhu a její toxicitě (58).

Etanol i propylenglykol jsou současně metabolizovány nezralou alkoholdehydrogenázou, což vede při neadekvátním dávkování k patologické biotransformaci a kumulaci těchto látek v organismu. Snížená clearance těchto látek u novorozenců vede ke kardiálním, renálním a respiračním nežádoucím účinkům. Opatrnosti je třeba při podávání léčiv, která obsahují ethanol a propylenglykol jako pomocné látky. Mezi běžná léčiva, ve kterých jsou obě tyto látky obsaženy, patří Stoptussin, Tussin, Epanutin či Euphagin (58).

LITERATURA

1. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol 2018; 58 Suppl 10: S10–S25.
3. Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE. Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. Drug Metab Dispos. 1995; 23: 1110–1116.
4. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003; 55(5): 667–686.
5. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub. 2010; 154(2): 103–116.
6. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. 2001; 58(5–6): 737–747.
7. Ring JA, Ghabrial H, Ching MS, Smallwood RA, Morgan DJ. Fetal hepatic drug elimination. Pharmacol Ther. 1999;

Vliv metabolismu léčiv na jejich dávkování u dětí

Výše zmíněné vývojové změny v metabolismu xenobiotik mají význam i pro dávkování léků v klinické praxi. Úroveň maturace enzymů je nejdůležitějším faktorem determinujícím rychlost metabolismu léčiv u malých dětí. Po ukončení procesu zrání mají hlavní vliv na clearance léčiv změny v intrahepatální cirkulaci, hepatální transportní systémy a metabolická kapacita jater. Jedinečný vývojový vzorec každého enzymu a proměnlivé tempo tohoto vývoje prakticky znemožňují vytvoření jednoduchých obecných postupů pro dávkování léčiv u dětí. Přesto se v klinické praxi lze řídit určitým dávkovacím schématem založeným především na věku dítěte. Náznorně ho shrnuje obrázek 2.

U novorozenců a kojenců do 2 měsíců by měly být počáteční dávky léčiv co nejnížší vzhledem k jejich prolongovanému eliminačnímu poločasu. Úprava dávkování by měla být založena na léčebné odpovědi a na terapeutickém monitorování léku. To je založeno na pravidelném monitorování plazmatické hladiny účinné látky a stanovení optimálního dávkování a dávkovacího intervalu léku při nejnížší terapeuticky účinné dávce léku.

Ve věku 2–6 měsíců lze použít obecná dávkovací pravidla založená na tělesné hmotnosti dítěte. Aktivita většiny jaterních enzymů se v tomto věku blíží aktivitě a enzymatické kapacitě dospělého, a tudíž i eliminační poločas většiny běžně užívaných léčiv blíží úrovni dospělého věku. Dávka se tedy vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru hmotnosti dítěte ku hmotnosti dospělého.

Po 6. měsíci je dávkování možné s počtem z dávky pro dospělého na povrch

těla dítěte. Doporučená dávka se vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru povrchu těla dítěte ku povrchu těla dospělého. Výjimku tvoří pouze léčiva, která jsou metabolizována pomocí CYP2D6 a UGT. Míra clearance prostřednictvím těchto enzymů vykazuje u dětí větší korelaci s tělesnou hmotností než povrchem těla. Dávkování morfinu, kodeinu, dextromethorfanu, atomoxetinu, ondansetronu a dalších by tedy mělo být normalizováno na tělesnou hmotnost dítěte (59).

U dětí starších 2 let je naopak většinou rychlejší metabolizace léčiv a vyšší aktivita enzymů než u dospělých. To má za následek rychlejší absorpci i clearance léčiv. Doporučené je tedy u těchto dětí podávání menších dávek v častějších intervalech a pokud je to možné, tak terapeutické monitorování pomocí měření plazmatických koncentrací (60).

Závěr

Současná úroveň vědeckého poznání farmakokinetiky u dětí, jakkoli je vysoká, stále zaostává za úrovní znalostí využívanou při farmakoterapii u dospělých. Problematika ontogeneze enzymatických systémů, odlišností ve farmakokinetice a biotransformaci jednotlivých léčiv u dětí je navíc značně obsáhlá. Pochopení této problematiky a uvědomění si rozdílů mezi dítětem a dospělým je důležité jak pro správný management adekvátní a účelné farmakoterapie, tak i pro předcházení závažným nežádoucím účinkům.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF_2020_009.

84: 429–445.

8. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013; 138(1): 103–141.
9. Alhersh E, Abushanab D, Al-Shaibi S, Al-Badriyeh D. Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. Paediatr Drugs. 2020; 22(4): 399–408.
10. Hakkola J, Pasanen M, Purkunen R, Saarikoski S, Pelkonen O, Mäenpää J, Rane A, Raunio H. Expression of xenobiotics metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. Biochem Pharmacol. 1994; 48: 59–64.
11. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. Eur J Biochem. 1998; 251(3): 893–898.
12. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, Tung EC, Cwik MJ. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. Clin Pharmacol Ther. 1993; 54(4): 351–359.

1993; 54(4): 351–359.

13. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, Leeder JS, Kearns GL. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. Pediatr Res. 2006; 60: 717–723.
14. Gerónimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jiménez-Vizuete JM, Cortiñas-Sáez M, Peyró-García R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. Ann Pharmacother. 2005; 39(3): 538–542.
15. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3 A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet. 1999; 37: 485–505.
16. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Castagnola M, Van Eyken P, Faa G, Fanos V. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014; 27(1): 5–13.
17. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR,

Tandler PJ, Zaya MJ. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(2): 573–582.

18. Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, McCarver DG. Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(1): 402–407.

19. Gade C, Dalhoff K, Petersen TS, et al. Higher chlorzoxazone clearance in obese children compared with nonobese peers. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(8): 1738–1747.

20. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5(1): 6–13.

21. Buzková H, Pechandová K, Šlanar O, Perlík F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26(1): 76–81.

22. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003; 44(6): 515–520.

23. Stamer UM, Stüber F. Codeine and tramadol analgesic efficacy and respiratory effects are influenced by CYP2D6 genotype. *Anaesthesia*. 2007; 62(12): 1294–1295.

24. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(2): 242–251.

25. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368(9536): 704.

26. Ginsberg G, Slikker W Jr, Bruckner J, Sonawane B. Expression Incorporating children's toxicokinetics into a risk framework. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(2): 272–283.

27. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, Hines RN. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 308(3): 965–974.

28. Cashman JR, Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006; 46: 65–100.

29. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther*. 2005; 106: 357–387.

30. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, Rettie AE, Hines RN. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatr Res*. 2002; 51(2): 236–243.

31. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: Phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300: 361–366.

32. FDA: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Content current as of: 03/10/2020 Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2358-04292014000300105&Ing=en&nr-m=iso>.

33. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300(2): 355–360.

34. Ladumor MK, Bhatt DK, Gaedigk A, et al. Ontogeny of Hepatic Sulfotransferases and Prediction of Age-Dependent Fractional Contribution of Sulfation in Acetaminophen Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2019; 47(8): 818–831.

35. Sunderland JM. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Am. J. Dis. Child*. 1959; 97: 761–767.

36. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010; 154(2): 103–116.

37. Pacifici GM, Säwe J, Kager L, Rane A. Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982; 22(6): 553–558.

38. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019; 76(19): 1472–1480.

39. Kodidela S, Kumar SS, Uppugunduri CR. Developmental pattern of hepatic drug-metabolizing enzymes in pediatric population and its role in optimal drug treatment. *Arch Med Health Sci* 2017; 5: 115–122.

40. Cummings ED, Kong EL, Edens MA. Gray Baby Syndrome. [Updated 2020 Sep 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448133/>.

41. Golka K, Selinski S. NAT2 Genotype and Isoniazid Medication in Children. *EBioMedicine*. 2016; 11: 11–12.

42. Knowles JW, Xie W, Zhang Z, et al. Identification and validation of N-acetyltransferase 2 as an insulin sensitivity gene. *J Clin Invest*. 2015 Apr; 125(4): 1739–1751.

43. Kamel AM, Ebid GT, Moussa HS. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism as a risk modifier of susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Tumour Biol*. 2015; 36(8): 6341–6348.

44. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*. 2003; 192(1): 37–48.

45. Fakhoury M, Litalien C et al. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33(11): 1603–1607.

46. Lee KB, Ang L, Yau WP, Seow WJ. Association between

Metabolites and the Risk of Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Metabolites*. 2020; 10(9): 362.

47. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*. 2003; 192(1): 37–48.

48. Martin JRN, SLHD Guideline: Newborn Infants Exposed to SSRI / SNRI Antidepressant Medication during Pregnancy and Lactation, Sydney Local Health District, 2020.

49. Kelly EL, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal Benzodiazepines Exposure during Breastfeeding. *J Pediatr*. 2012; 161(3): 448–451.

50. Kimmel MC, Meltzer-Brody S. Safety of infant exposure to antidepressants and benzodiazepines through breastfeeding, UpToDate, 2020.

51. Lee J. Antiepileptic Drugs in Children: Current Concept. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019; 62(3): 296–301.

52. Sridharan K, Daylami AA, Ajawi R, Ajooz HAMA. Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 92: 100580.

53. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019; 122(4): 448–459.

54. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015; 19: 398.

55. Hassen M, Bhikoo R, Clint J, Yazied C. Unintentional diethylene glycol poisoning following the consumption of a shared alcoholic beverage. *African Journal of Nephrology*. 2018; 21(1): 8–11.

56. O'Brien KL, Selanikio JD et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *Acute Renal Failure Investigation Team. JAMA*. 1998; 279(15): 1175–1180.

57. Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, Roethlisberger D, Schmitt G. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children (Basel)*. 2019; 7(1): 1.

58. Valeur KS, Holst H, Allegaert K. Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered. *Pharmaceut Med*. 2018; 32(4): 251–258.

59. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(11): 1077–1097.

60. Eidelman C, Abdel-Rahman S. Pharmacokinetic considerations when prescribing in children. *Int J Pharmacokin*. 2018; 1(1): 69–80.

Liraglutid u diabetikov v štúdii LEADER – nachádzame benefit u chorých so srdcovým zlyháváním?

Ján Murín¹, Jozef Bulas¹, Martin Wavruch²

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava

GLP-1 receptorové agonisty sú novými antidiabetikami a nie je preskúmaný ich vplyv u diabetikov s prejavmi srdcového zlyhávania (SZ). K zodpovedaniu ich účinku u chorých so SZ poslúžila osobitná analýza štúdie LEADER. V nej bola podskupina diabetikov s prejavmi SZ v triedach NYHA I, II a III (1 667 pacientov, 18 %) a v celej štúdii bolo 9 340 diabetikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom randomizovaných k liečbe liraglutidom 1,8 mg alebo k liečbe placebom pri ostatnej štandardnej antidiabetickej liečbe.

Výskyt veľkých kardiovaskulárnych príhod (nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda) včítane celkovej i kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácií pre SZ bol v ramene liečby liraglutidom s relatívnym rizikom (RR) 0,81 u diabetikov s prejavmi SZ a 0,88 u diabetikov bez SZ, výskyt úmrtí bol s RR 0,89 (diabetici so SZ) versus s RR 0,83 (diabetici bez SZ), výskyt hospitalizácií pre SZ bol s RR 0,98 (diabetici so SZ) versus s RR 0,78 (diabetici bez SZ).

Liraglutid možno bezpečne podávať diabetikom 2. typu aj v prípade, ak trpia prejavmi SZ. Nie je to však antidiabetikum indikované k liečbe SZ u diabetikov.

Kľúčové slová: diabetes mellitus typ 2, liraglutid, srdcové zlyhávanie, kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Liraglutid in diabetic patients in LEADER study – is there any benefit in patients with heart failure?

GLP-1 receptor agonists are a new class of antidiabetic drugs and there are no data about their effects in heart failure (HF) patients. This problem was investigated in an analysis of LEADER study. This study randomized 9 340 type 2 diabetic patients (1 667 patients, 18% of them with HF symptoms in NYHA classes I,II,III) with high cardiovascular risk into treatment with liraglutide (1.8 mg daily) or with placebo, all patients otherwise with standard antidiabetic treatment.

The occurrence of major adverse cardiovascular events (nonfatal myocardial infarction and stroke, cardiovascular and all-cause mortality and HF hospitalizations) was nonsignificantly reduced in the liraglutide treatment arm with relative risk (RR) reduction of 0.81 (diabetic patients with HF) versus of RR 0.88 (diabetic patients without HF), the occurrence of mortality was with RR 0.89 (diabetic patients with HF) versus with RR 0.83 (diabetic patients without HF) and the occurrence of HF hospitalizations with RR 0.98 (diabetic patients with HF) versus RR 0.78 (diabetic patients without HF).

Liraglutide can be safely given to type 2 diabetic patients with HF symptoms. It is just not the treatment for HF in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus type 2, liraglutide, heart failure, cardiovascular morbidity and mortality.

Úvod

U diabetikov 2. typu (DM2t) máme k dispozícii viaceré antidiabetiká a tieto liečivá rôznym spôsobom ovplyvňujú prítomné srdcové zlyhá-

vanie (SZ) postihnutých. Nepriaznivý vplyv majú tiazolidín-dióny (roziglitazon a pioglitazon) a tiež niektoré DPP-4 inhibítory (dipeptidyl peptidázové 4 inhibítory, osobitne saxagliptin), ktoré zvyšujú

výskyt príhod, t.j. zhoršenie stavu SZ a rehospitalizácie pre SZ, u diabetikov so SZ (1, 2, 3). Avšak možno konštatovať podľa prezentovaných údajov zo štúdií, že DPP-4 inhibítory sú z pohľadu výskytu

KORRESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(4): 168–170

Článok prijat redakci: 14. 5. 2020

Článok prijat k publikaci: 10. 9. 2020

SZ neutrálne (26, 27, 28). A naopak SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) spomínané riziká redukujú (4, 5, 6).

Aj GLP-1 receptorové agonisty (glucagon-like peptide-1 RA) sa tiež často používajú u diabetikov 2. typu (7). Veľké kardiovaskulárne (KV) štúdie preukázali KV bezpečnosť lixisenatidu, exenatidu a orálneho semaglutidu (preukázali totiž non-inferioritu oproti placebo vo výskyte veľkých KV príhod), ale iné GLP-1 RA preukázali redukcii KV rizika v prípade liraglutidu, s.c. semaglutidu, albiglutidu a dulaglutidu oproti placebovej liečbe (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Albiglutid redukoval riziko hospitalizácie pre SZ (oproti placebo) v štúdii Harmony Outcomes (15), a v ostatných štúdiách (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) nebol rozdiel vo výskyte hospitalizácií pre SZ (oproti placebo) liečbou GLP-1 RA. Potrebujeme ďalšie údaje pri liečbe GLP-1 RA ohľadne ich bezpečnosti u chorých so SZ. Isté štúdie s nižším počtom diabetikov pri liečbe liraglutidom u chorých so SZ preukázali zlepšenie funkcie ľavej komory (16, 17), ale iné štúdie poukazovali na možnosť zhoršenia stavu chorých so SZ a s redukovanou ejekčnou frakciou (SZ-REF) (18, 19).

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) štúdia zahrnuje DM2t s podávaním 1,8 mg denne liraglutidu vs s podávaním placebo, kde zaradené osoby mali vysoké KV riziko a štúdia trvala 5 rokov (12). Štúdia LEADER bola publikovaná a čitatelia ju poznajú, preto jej ďalšiu charakteristiku nepredkladáme. Bol tu aj pacienti so SZ (NYHA I, II, III) a v priebehu štúdie sa sledoval i výskyt rehospitalizácií pre SZ (bol to end-point štúdie). Následne autori (20) zhodnotili vplyv liečby liraglutidom (versus placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), na výskyt celkovej mortality, výskyt nefropatie a na srdcovú frekvenciu u zaradených pacientov.

Výsledky štúdie LEADER z pohľadu podskupiny diabetikov s prítomným srdcovým zlyhávaním

Vstupne malo 18 % diabetikov (v počte 1 667 pacientov) anamnézu prítomného SZ (NYHA triedy

I-III) a v tejto podskupine chorých 835 diabetikov randomizovali k liečbe liraglutidom a 832 diabetikov k liečbe placebo. Rozdelenie podľa NYHA tried bolo nasledovné: I (21 % diabetikov), II (65 %) a III (12,8 %), pričom NYHA IV chorí zaradení neboli (pacienti boli rovnomerne rozdelení do oboch podskupín podľa typu liečby). Vstupné charakteristiky zaradených boli podobné v oboch liečebných ramenách a aj v oboch skupinách, t.j. so SZ i bez SZ. Pacienti s anamnézou SZ mali kratšie trvanie diabetu (11,7 r vs 13,1 r), mali vyššiu hodnotu BMI (34,0 vs 32,2), vyššiu hmotnosť (95,9 kg vs 90,8 kg), vyšší LDL-Ch v sére (2,5 vs 2,3 mmol/l) aj vyššie triacylglyceroly (2,2 vs 2,0 mmol/l). Vek bol podobný (63,7 podskupina so SZ vs 64,5 r podskupina bez SZ), glykovaný hemoglobín (rovnako 8,7 %), krvný tlak (135/77 vs 136/77 mmHg) a eGF (78,1 vs 89 % ml/min).

Kardiovaskulárna liečba (ACE inhibítory, sarta-ny, beta-blokátory, kľúčové diuretiká, antagonisti aldosterónu) bola podobná v oboch ramenách liečby, či už išlo o chorých so SZ alebo nie. Avšak antihypertenzívna liečba bola častejšie využitá v podskupine diabetikov s anamnézou SZ (96,6 % osôb, vs 91,5 % v podskupine bez SZ), podobne to bolo aj s diuretickou liečbou (63,4 % vs 37,1 % osôb) a s antikoagulačnou liečbou (15,2 % vs 4,8 %).

Výskyt KV príhod v podskupinách pacientov podľa randomizácie k liečbe (liraglutid vs placebo) a zvlášť pre osoby s anamnézou SZ a bez nej:

a) vyššia proporcia pacientov s anamnézou SZ prekonala ďalšie KV príhody (s výnimkou výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod) a mala aj vyššiu celkovú mortalitu;

b) v ramene liečby liraglutidom bolo relatívne riziko (RR) vo výskyte KV príhod redukované podobne v podskupine diabetikov bez SZ (RR: 0,88) a so SZ (RR: 0,81); podobne tomu bolo aj v prípade výskytu KV úmrtí (RR: 0,75 bez SZ vs RR: 0,85 so SZ), výskytu nefatálnych infarktov myokardu (RR: 0,92 vs RR: 0,74), výskytu nefatálnych cievnych mozgových príhod (RR: 0,89 vs RR: 0,89), výskytu hospitalizácií pre SZ (RR: 0,78 vs RR: 0,98) aj celkovej mortality (RR: 0,83 vs RR: 0,98);

c) v ramene liečby liraglutidom stúpila mierne srdcová frekvencia oproti liečbe placebo a o niečo viac to bolo v podskupine pacientov s anamnézou SZ (3,1/min) vs bez tejto anamnézy (2,3/min).

Komentár a poslanstvo pre klinickú prax

Odporúčania dvoch veľkých Európskych odborných spoločností, ESC spolu s EASD, sa týkajú liečby diabetikov 2. typu na základe výsledkov klinických štúdií s novými antidiabetikami (20). Tieto „odporúčania“ konštatujú, že GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid, lixisenatid, exenatid, a dulaglutid) majú neutrálny vplyv na riziko hospitalizácie diabetikov pre SZ podľa klinických štúdií, takže tieto antidiabetiká možno používať v liečbe diabetikov aj u pacientov so SZ. SGLT2 inhibítory (empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín) u diabetikov so SZ však redukujú toto riziko a sú preto indikované pre týchto pacientov (5, 6, 22, 23, 24). Tiazolidín-dióny (roziglitazón, pioglitazon) a DPP-4 inhibítory (saxagliptín) nie sú týmito „odporúčaniami“ doporučované diabetikom so SZ (1, 3, 20, 25, 26). Ale iné DPP-4 inhibítory (sitagliptín v štúdii TECOS, linagliptín v štúdii CARMELINA) sa ukázali bezpečné v liečbe diabetikov so SZ (27, 28).

Štúdia LEADER prešetrila vplyv liečby liraglutidom (vs placebo) na výskyt KV príhod (včítane hospitalizácií pre SZ), kde diabetici boli stratifikovaní do dvoch podskupín – s anamnézou SZ a bez tejto anamnézy. A vďaka liraglutidu uspel, redukoval tieto KV príhody aj celkovú mortalitu (oproti placebovej liečbe) a to v oboch podskupinách (s anamnézou SZ i bez nej). Teda táto analýza jasne potvrdila, že diabetici so SZ môžu bezpečne užívať liraglutid. Ani mierny vzostup srdcovej frekvencie nezvyšoval v ramene liečby liraglutidom výskyt KV príhod.

Teda – u diabetikov s anamnézou SZ je liraglutid nielen bezpečnou liečbou, ale prináša aj mierny KV benefit s redukcii KV príhod – ale podľa Odporúčaní ESC a EASD odborných spoločností nie je však liečbou „pre srdcové zlyhávanie“.

LITERATÚRA

- Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824–831.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes

mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.

- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised

controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1270–1289.

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and

cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.

6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine* 2015; 48: 794–803.

7. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine* 2015; 48: 794–803.

8. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–1239.

9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.

10. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851.

11. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529.

12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.

13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N*

Engl J Med 2015; 373: 2247–2257.

14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130.

15. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–785.

16. Zhang JY, Wang XY, Wang X. Effects of liraglutide on hemodynamic parameters in patients with heart failure. *Oncotarget* 2017; 8: 62693–62702.

17. Arturi F, Succurro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine* 2017; 57: 464–473.

18. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 500–508.

19. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes ((LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 69–77.

20. Marso SP, Baeres FNM, Bain SC, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabe-

tes with or without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1128–1141.

21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.

22. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363–370.

23. Radholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138: 458–468.

24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528–2536.

25. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579–1588.

26. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2017; 5: E152–E177.

27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.

28. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139: 351–361.

Izotretinoín v liečbe acne vulgaris – úloha alternatívnych dávkovacích režimov

Paula Ďuríková, Jessica Džupová

Pediatrica Modra, spol. s r. o.

Perorálny izotretinoín spôsobil revolúciu v manažmente acne vulgaris, keď bol v roku 1982 uvedený na trh. O takmer štyri dekády neskôr zostáva stále jedným z najefektívnejších prostriedkov v liečbe acne vulgaris, pretože zasahuje všetky hlavné etiologické faktory ochorenia. Snaha o využitie výnimočného terapeutického potenciálu tohto liečiva, za súčasnej minimalizácie rizika rozvoja od dávky závislých nežiaducich účinkov, dala za vznik viacerým alternatívnym dávkovacím režimom, ktorých použitie rozšírilo indikačnú škálu tohto liečiva a znížilo výskyt nežiaducich účinkov. Účelom nášho prehľadu je sprostredkovať opis štandardných, ale aj niekoľkých alternatívnych dávkovacích režimov, ich indikácií, efektivity, ako aj teoretického podkladu mechanizmov ich účinku.

Kľúčové slová: izotretinoín, dávkovanie, relaps, acne vulgaris.

Isotretinoin in the treatment of acne vulgaris – the role of alternative dosage regimens

Oral isotretinoin revolutionized management of acne vulgaris when it was first introduced in 1982. For almost four decades, it still remains one of the most effective tools in the treatment of acne vulgaris, as it affects all the major etiologic factors of the disease. Efforts to utilize the exceptional therapeutic potential of this drug while minimizing the risk of developing dose-dependent adverse effects has led to a rise of multiple alternative dosage regimens, the use of which extends the spectrum of indications of this drug. The purpose of our review is to provide a description of conventional as well as several alternative dosage regimens, their indications, efficiency, and the theoretical basis of their mechanisms of action.

Key words: Isotretinoin, dosage, relapse, acne vulgaris.

Úvod

Údaje zo Slovenskej a Českej republiky v súčasnosti dokumentujú 80% prevalenciu acne vulgaris (AV) u adolescentov a 8% prevalenciu u pacientov vo vekovej skupine 25–34 rokov (1). Takmer univerzálna prevalencia AV v špecifických vekových kategóriách a jeho signifikantný dopad na kvalitu života jedinca zdôrazňujú nevyhnutnosť implementácie efektívnych terapeutických postupov pri farmakologickom ovplyvnení tohto ochorenia (2).

V liečbe závažného papulo-pustulárneho a nodulárneho typu AV ako aj acne conglobata je podľa aktuálnych terapeutických odporúčaní EADV (Európskej akadémie pre der-

matológiu a venerológiu) izotretinoín liekom prvej voľby, svoju úlohu však zohráva aj v terapii menej závažných, na liečbu refraktérnych foriem AV (2, 3). Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe AV sformulovala aj AAD (Americká akadémia dermatológie), ktorá vo svojich aktuálnych terapeutických odporúčaní udáva, že pri liečbe závažného AV je indikovaná monoterapia izotretinoínom s iniciálnym dávkovaním 0,5 mg/kg/deň počas prvého mesiaca, ktorá sa podľa individuálnej tolerance neskôr zvyšuje na 1 mg/kg/deň s cieľovou kumulatívnou dávkou v rozmedzí 120–150 mg/kg (2, 4). V liečbe stredne závažného, na liečbu refraktérneho AV AAD od-

porúča nízke dávky izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň (2).

EADV odporúča v liečbe acne conglobata dávku $\geq 0,5$ mg/kg/deň a v liečbe závažného papulo-pustulárneho akné a stredne závažného nodulárneho AV dávku 0,3–0,5 mg/kg/deň, pričom v oboch prípadoch by mala terapia trvať minimálne 6 mesiacov a v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede môže byť predĺžená (4).

Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe akné

EADV odporúča v liečbe acne conglobata dávku $\geq 0,5$ mg/kg/deň a v liečbe závažného

papulo-pustulárneho akné a stredne závažného nodulárneho AV dávku 0,3–0,5 mg/kg/deň, pričom v oboch prípadoch by mala terapia trvať minimálne 6 mesiacov a v prípade nedostatočnej liečebnej odpovede môže byť predĺžená (4).

Štandardné dávkovacie režimy izotretinoínu v liečbe AV sformulovala aj AAD, ktorá vo svojich aktuálnych terapeutických odporúčaniach udáva, že pri liečbe závažného AV je indikovaná monoterapia izotretinoínom s iniciálnym dávkovaním 0,5 mg/kg/deň počas prvého mesiaca, ktorá sa podľa individuálnej tolerancie neskôr zvyšuje na 1 mg/kg/deň s cieľovou kumulatívnou dávkou v rozmedzí 120–150 mg/kg (2, 4). V liečbe stredne závažného, na liečbu refraktérneho AV AAD odporúča nízke dávky izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň (2).

Primárne a sekundárne zlyhanie terapie izotretinoínom a ich závislosť od dávky

Napriek tomu, že izotretinoín je výnimočne efektívny prostriedok v terapii AV, môže sa vyskytnúť primárne ako aj sekundárne zlyhanie terapie. Primárne zlyhanie terapie označuje nekompletnú remisiu klinických prejavov AV počas liečby. V rozmedzí dávok 0,1 až 1,0 mg/kg/deň sa vo viacerých štúdiách nepreukázali signifikantné rozdiely pri navodení primárnej remisie (4–6). Sekundárne zlyhanie terapie je charakterizované relapsom ochorenia po úplnej iniciálnej remisii. Riziko sekundárneho zlyhania terapie je nižšie u pacientov liečených vyššou dennou dávkou podobne ako aj kumulatívnou dávkou nad 120 mg/kg pričom tento dávkovo závislý efekt je pozorovateľný až po kumulatívnu dávku 150 mg/kg (7).

Novšie dôkazy však naznačujú, že kľúčovým faktorom determinujúcim riziko rozvoja relapsu nie je kumulatívna dávka, ale trvanie supresie aktivity sebaceóznej žľazy. Tento koncept potvrdzujú aj štúdie predĺžených (8–12 mesiacov) nízkodávkových liečebných režimov, ktoré v porovnaní so štandardným dávkovaním nepreukázali zvýšenie výskytu relapsov (8). Mechanizmus účinku izotretinoínu je vysvetlený indukciou proapoptotickej signalizácie v bunkách sebaceóznej žľazy (9). Vyššie denné dávky izotretinoínu indukujú apoptózu nielen sebocytov, ale aj kmeňových buniek se-

baceóznej žľazy, čo spôsobuje prolongovanú supresiu jej aktivity aj po vysadení liečiva. Nízke dávky (0,1 mg/kg/deň) neindukujú rovnaký stupeň apoptózy kmeňových buniek, čo je príčinou rýchlejšej regenerácie sebaceóznej žľazy pri použití nižších denných dávok. Dávka 0,1 mg/kg/deň aplikovaná po dobu 16 týždňov teda potlačí aktivitu sebaceóznej žľazy po kratší čas ako dávka 1 mg/kg/deň, pričom na dosiahnutie porovnateľne dlhotrvajúceho efektu by sme nižšie dávky liečiva museli podávať o 4–6 mesiacov dlhšie (8, 10). Ďalšími nezávislými prognostickými faktormi rizika zlyhania terapie sú pozitívna rodinná anamnéza, lokalizácia na trupe, prepubertálne akné, akné u žien nad 25 rokov a silná zápalová aktivita ochorenia (8, 10).

Význam alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Hlavným dôvodom existencie alternatívnych dávkovacích režimov je fakt, že väčšina častých nežiaducich účinkov izotretinoínu vykazuje významnú závislosť od dávky. Mukokutánne nežiaduce účinky sú jedny z najčastejších príčin prerušenia terapie. Použitie nízkodávkových protokolov redukuje ich závažnosť, zlepšuje profil tolerability liečiva a tým aj rozširuje indikačnú škálu o menej závažné formy AV. Pri použití konvenčných dávkovacích režimov sa veľmi často vyskytuje aj hyperlipidémia a zvýšenie hladiny hepatálnych transamináz. Aj frekvencia výskytu vyššie spomínaných laboratórnych abnormalít sa dá redukovať použitím nízkodávkových režimov (11).

Ďalším rizikom terapie izotretinoínom je aj iniciálne zhoršenie klinického obrazu AV, ktoré nastáva v 3 – 6 týždni terapie. Patomechanizmom tohto javu je zrejme fakt, že masívna apoptóza sebocytov náhle zvýši antigénnu záťaž, ktorá aktivuje búrlivú lokálnu imunitnú odpoveď (10). Takéto zhoršenie môže spôsobiť významný psychický distress a rozvoj trvalých následkov v podobe zjazvenia. Optimalizáciou terapie za využitia nízkodávkových protokolov sa dá redukovať výskyt iniciálneho zhoršenia klinického obrazu spolu aj s jeho rizikami (12). Použitie alternatívnych režimov v liečbe závažných foriem AV však limituje frekvencia, s ktorou sa vyskytuje

sekundárne zlyhanie terapie v tejto populácii pacientov (2, 13–16).

Stručný popis vybraných alternatívnych dávkovacích režimov izotretinoínu

Nízkodávkový režim pozostáva z denného podávania jednotných nízkych dávok izotretinoínu v rozmedzí 0,25–0,4 mg/kg/deň a to po dobu dosiahnutia celkovej kumulatívnej dávky v 120–150 mg/kg. Tento terapeutický režim nachádza svoje uplatnenie najmä v indikácii terapie stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva pri súčasnom zachovaní porovnateľných účinkov terapie (18). Pri analýze dlhodobých účinkov terapie sa preukázalo, že použitie nízkodávkového režimu nezvyšuje ani riziko vzniku relapsov (2, 11, 17).

Ďalšou inovatívnou možnosťou je využitie tzv. izotretinoín šetriaceho protokolu, v ktorom sa trvanie terapie neodvíja od dosiahnutia kumulatívnej dávky, ale od klinických výsledkov terapie. Vyššie opísaný postup dáva priestor na dôkladnejšie individuálne prispôbenie terapie potrebám pacienta, ktoré sú do veľkej miery ovplyvnené závažnosťou klinického obrazu AV pred začatím terapie (19). Tento protokol pozostáva z iniciálnej dávky $\leq$ 0,2 mg/kg, ktorá sa každé dva týždne zvýši o 5 mg až po dosiahnutie maximálnej dávky 1 mg/kg, alebo najvyššej tolerovanej dávky, pričom terapia trvá do jedného mesiaca po úplnej remisii klinických príznakov (12). Z toho vyplýva, že v dosiahnutých kumulatívnych dávkach je po ukončení terapie značná interindividuálna variabilita. Medzi štyrmi skupinami pacientov, ktorí dosiahli celkovú kumulatívnu dávku $<$ 40 mg/kg, 40–79 mg/kg, 80–119 mg/kg a $\geq$ 120 mg/kg, neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely pri hodnotení rizika rozvoja relapsu (20). Overenie účinnosti izotretinoín šetriaceho režimu by však malo byť predmetom rozsiahlejšieho výskumu.

Ďalším v súčasnosti skúmaným protokolom je využitie intermitentného dávkovania v liečbe mierneho až stredne závažného AV, za účelom zlepšenia profilu tolerability liečiva. Jeden z najčastejšie sa v literatúre vyskytujúcich intermitentných dávkovacích režimov pozostáva z podávania izotretinoínu v rozmedzí dávok 0,5–0,75 mg/kg, vždy jeden týždeň v mesiaci, po dobu šiestich

Tab. 1. Prehľad alternatívnych dávkovacích režimov

Názov režimu	Autori	Indikácia	Popis protokolu	Trvanie terapie	Hodnotenie
Nízkodávkový režim	Boaz et al. (2006)	Stredne závažné AV	0,25–0,4 mg/kg	Po dosiahnutie kumulatívnej dávky 120–150 mg/kg	Efektívny, znižuje riziko nežiadúcich účinkov
Izotretinoín šetriaci režim	Borghi et al. (2010)	Mierne až stredne závažné AV	Iniciálne 0,2 mg/kg, každé 2 týždne zvýšenie o 5 mg, až po dosiahnutie 1 mg/kg alebo podľa tolerancie	Podľa výsledkov terapie	Efektívny, lepšie tolerovaný, možná individualizácia terapie
Intermitentný režim	Kaymak et al. (2006) Goulden et al. (2008)	Mierne až stredne závažné AV	0,5–0,75 mg/kg 1 týždeň v mesiaci	6 mesiacov	Lepšia tolerancia, zvýšenie rizika rozvoja relapsu
Mini-dose režim	Amichai et al. (2003)	Liečba relapsu	20 mg, raz týždenne	3 roky	Efektívny v manažmente relapsov

po sebe nasledujúcich mesiacov (21–25). Ďalšou variantou aj podávanie 0,5 mg/kg prvých 10 dní v mesiaci po dobu 5 až 6 mesiacov (26).

Pri porovnaní účinnosti kontinuálneho nízkodávkového a intermitentného protokolu v liečbe mierneho až stredne závažného AV sa preukázala nadradenosť účinku nízkodávkového protokolu a to najmä z hľadiska nižšej frekvencie vzniku relapsov AV (21). Ďalšia randomizovaná, komparatívna štúdia účinnosti použitia konvenčného, nízkodávkového a intermitentného protokolu v liečbe stredne závažného AV preukázala štatisticky významné rozdiely účinku pri použití jednotlivých protokolov. Tieto výsledky hovoria jasne o nadradenosti efektivity konvenčného a nízkodávkového protokolu nad intermitentným režimom. V účinnosti konvenčného a nízkodávkového režimu sa však nepreukázali štatisticky významné rozdiely efektivity, pričom nízkodávkový režim mal očakávané lepší profil tolerability (23). Intermitentné dávkovacie režimy sú v porovnaní s kontinuálnymi tiež užívateľsky náročnejšie, čo sa prejaví na zhoršení adherencie pacienta k liečebnému režimu (21). Vyššie spomínané zistenia korešpondujú aj s aktuálnymi terape-

utickými odporúčaniami AAD, ktoré uvádzajú, že kvôli nízkej efektivite a vysokému riziku relapsov je použitie intermitentných režimov v terapii AV limitované (2).

Ďalšou alternatívou je tzv. mini-dose dávkovací režim. Jeho využitie je limitované na populáciu pacientov, u ktorých sa rozvinie relaps AV po štandardnom terapeutickom cykle izotretinoínu. Mini-dose režim dávkovania je charakterizovaný užívaním 20 mg liečiva raz týždenne po dobu 3 rokov od ukončenia štandardného terapeutického cyklu izotretinoínu. Vo veľmi malých klinických štúdiách sa preukázal pozitívny vplyv tohto postupu na zníženie rizika vzniku relapsov, avšak overenie efektivity vyššie spomenutého postupu by malo byť predmetom ďalšieho výskumu (13, 27). Tabuľka 1. obsahuje stručný prehľad všetkých vyššie opísaných alternatívnych dávkovacích režimov.

Záver

Nízkodávkový a izotretinoín šetriaci dávkovací režim predstavujú efektívnu a dobre tolerovanú terapeutickú alternatívu pre pacientov s miernym až stredne závažným AV. Použitie týchto protokolov významne

zlepšuje profil tolerability liečiva, čo sa ďalej odráža aj na zlepšení compliance a súčasne ich indikácia nieje spojená so zvýšením rizika primárneho ani sekundárneho zlyhania terapie. Izotretinoín šetriaci protokol ďalej predstavuje aj krok smerom ku individualizácii terapie vzhľadom ku špecifickým potrebám každého pacienta, pretože ukončenie terapie sa neodvíja od dosiahnutia kumulatívnej dávky, ale od aktuálnej terapeuticko-odpovede a tolerancie liečiva u konkrétneho jedinca. Indikácia mini-dose protokolu po ukončení štandardného liečebného cyklu sa javí ako efektívne riešenie v manažmente refraktérnych foriem AV s vysokým rizikom rozvoja relapsu. Indikácia intermitentných dávkovacích režimov je spojená s nižším rizikom rozvoja nežiadúcich účinkov, avšak za cenu zvýšenia rizika vzniku sekundárneho zlyhania terapie, čo je limitujúcim faktorom ich širšej využiteľnosti. V populácii pacientov so závažným AV však naďalej zostáva zlatým štandardom terapie využitie konvenčných dávkovacích režimov so snahou o dosiahnutie kumulatívnej dávky 120–150 mg/kg pre zníženie rizika rozvoja relapsu ochorenia.

LITERATÚRA

- Buchvald D. Súčasný pohľad na etiopatogenézu a liečbu akné. *Via Pract* 2015; 2(3): 122–125.
- Zaenglein AL, Pathy, AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 945–973.
- Nast A, Rosumek S, Erdmann R, et al. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2016; 30(8): e1–e28.
- Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983; 108: 333–343.
- Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3(6): 602–611.
- Hennes R, Mack A, Schell H, et al. 13-cis-retinoic acid in conglobate acne. A follow-up study of 14 trial centers. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 209–215.
- Lehucher-Ceyrac D, de La Salmonière P, Chastang CI, Morel P. Predictive Factors for Failure of Isotretinoin Treatment in Acne Patients: Results from a Cohort of 237 Patients. *Derm* 1999; 198(3): 278–283.
- Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2015; 55(5): 518–523.
- Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: a scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol* 2011; 3(3): 141–165.
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2012; 54(3): 157–162.
- Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4): 644–646.
- Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A, Bettoli V. Acute Acne Flare following Isotretinoin Administration: Potential Protective Role of Low Starting Dose. *Derm* 2008; 218(2): 178–180.
- Sardana K, Garg V. Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76(1): 7.
- Mandekou-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A, Euthimiadou R, Karakatsanis G. Low-dose schema of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003; 23(2–3): 41–46.
- Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(6): S2–S7.
- Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for tre-

ating acne. Clin Dermatol 2004; 22: 439–444.

17. Agarwal U, Bhola K, Besarwal R. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. Indian J Derm Venereol Leprol 2011; 77(6): 688.

18. Nevoralová, Zuzana. 2012. Izotretinoin v praxi. Praha : Mladá fronta, a. s., 2012. 96 s. ISBN 978-80-204-2695-6.

19. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120–150 mg/kg. J Cutan Med Surg 2015; 20(1): 13–20.

20. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S. et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. J Eur Acad Dermatol Vene-

reol 2010; 25(9): 1094–1098.

21. Boyraz N, Mustak PK. Comparison of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris. Int J Dermatol 2013; 52(10): 1265–1267.

22. Kaymak Y, İler N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(10): 1256–1260.

23. Lee, J. W., Yoo, K. H., Park, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. Br J Dermatol 2011; 164(6): 1369–1375.

24. Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res 2007; 299(10): 467–473.

25. Goulden V, Clark S. M, McGeown C, Cunliffe W. J. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. Br J Dermatol 2008; 137(1): 106–108.

26. Akman, A, Durusoy C, Senturk D. et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res; 299(10): 467–473.

27. Amichai B. Long-Term Mini-Doses of Isotretinoin in the Treatment of Relapsing Acne. J Dermatol 2003; 30: 572.

Ceftazidim/avibaktam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem

Martin Hladík^{1,2}, Břetislav Lipový^{1,2}, Markéta Hanslianová³, Filip Raška^{1,2}, Ivan Suchánek^{1,2}

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Řešení infekčních komplikací patří ke klíčovým aspektům terapie pacientů s termickým traumatem. Zejména pacienti s těžkým a kritickým rozsahem popálení jsou každodenně konfrontováni s nejrůznějšími patogeny. Vzhledem k tomu, že terapie popálení je mnohdy zdoluhavá, je během hospitalizace zaznamenáván nárůst rezistence těchto patogenů, který vede k často velmi komplikované antimikrobiální strategii s omezenými možnostmi terapie. Zavedení nových antimikrobiálních látek do komplexního přístupu k terapii pacientů s popálením vede ke snížení selekčního tlaku etablovaných preparátů. Jedním z posledních zástupců ze skupiny nových antibiotik je ceftazidim/avibaktam. Jedná se o cefalosporinové antibiotikum s novým nebata-laktamovým inhibitorem beta-laktamázy. Mezi základní indikace použití ceftazidim/avibaktamu patří komplikované intraabdominální infekce, komplikované močové infekce, nozokomiální a ventilátorové pneumonie a dále léčba infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi. V publikaci prezentujeme kazuistiku kriticky popáleného pacienta s infekcí popálených ploch způsobenou multirezistentními kmeny enterobakterií.

Klíčová slova: ceftazidim/avibactam, popáleniny, rezistence bakterií, infekční komplikace.

Ceftazidime/avibactam in the therapy of infectious complications in patient with critical burns and inhalation injury

Management of infectious complications is one of the key aspects of the therapy of patients with burn injuries. Especially patients with severe and critical burns are everyday confronted with various pathogens. Therapy of severe burn injury is long-term and we can observe the increase of antimicrobial resistance in these pathogens which often leads to complicated antimicrobial strategy with limited therapeutical possibilities. Introduction of new antimicrobial drugs is essential. One of the last representatives of new antibiotics is ceftazidime/avibactam. Ceftazidime/avibactam is a new member of cefalosporine family with non-betalactam, betalactamase-inhibitor. General indication criteria for ceftazidime/avibactam treatment include complicated intraabdominal infections, complicated urinary infections, nosocomial and ventilator-associated pneumonia and infections caused by gram-negative multiresistant pathogens with limitation of therapeutical possibilities. In this article, we present a case study of patient with critical burns and infectious complications caused by multiresistant strains of enterobacteria.

Key words: ceftazidime/avibactam, burns, resistance of bacteria, infectious complications.

Úvod

Management infekčních komplikací, je i dnes, přes široké možnosti antimikrobiální terapie jedním ze základních atributů určujících přežití těžce popálených pacientů. Popálená plocha je bezprostřed-

ně po termickém traumatu sterilní, protože tepelná noxa destruuje různou buněčnou populaci kůže a podkoží má za následek poškození také potenciálně patogenních mikroorganismů. Vzhledem ke kratšímu generačnímu poločasu patogenů (ze-

jména bakterií) spolu s rizikem časně sekundární kontaminace/kolonizace a dalšímu pomnožení patogenů může být rozvoj infekčních komplikací velmi dynamický. Tento proces je usnadněn zejména u stavu rozsáhlých hlubokých popá-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Hladík, hladik.martin@fnbrno.cz

Klinika popálenin a plastické chirurgie FN Brno

Jihlavská 20, 62500 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(4): 175–178

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 23. 11. 2020

lenin, kdy dochází ke kompromitaci obranných mechanismů lokální a systémovou imunosupresí a tvorbou nekrózy, která představuje excelentní růstové médium pro patogeny. Vzhledem k výše zmíněnému nepřekvapí, že infekce popálených ploch je jedna z nejčastějších komplikací v průběhu léčby těžkého popáleninového traumatu (1). Proces popisující rozvoj infekčních komplikací v oblasti popálených ploch je označován jako „*burn-wound sepsis continuum*“. V rámci tohoto procesu je postupné pomnožení patogenů od kontaminace, přes kolonizaci/kritickou kolonizaci a lokální infekci. Při další propagaci patogenů dochází k systematizaci celého procesu a rozvoji sepse.

Podobně jako i u jiných kriticky nemocných pacientů dochází během hospitalizace k typické změně v rámci patogenů způsobujících infekční komplikace. V průměru během 7–10 dní od úrazu se postupně začínají v etiologii infekčních komplikací prosazovat gramnegativní bakterie (zpravidla sekundárně endogenní typ infekce) a nahrazují tak grampozitivní koky, které jsou dominantní zejména v průběhu prvního poúrazového týdne (2). Pochopitelně s touto změnou přichází také nárůst rezistence jednotlivých patogenů, který je logickým vyústěním selekčního tlaku jednotlivých antimikrobiálních látek (3). Selektce multirezistentních kmenů bakterií je dnes celosvětovým problémem nejen z medicínského, ale zejména ekonomického pohledu. Implementace nových látek do zavedených antimikrobiálních strategií jednotlivých pracovišť je tak naprosto nezbytná (4). V kazuistice prezentujeme úspěšnou terapii pacienta s kritickým termickým traumatem a multifokální infekční komplikací způsobené různými multirezistentními kmeny enterobakterií pomocí nového preparátu obsahující ceftazidim/avibaktam.

Kazuistika

V kazuistice prezentujeme případ 21letého pacienta, který byl popálen z důvodu požáru chaty. Pacient se dokázal z hořícího objektu dostat sám. Přivolaný lékař zdravotnické záchranné služby vzhledem k rozsahu a lokalizaci popálení spolu s vysoce suspektním inhalačním traumatem a rozvojem šokového stavu pacienta zaintuboval. Následně byl pacient transferován na Klinikou popálenin a plastické chirurgie FN Brno.

Pacient byl na klinice primárně ošetřen cestou operačního sálu, kde byl stanoven přesný rozsah a lokalizace popálení – popálené plochy prakticky

v celém rozsahu hodnoceny jako gr. III (ztráta kůže v celé tloušťce), celkový rozsah byl zhodnocen na 43 % TBSA (total body surface area). Dále byla provedena bronchoskopie z důvodu zahoření v uzavřeném prostoru a klinické symptomatologii před intubací, s nálezem inhalačního traumatu grade 1 (drobné okrsy erytému, přítomnost sazí, mírná bronchorrea nebo bronchiální obstrukce segmentálního charakteru) a byly zajištěny invazivní vstupy. Vzhledem k hloubce popálených ploch bylo nutné provést na několika místech také escharotomie – uvolňující nářezy (obr. 1).

Pacient byl následně hospitalizován na popáleninové jednotce intenzivní péče, kde byla prováděna kontinuální monitorace základních vitálních funkcí, korekce vnitřního prostředí, analgetická a antimikrobiální terapie. Byly hrazeny krevní deriváty, v počátku taktéž intenzivní podpora katecholaminy z důvodu oběhové nestability. Vzhledem k hlubokému popálení v oblasti hlavy, krku a hrudníku spolu s inhalačním traumatem a časným rozvojem ventilátorové pneumonie byla u pacienta provedena tracheostomie.

Z pohledu lokální péče byly postupně prováděny převazy v celkové anestezii, po demarkaci nekrotické tkáně postupně nekrektomie a následně příprava lůžka rány k uzávěru přiložením dermo-epidermálních štěpů. Nekrózy se postupně propagovaly i do hlouběji uložených struktur, proto jsme museli nekrektomovat také povrchní části *m. biceps brachii* v oblasti levé horní končetiny a distální články všech prstů levé horní končetiny.

Postupně dochází k tvorbě jizevnatých formací zejména v oblasti krku a rozvoji mentokolické adheze s nutností chirurgické korekce.

Hospitalizace pacienta byla komplikována rozvojem posttraumatické stresové poruchy, resp. progresí akutní reakce na stres do tohoto stavu.

Pacient během hospitalizace často nespoupracující zejména v případě intenzivní rehabilitace, dochází k rozvoji dalších jizevnatých kontrakcí zejména v oblasti předních axilárních řas, nicméně tyto řešeny konzervativně po dohodě s pacientem, který již další zákrok během hospitalizace odmítal (obr. 2). Následně pacient propuštěn do domácí péče po 99 dnech hospitalizace. Pacient byl poučen v další péči o jizvy, byla mu doporučena balneoterapie, pokračování v rehabilitaci a laseroterapie. Již během hospitalizace byly pacientovi zhotoveny kompresivní návleky.

Výsledky mikrobiologické surveillance a antimikrobiální terapie za hospitalizace

U pacienta byl při přijetí na naši kliniku empiricky nasazen amoxicilin-klavulanát vzhledem k rozsahu popálených ploch, prodlevy od úrazu, přítomnosti inhalačního traumatu a nutnosti umělé plicní ventilace. Na popálených plochách byly zachyceny kmeny koaguláza negativních stafylokoků, *Bacillus spp.* a *Escherichia coli*, všechny mikroby byly citlivé k potencovaným aminopenicilinům, proto bylo zvolené antibiotikum ponecháno. Již po prvním týdnu hospitalizace

Obr. 1. Lokální obraz v oblasti přední strany trupu a provedení escharotomií v den přijetí (A) a třetí den hospitalizace (B)

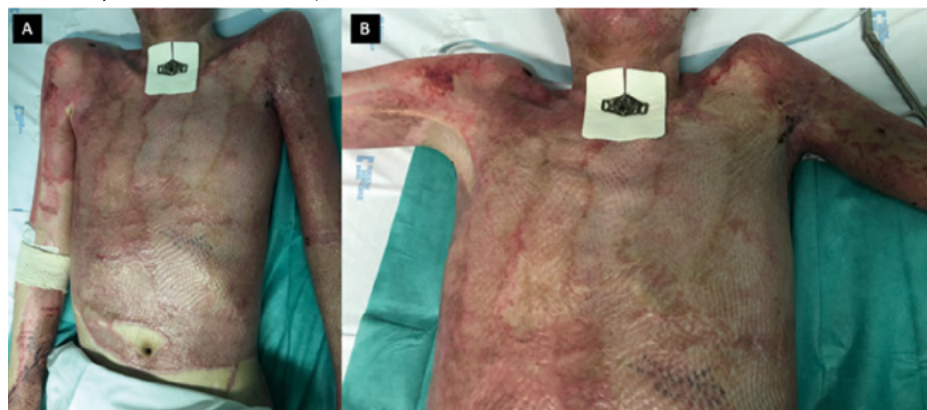


došlo k izolaci kombinované gramnegativní bakteriální flóry z oblasti popálených ploch, a to *Enterobacter cloacae* (kmen s primární rezistencí) a *Pseudomonas aeruginosa* (kmen s primární rezistencí). Po konzultaci s antibiotickým centrem byla provedena změna antibiotické terapie na tigecyklin a amikacin se zohledněním uvedených gramnegativních bakterií a stále zachycované grampozitivní mikroflóry (stafylokoky, enterokoky, *Bacillus spp.*). Během prvních 20 dní od úrazu dochází také k selekci rezistentních kmenů bakterií a následnému rozvoji infekčních komplikací nejen v oblasti popálených ploch, ale také v oblasti dolních dýchacích cest způsobené kmenem *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ (Extended-spectrum beta-lactamases), opakovaně je vykultivován koaguláza negativní stafylokok v oblasti krevního řečiště. Dochází opět k výměně antimikrobiálních látek dle citlivosti a s ohledem na cílové tkáně na vankomycin a meropenem. V dalším období hospitalizace se dominantně začaly prosazovat kmeny *Enterobacter cloacae* ESBL+ a multirezistentní kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Další antibiotická terapie byla volena v návaznosti na antibiogram jednotlivých patogenů. Přesto nedochází ke zlepšování mikrobiologické situace zejména v oblasti kožních defektů – chronických granulačních tkání. 68. den hospitalizace je vzhledem k zachycovaným kmenům a při obtížné možnosti kombinované terapie (*Enterobacter cloacae* ESBL+ a karbapenem rezistentní *Pseudomonas aeruginosa*) volena monoterapie gramnegativní infekce ceftazidim/avibaktamem (ve standardní dávce 2,5 g á 8 h i.v.). Pro další infekci krevního řečiště způsobené grampozitivními koky je následně do terapie přidán opět vankomycin. V průběhu několika dní dochází k postupné eradikaci všech multirezistentních kmenů z oblasti chronických granulačních tkání. Celková doba terapie ceftazidim/avibaktamem byla 11 dní. Průběh jednotlivých infekčních komplikací a naše antimikrobiální strategie během hospitalizace pacienta je zaznamenána v tabulce 1.

Diskuze

Infekční komplikace způsobené multirezistentními gramnegativními bakteriemi (*Pseudomonas aeruginosa* a enterobakterie) patří dnes mezi největší skupinu z pohledu závažných až život ohrožujících stavů. Důležitou a jednu z nejčastějších možností v terapii těchto infekčních komplikací představují beta-laktamo-

Obř. 2. Lokální obraz zhojených defektů v oblasti přední strany trupu a dále horních končetin (A), jizevnaté kontraktury dominantně v oblasti předních axilárních řas (B)



Tab. 1. Infekční komplikace v jednotlivých kompartmentech, jejich etiologie a naše antimikrobiální strategie během jednotlivých fází hospitalizace

Období hospitalizace				
Infekce	0–20 dní	21–40 dní	41–60 dní	61–80 dní
SSTI	SKN Bsp. ENFA ACBA ESCO PSAE ENCL KLPN ESBL+	SKN ENCL ENCL ESBL+	SKN Bsp. ESCO ENCL ESBL+ PSAE MDR	ENCL ESBL+ PSAE MDR ESCO
LRTI	KLPN ESBL+	KLPN ESBL+	–	KLPN ESBL+ PSAE MDR
BSI	SKN	SKN	–	SKN
UTI	–	–	–	–
Antimikrobiální látky				
	Amoxicilin/ klavulanát Tigecyklin Amikacin	Tigecyklin Vankomycin Meropenem	Cefepim Tigecyklin Amikacin	Vankomycin Ceftazidim/ avibaktam

SSTI – infekce kůže a měkkých tkání (Skin and soft tissue infections), LRTI – infekce v oblasti dolních dýchacích cest (Lower respiratory tract infection), BSI – infekce v oblasti krevního řečiště (Bloodstream infection), UTI – infekce močového systému (Urinary tract infection), SKN – *Staphylococcus koaguláza negativní*, Bsp. – *Bacillus spp.*, ENFA – *Enterococcus faecalis*, ACBA – *Acinetobacter baumannii*, ESCO – *Escherichia coli*, PSAE – *Pseudomonas aeruginosa*, ENCL – *Enterobacter cloacae*, KLPN – *Klebsiella pneumoniae*, ESBL+ – producent širokospektré beta-laktamázy (Extended-spectrum beta-lactamases), MDR – multirezistentní (Multidrug-resistant)

vá antibiotika včetně karbapenemů. Bohužel narůstající rezistence patogenů k těmto antimikrobiálním látkám vede k zásadním dopadům jak do epidemiologicko-klinické praxe, tak také do ekonomické stránky terapie.

Rezistence enterobakterií k beta-laktamovým antibiotikům, včetně karbapenemů, je způsobena několika klíčovými procesy, přičemž nejdůležitějším mechanismem je produkce širokospektrých beta-laktamáz (5, 6). Zvláště obávané jsou serinové karbapenemázy třídy A dle Amblera a metalo-beta-laktamázy třídy B z důvodu inaktivace karbapenemů, které patří k tzv. „last-line“ antibiotikům (7, 8).

Avibaktam představuje prvního zástupce ze skupiny diazabicykloktanů, non-beta-laktamo-

vých inhibitorů beta-laktamáz s in-vitro aktivitou vůči patogenům produkujícím beta-laktamázy ze skupiny A, C a některé enzymy ze skupiny D. Avibaktam není účinný vůči beta-laktamázám ze skupiny B (tedy metallo-beta-laktamázám). Ceftazidim, podobně jako i jiné beta-laktamy inhibuje syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterie po navázání na proteiny vázající penicilin (PBPs). Dnes je základní limitací použití tohoto jinak velmi potentního beta-laktamu právě rozvoj rezistence jak mezi zástupci z čeledi enterobakterií, tak také u kmenů *Pseudomonas aeruginosa*. Spojení ceftazidimu s avibaktamem dramaticky zvyšuje využitelnost tohoto antibiotika vůči jinak rezistentním kmenům bakterií, a to jak multirezistentním kmenům *Pseudomonas*

aeruginosa, tak kmenům enterobakterií s produkcí širokospektrých beta-laktamáz, včetně serinových karbapenemáz (9). Mezi základní indikace použití ceftazidimu/avibaktamu patří komplikované intraabdominální infekce, komplikované močové infekce, nozokomiální a ventilátorové pneumonie a dále je určen k léčbě infekcí vyvolaných gramnegativními aerobními mikroorganismy u dospělých pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (tedy i v případě infekcí kůže a měkkých tkání). Dávkování přípravku je 2,5 g každých 8 hodin. Přípravek je určen výhradně k intravenóznímu podání a délka podání infuze by měla být 2 hodiny (10).

Vysoká účinnost ceftazidimu/avibaktamu byla prokázána i in-vitro, kde na 21 850 izolátů enterobakterií byla účinnost ceftazidimu/avibaktamu 99,0%. U 6150 izolátů *Pseudomonas aeruginosa* bylo 92,3 % citlivých a u MDR *Pseudomonas aeruginosa* bylo 66,2 % izolátů citlivých (11).

Závěr

Infekční komplikace u pacientů se závažným termickým traumatem jsou charakterizovány spirálovým antibiotickým efektem s postupnou selekcí multirezistentních kmenů a zmenšujícím se spektrem použitelných antimikrobiálních léčiv v terapii (12). V kazuistice prezentujeme

první použití nového cefalosporinu s nebetalaktamovým inhibitorem v terapii infekčních komplikací pacienta s termickým traumatem. Zavádění nových antimikrobiálních preparátů je nezbytné pro úspěšnou terapii popálených pacientů. Vzhledem k vysoké efektivitě můžeme očekávat nárůst použití ceftazidimu/avibaktamu v terapii infekčních komplikací nejen na poli popáleninové medicíny.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV19-05-00214 a NU20-05-00166. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Bourgi J, Said J-M, Yaakoub C, et al. Bacterial infection profile and predictors among patients admitted to a burn care center: A retrospective study. *Burns*. Published online May 2020;S0305417920303570. doi:10.1016/j.burns.2020.05.004
2. Königová R, Bláha J. Univerzita Karlova. Komplexní léčba popáleninového traumatu. Karolinum, Praha. 2010: 304–315.
3. Bahemia IA, Muganza A, Moore R, et al. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: A 5 year review in an adult burns unit. *Burns*. 2015; 41(7): 1536–1542. doi:10.1016/j.burns.2015.05.007
4. Escolà-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. New antibiotics for the treatment of infections by multidrug-resistant microorganisms. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020; 154(9): 351–357. doi:10.1016/j.medcle.2019.11.005
5. Ramalheira E, Stone GG. Longitudinal analysis of the in vi-

- tro activity of ceftazidime/avibactam versus Enterobacteriaceae, 2012–2016. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 19: 106–115. doi:10.1016/j.jgar.2019.07.003
6. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(4): 520–524. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015
7. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 321–331.
8. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jun; 55(6): 1050–1051. doi: 10.1093/jac/dki130. PMID: 15872044.
9. Lipový B, Hanslianová M. Efficacy of new cephalosporins in treatment of multidrug-resistant strains of gram-negati-

- ve bacteria in burn patients. *Burns*. 2019; 45(7): 1724–1725. doi:10.1016/j.burns.2019.06.005
10. ZAVICEFTA, 2G/0,5G INF PLV CSL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 11.08.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209414&tab=texts>
11. Stone GG, Seifert H, Nord CE. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative isolates collected in 18 European countries, 2015–2017. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020; 56(3): 106045. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106045
12. Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2019; 45(7): 1495–1508. doi:10.1016/j.burns.2019.07.006

