

Klinická farmakologie a farmacie

2022

3

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

Comparison of Mw\Pharm 3.30 (DOS) and Mw\Pharm ++ (Windows) Versions of Pharmacokinetic Software for PK/PD Modelling of Vancomycin in Continuous Administration

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Je možná farmakologická eradikace HIV?

Post-COVID-19 plúcna fibróza a možnosti jej liečby

Využití taurolidinu v prevenci a léčbě katérových infekcí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Neonatalní abstinční syndrom: okénko nejnovější zahraniční praxe léčby

KAZUISTIKA

Otrava lerkanidipinem

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

- 85** Marcela Hricova, Blanka Koristkova, Eliska Vavreckova, Ivana Kacirova, Hana Brozmanova, Milan Grundmann
Comparison of Mw\Pharm 3.30 (DOS) and Mw\Pharm ++ (Windows) Versions of Pharmacokinetic Software for PK/PD Modelling of Vancomycin in Continuous Administration

HLAVNÍ TÉMA – FARMAKOTERAPIE INFEKČNÍCH NEMOCÍ

- 93** Svatava Snopková, Petr Husa, Šárka Kozáková
Je možná farmakologická eradikace HIV?
- 101** Štefan Laššán, Monika Laššánová
Post-COVID-19 plicna fibróza a možnosti jej léčby
- 108** Jakub Víšek, Lenka Ryšková, Alena Machačová, Martina Maříková, Vladimír Blaha
Využití taurolidinu v prevenci a léčbě katéetrových infekcí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 111** Kateřina Olga Koutská
Neonatální abstinenci syndrom: okénko nejnovější zahraniční praxe léčby

KAZUISTIKA

- 115** Marek Pecha, Vladimír Halouzka, Lukáš Daniš, Peter Ondra
Otrava lerkanidipinem

NEKROLOG

- 118** Jiří Vítovec, Pavel Anzenbacher
Vzpomínky na prof. RNDr. Jaroslava Květinu, DrSc., Dr.h.c.

Klinická farmakologie a farmacie

Ročník 36, 2022, číslo 3, vychází 4x ročně

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

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

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

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

Eva Dokoupilová
 dokoupilova@solen.cz

Grafická úprava a sazba:

Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223.

Citační zkratka: Klin. farmakol. farm.

ISSN 1803-5353 (on-line)

Časopis je indexován v:

Embbase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca

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

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

Comparison of Mw\Pharm 3.30 (DOS) and Mw\Pharm ++ (Windows) Versions of Pharmacokinetic Software for PK/PD Modelling of Vancomycin in Continuous Administration

Marcela Hricova¹, Blanka Koristkova^{1,2}, Eliska Vavreckova¹, Ivana Kacirova^{1,2}, Hana Brozmanova^{1,2}, Milan Grundmann¹

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

²Department of Clinical Pharmacology, Institute of Laboratory Medicine, University Hospital Ostrava, Ostrava

Objective: For a long time, the Mw\Pharm software suite (MEDI\WARE, Prague, Czech Republic/Groningen, Netherlands) has been used for PK/PD modelling in therapeutic drug monitoring (TDM). The aim of this study was to find the best model in the newer Windows version of Mw\Pharm++ 1.3.5.558 (WIN) for continuous administration of vancomycin.

Patients: Twenty adult patients with a mean age of 66 ± 12 years, body weight 85 ± 16 kg, and median dose 1,625 g/24 h were repeatedly examined for vancomycin.

Methods: Concentrations predicted by "#vancomycin_adult_k_C2", "#vancomycin_adult_C2", "vancomycin_adult_C2", "vancomycin_C1" WIN models and "vancomycin (cont.inf.) %ahz" (DOS1) and "vancomycin adult" DOS models were compared with the measured values and with the DOS1 model.

Statistics: Percentage prediction error (%PE) calculated as (predicted-measured)/measured or (predicted-DOS1)/DOS1, RMSE, Bland-Altman bias, Pearson's coefficient of rank correlation (R), Student's t-test. Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism version 5.00 for Windows.

Results: %PE values varied between $-3.2 \pm 33.0\%$ and $-7.4 \pm 36.7\%$, with the exception of "vancomycin_C1", the only one-compartment model, where it was $-20.8 \pm 39.4\%$. The best outcomes were achieved with "vancomycin adult". The "#vancomycin_adult_k_C2" model produced the lowest %PE, RMSE, and Bland-Altman bias among the WIN models, but its correlation (Pearson's R) was less tight. RMSE was the same in "vancomycin_adult_C2" while %PE and Bland-Altman bias were similar, with slightly better correlation when compared to "#vancomycin_adult_k_C2". The %PE value between the two DOS models was $4.1 \pm 13.9\%$ (NS); "vancomycin adult" produced slightly better outcomes than DOS1.

Conclusion: "vancomycin_adult_C2" and "#vancomycin_adult_k_C2" produced the best outcomes between WIN models. Both DOS models produced lower bias and their prediction was comparable.

Key words: PK/PD modelling, vancomycin, Mw\Pharm, therapeutic drug monitoring, continuous administration.

Porovnání Mw\Pharm 3.30 (DOS) a Mw\Pharm ++ (Windows) verze farmakokinetického softwaru pro PK/PD modelování hladin vankomycinu aplikovaného v kontinuální infuzi

Účel studie: Mw\Pharm software (MEDI\WARE, Prague, Czech Republic / Groningen, Netherlands) je dlouhodobě používán pro PK/PD modelování pro terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM). Cílem práce bylo najít nejvhodnější model pro kontinuální aplikaci vankomycinu v novější Windows verzi Mw\Pharm++ 1.3.5.558 (WIN).

Pacienti: 20 dospělých pacientů (průměrný věk 66 ± 12 let, hmotnost 85 ± 16 kg), bylo opakovaně vyšetřeno na hladinu vankomycinu. Medián dávky byl 1 625 g/24 h. Koncentrace vankomycinu predikované pomocí WIN modelů „#vancomycin_adult_k_C2“, „#vancomycin_adult_C2“, „vancomycin_adult_C2“, „vancomycin_C1“ a DOS modelů „vancomycin (cont.inf.) %ahz“ (DOS1) a „vancomycin adult“ byly porovnány s naměřenou hodnotou a DOS1 modelem.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTOROKY: PharmDr. Blanka Kořistková, Ph.D., blanka.koristkova@osu.cz

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):85-92

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 15. 7. 2022

Statistika: Průměrná procentuální chyba predikce (% PE) vypočtená jako (predikovaná – změřená)/změřená, příp. (predikovaná-DOS1)/DOS1, RMSE, Bland-Altmanova bias, Pearsonův korelační koeficient (R), Studentův t-test. Statistická analýza byla provedena pomocí GraphPad Prism version 5.00 pro Windows.

Výsledky: % PE se pohybovala mezi $-3,2 \pm 33,0\%$ a $-7,4 \pm 36,7\%$, s výjimkou jednodokpartmentového modelu „vancomycin_C1“, kde byla $-20,8 \pm 39,4\%$. Nejlepší výsledky byly dosaženy modelem „vancomycin adult“. Model „#vancomycin_adult_k_C2“ produkoval nejnižší % PE, RMSE and Bland-Altman bias mezi WIN modely, ale korelace byla slabší. Korelace byla mírně lepší u modelu „vancomycin_adult_C2“ RMSE byl stejný, % PE a Bland-Altmanova bias byly obdobné jako u modelu „#vancomycin_adult_k_C2“. % PE mezi oběma DOS modely byla $4,1 \pm 13,9\%$ (NS); „vancomycin adult“ měl mírně lepší výsledky než DOS1.

Závěr: Z WIN modelů byly nejlepší výsledky dosaženy modely „vancomycin_adult_C2“ a „#vancomycin_adult_k_C2“. Oba DOS modely produkovaly nízkou bias a jejich predikce byly srovnatelné.

Klíčová slova: PK/PD modelování, vancomycin, Mw\Pharm, terapeutické monitorování léků, kontinuální infuze.

Introduction

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used for the treatment of severe infection, with its use being limited by its nephrotoxicity and ototoxicity. Vancomycin nephrotoxicity can be avoided by therapeutic drug monitoring (TDM) (1–4). Vancomycin pharmacodynamics is time-dependent, which means that the clinical outcome is not dependent on the maximum concentration (C_{max}), but on the time above the minimum inhibitory concentration (MIC). The clinical effect can be better described by the area-under-the-concentration-curve (AUC) where 400–600 mg/L are required (3). As high C_{max} is not necessary, continuous administration could be more suitable than intermittent dosage. This method of administration allows to aim for a higher therapeutic range of 15–20 mg/L, compared to 10–20 mg/L when intermittent dosage is used. The target range can be increased to 20–25 mg/L in severe infection, especially at the beginning of treatment, with lower incidence of nephrotoxicity (5). The desired AUC can be obtained by multiplying the concentration with a factor of 24 (3). Even though the plateau concentration at steady state is in fact a straight line, in 1997 there were only two computer programs that were able to handle continuous vancomycin administration (6).

In our area, the treating doctor, with input from an antibiotic centre, chooses the vancomycin initial dose. Vancomycin plasma concentration measurement is recommended on the second or third day of treatment. Vancomycin dosage is then optimised using Bayesian modelling, with the aid of the Mw\Pharm 3:30 software (DOS) (7). A Windows

version, with a broader spectrum of models, has been available since 2014 as a response to declining support of the DOS operating system on the later versions of Windows. After its release, the company had decided to discontinue the development of the DOS version. As the estimates produced by the available WIN models are not based on our population, and they differ from DOS, an assessment of WIN models prediction quality for extrapolation was necessary. Several models are available for vancomycin prediction in both DOS and WIN versions.

The aim of the study was to find the best model for vancomycin in both WIN and DOS versions of the Mw\Pharm software.

Methods

Patients

Request forms for routine TDM of vancomycin were used as data sources. Twenty adult patients repeatedly examined for vancomycin concentrations during 2016–2019 were included in the study. The exclusion criteria were fewer than two examinations and intermittent dialysis. The cohort characteristic is given in Table 1. The initial dose was estimated by the treating doctor. The median dose was 1,625 mg/24 hr (min 250 mg, max 5,000 mg), and the dose/kg was 19.6 mg/kg (min 0.25 mg/kg, max 58.8 mg/kg). A loading dose of 500–1,000 mg was given to seven patients – to six of them at the commencement of therapy and one patient (No. 20) received a bolus of 1,000 mg on day four (Add Fig. 1, Add Fig. 2). Six samples from four patients were taken by temporary interruption of administration due to high levels.

Tab. 1. Patient characteristics

	mean ± SD
Age (yrs)	66 ± 12
Gender (male/female)	13/7
Weight (kg)	85 ± 16
Height (cm)	170.0 ± 10.8
Serum creatinine (µmol/L)	112 ± 70
Site of infection	
lung	14
blood	19

The Ethics Committee of University Hospital Ostrava approved the study and all protocols on Feb 21st 2019. Reference number 163/2019.

Vancomycin analysis

Vancomycin serum concentration was analysed by LC-MS/MS (8). Commercial quality controls (Roche Diagnostics, Germany) at three levels (low, middle, and high) were measured every day, together with the batch of patients' samples, and their concentrations were in the declared range.

Pharmacokinetics analysis

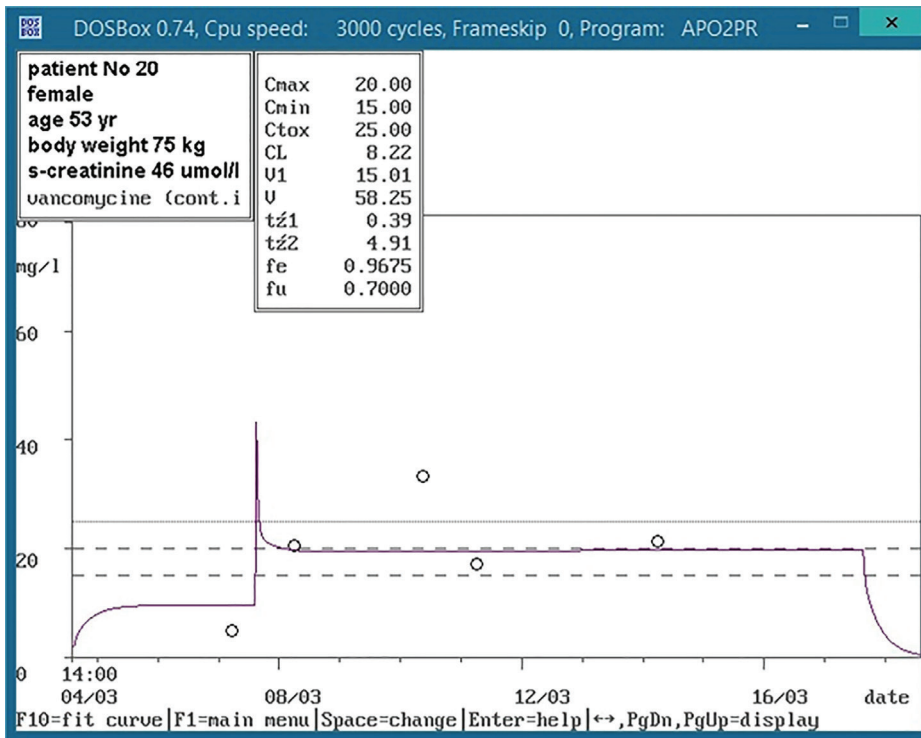
Pharmacokinetics analysis was performed by using two versions of the Mw\Pharm software (MEDI\WARE, Prague, Czech Republic/Groningen, Netherlands): Mw\Pharm 3:30 (1997) (DOS) and Mw\Pharm++ 1.3.5.558 (2016) (Windows).

The clearance (CL) of vancomycin was calculated by Formula 1.

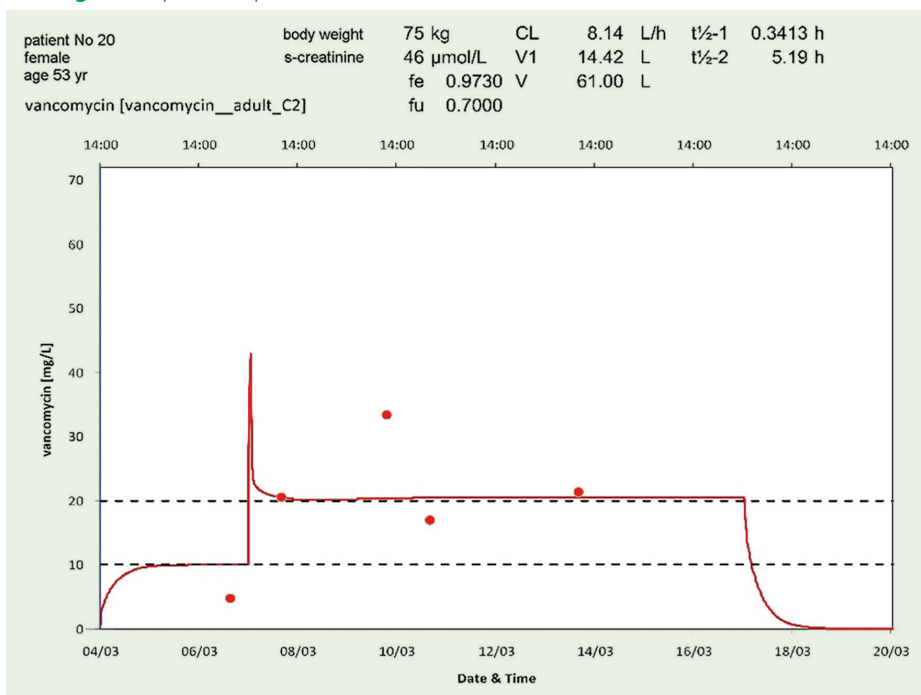
$$CL = CL_m * \frac{BSA}{1.85} + fr * CL_{Cr}$$

CL – represents total clearance, CL_m – non-renal clearance, BSA – body surface area, fr – renal fraction, CL_{Cr} – creatinine clearance

Add Fig. 1. Graphical output of DOS1 model



Add Fig. 2. Graphical output of WIN3 model



The formula is based on the assumptions that CL is related to the CLcr and CLm is linearly related to BSA. CLcr is calculated by Jelliffe II equation (9). BSA is calculated according to Du Bois and Du Bois (10). The “#vancomycin_adult_k_C2” model (WIN1) uses renal (kelr) and metabolic (kelm) elimination rate constants instead of fr or Clm, respectively. The parameters were converted by Formula 2 and Formula 3, respectively,

$$fr = kelr * V1 * LBMc * \frac{1000}{60} * \frac{1.73}{BSA} \quad (2)$$

$$Clm = kelm * V1 * LBMc * \frac{1.85}{BSA} \quad (3)$$

V1 represents the volume of distribution and LBMc is lean body mass corrected for fat distribution calculated according to Chennavasin (11). The population-based parameters of all the models are given in Table 2.

The Marquardt algorithm was used for extrapolation.

Examples for graphical output of DOS1 and WIN3 models are shown in Add Fig. 1 and Add Fig. 2, respectively.

Model evaluation

Concentrations predicted by the “vancomycin (cont.inf.) %ahz” (DOS1) and “vancomycin adult” (DOS2) DOS models and by the “#vancomycin_adult_k_C2” (WIN1), “#vancomycin_adult_C2” (WIN2), “vancomycin_adult_C2” (WIN3), and “vancomycin_C1” (WIN4) Windows models were compared with the measured concentration and the concentration predicted by the DOS1 model. All models were two-compartmental, with the exception of WIN4 which is one-compartmental. Predictions by all models were evaluated retrospectively. Percentage prediction error (%PE), RMSE, and Bland-Altman plot were used for prediction precision evaluation. %PE was calculated as the difference between the predicted and the measured value (Formula 4), or as the difference between models (Formula 5). RMSE was calculated according to Formula 6.

$$\%PE = \frac{predicted - measured}{measured} \quad (4)$$

$$\%PE = \frac{predicted (WIN) - predicted (DOS1)}{predicted (DOS1)} \quad (5)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \times \sum (\%PE)^2} \quad (6)$$

All values are presented as mean ± standard deviation (SD). Due to normal distribution of values, statistical analysis was performed by using paired Student’s t-test. The Prism 5.0 software by GraphPad Software was used for statistical analysis (Pearson’s R, Student’s t-test, Bland-Altman plot).

Results

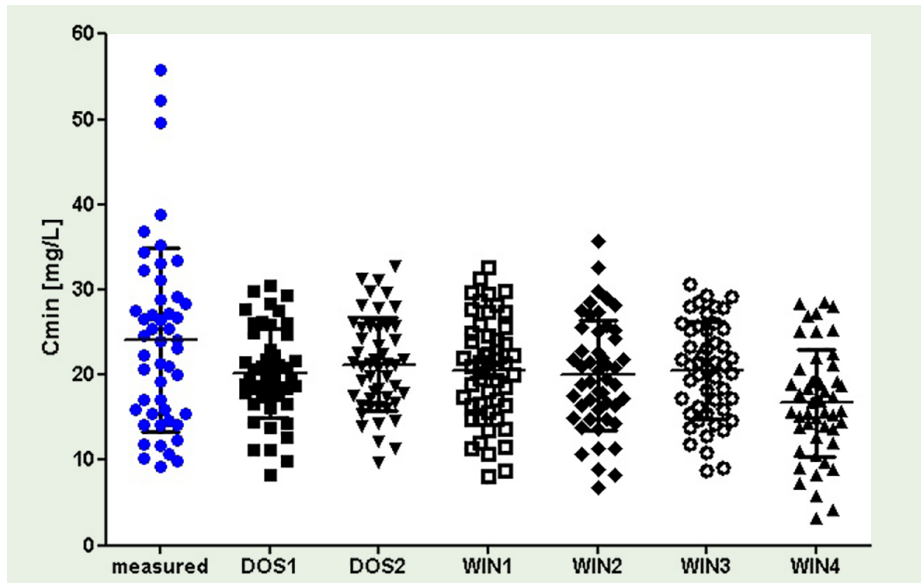
Best model selection

Vancomycin concentrations predicted by all models are shown in Fig. 1. Mean concentrations predicted by the models were significantly lower than the measured concentrations (Table 3). Mean values of %PE varied from –3.2 in DOS2 to –20.8% in WIN4.

ORIGINALNÍ PRÁCE

COMPARISON OF MW\PHARM 3.30 (DOS) AND MW\PHARM ++ (WINDOWS) VERSIONS OF PHARMACOKINETIC SOFTWARE FOR PK/PD MODELLING OF VANCOMYCIN IN CONTINUOUS ADMINISTRATION

Fig. 1. Vancomycin concentration measured and predicted by models



Tab. 2. Pharmacokinetic parameters of vancomycin. k_{12} , k_{21} – rate constants, k_{elm} – elimination rate constant non-renal, k_{elr} – elimination rate constant renal, $V1$ – volume of distribution related to lean body mass, fr – renal fraction. Individualized data presented as mean \pm standard deviation. ‡ $P < 0.0001$, $^{\parallel}$ $P < 0.01$, § $P < 0.05$ compared to population data; † $P < 0.0001$, * $P < 0.05$ compared to DOS1

	V1	k_{12}	k_{21}	k_{elr}	fr	Cl_m	k_{elm}
population							
DOS1	0.17	0.92	0.46	0.0037			
DOS2	0.21	1.12	0.48		0.75	0.21	
WIN1	0.21	1.12	0.48	0.00327			0.0143
WIN2	0.21				0.75	0.21	
WIN3	0.21	1.12	0.48		0.75	0.21	
WIN4	0.39				0.79		
fitted							
DOS1	0.20 \pm 0.03 [†]	0.99 \pm 0.08 [†]	0.39 \pm 0.14	0.004 \pm 0.0007			
DOS2	0.31 \pm 0.40	1.18 \pm 0.17 ^{§,†}	0.40 \pm 0.11 [†]		0.84 \pm 0.31		
WIN1	0.24 \pm 0.03 ^{†,†}	1.27 \pm 0.22 ^{†,†}	0.43 \pm 0.06 ^{*,†}	0.004 \pm 0.001			
WIN2	0.22 \pm 0.02 ^{†,†}				0.69 \pm 0.47		
WIN3	0.23 \pm 0.03 ^{†,†}	1.25 \pm 0.18 ^{†,†}	0.44 \pm 0.06 ^{,†}		0.85 \pm 0.33 [*]		
WIN4	0.46 \pm 0.20 ^{*,*}				0.72 \pm 0.40		

Tab. 3. Vancomycin serum levels (VCM), % prediction error (%PE), RMSE, Bland-Altman bias – comparison to measured values. Data presented as mean \pm SD. ‡ $P < 0.0001$, ** $P < 0.005$, * $P < 0.05$ compared to measured; † $P < 0.0001$ compared to DOS1

	VCM concentration [mg/L]	%PE [%]	RMSE [%]	Bland-Altman bias \pm SD (95% limits of agreement)
measured	24.1 \pm 10.8			
DOS1	20.2 \pm 5.3 ^{**}	-5.7 \pm 34.5	35	3.96 \pm 9.15 (-14.0-21.9)
DOS2	21.2 \pm 5.5 [*]	-3.2 \pm 33.0	33	3.29 \pm 8.74 (-13.8-20.4)
WIN1	20.6 \pm 6.2 [*]	-4.4 \pm 36.4	36	3.55 \pm 9.17 (-15.0-22.1)
WIN2	20.0 \pm 6.4 ^{**}	-7.4 \pm 36.7	37	4.09 \pm 9.10 (-13.7-21.9)
WIN3	20.5 \pm 5.7 [*]	-4.5 \pm 36.2	36	3.64 \pm 9.22 (-14.4-21.7)
WIN4	16.7 \pm 6.3 ^{†,†}	-20.8 \pm 39.4 [†]	44	7.41 \pm 11.44 (-15.0-29.8)

Tab. 4. Vancomycin serum levels (VCM), % prediction error (%PE), RMSE, Bland-Altman bias – comparison to DOS1 model. Data presented as mean \pm SD

	%PE [%]	RMSE [%]	Bland-Altman bias \pm SD (95% limits of agreement)
DOS2	4.1 \pm 13.9	14	-0.66 \pm 2.48 (-5.5-4.2)
WIN	-16.8 \pm 24.9	30	3.44 \pm 5.06 (-6.5-13.4)
WIN1	1.7 \pm 15.2	15	-0.42 \pm 2.75 (-5.8-5.0)
WIN2	-1.4 \pm 15.8	16	0.13 \pm 3.03 (-5.8-6.1)
WIN3	1.7 \pm 12.7	13	-0.33 \pm 2.31 (-4.8-4.2)

The best outcomes in terms of %PE, RMSE, Bland-Altman bias as well as Pearson's R were obtained with the DOS2 model. WIN1 produced the lowest %PE and Bland-Altman bias (Table 3, Fig. 2) among the WIN models, but the correlation (Pearson's R) between the predicted and measured vancomycin values was less tight (Fig. 3). RMSE was the same while %PE and Bland-Altman bias were almost the same in the WIN3 model, with a slightly better correlation than the WIN1 model.

Comparison of pharmacokinetics parameters

The DOS2 and WIN1–3 models use the same population-based pharmacokinetics parameters (Table 2). The DOS1 model uses lower V1 and both rate constants, whereas the one-compartment WIN4 model uses higher V1 and renal fraction.

When compared to population-based data, all two-compartment models used higher V1, rate constant k_{12} , and fr, with the exception of fr in WIN2, while k_{21} was slightly lower. WIN4 used higher V1 and lower fr. WIN1–3 models used slightly higher V1 than DOS1, 0.22–0.24 vs. 0.20 L/kg LBMc, $P < 0.0001$. k_{12} was higher in WIN1 and WIN3 –1.27 and 1.25, respectively vs. 0.99, $P < 0.0001$. DOS2 used higher V1 and k_{12} , whereas its k_{21} was similar to DOS1 (Table 2).

Comparison to DOS1 model

All three two-compartment WIN models (WIN1–WIN3) produced similar %PE and RMSE when compared with the DOS1 model (Table 4). %PE and Bland-Altman bias were the lowest in the WIN2 model, whereas RMSE was the lowest and Pearson's R was the highest in the WIN3 model. %PE, Bland-Altman bias, and Pearson's R were higher, but RMSE was similar in the DOS2 model, compared to the WIN models. The one-compartment WIN4 model differed most from the DOS2 model. Bland-Altman plots for all model comparisons are shown in Fig. 4.

The Pearson's R between vancomycin concentrations predicted by the WIN and DOS models varied from 0.631 to 0.941, $P < 0.0001$ (Fig. 5).

The Pearson's R between %PE produced by DOS1 and those produced by other models varied from 0.830 to 0.930 (Fig. 6), $P < 0.0001$.

Fig. 2. Bland-Altman analysis of measured and predicted vancomycin concentrations by (A) WIN1, (B) WIN2, (C) WIN3, (D) WIN4, (E) DOS1, (F) DOS2

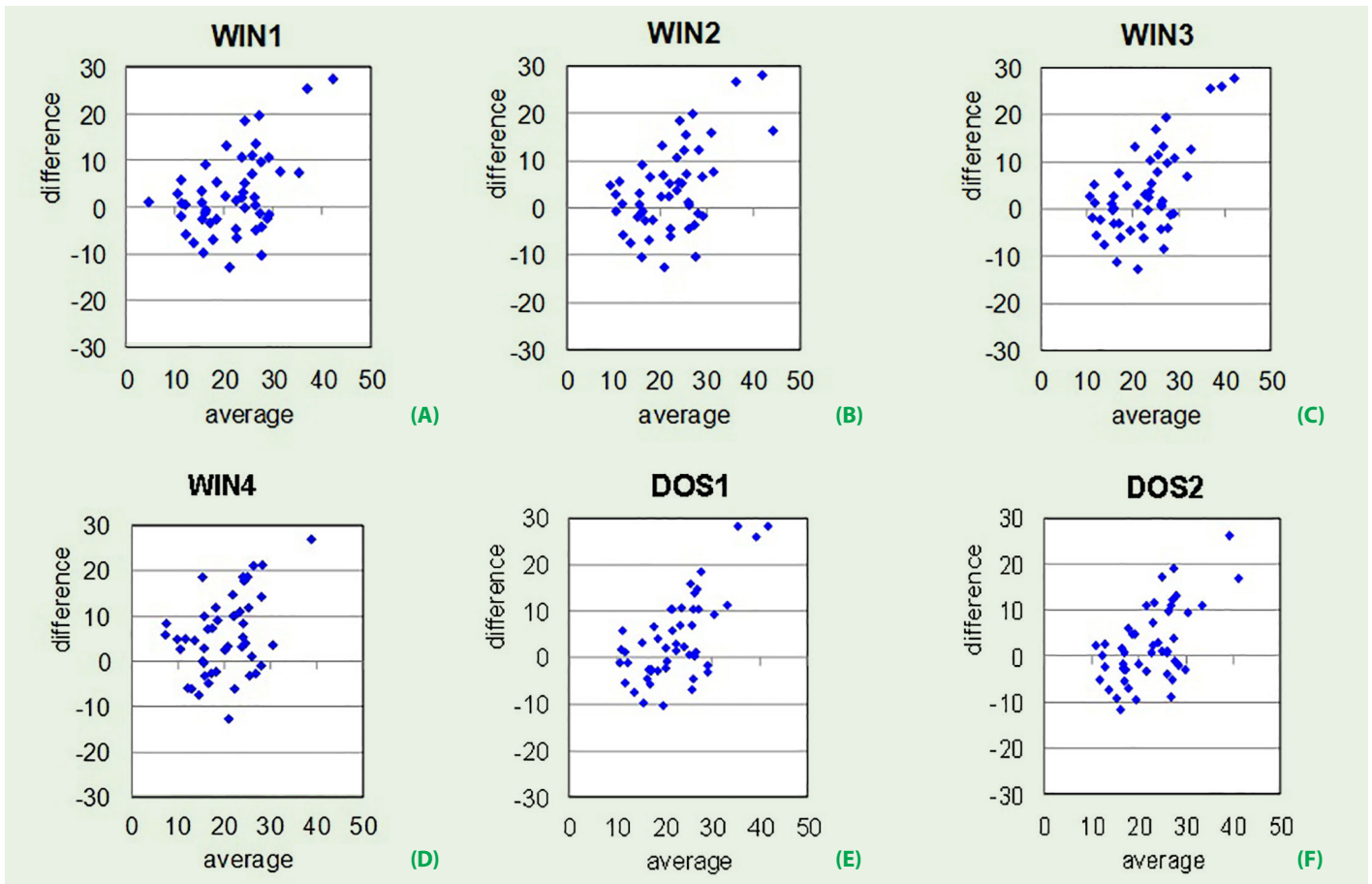
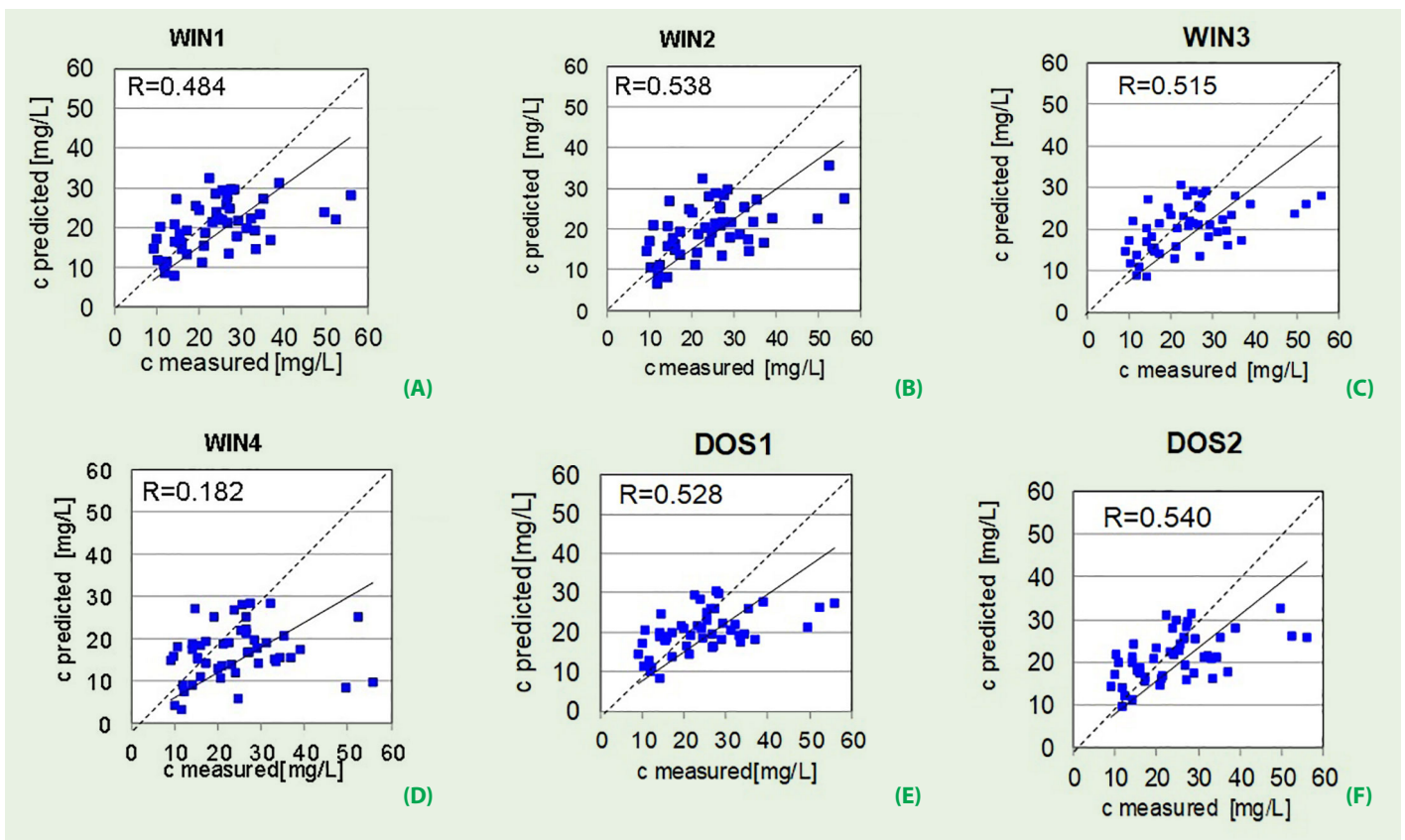


Fig. 3. Comparison of vancomycin concentrations predicted by DOS1 and predicted by (A) WIN1 model, (B) WIN2 model, (C) WIN3 model, (D) WIN4 model, (E) DOS1 model. The full line represents linear regression, while the dashed line is the line of identity ($y = x$). $R = \text{Pearson's } R$



ORIGINALNÍ PRÁCE

COMPARISON OF MW\PHARM 3.30 (DOS) AND MW\PHARM ++ (WINDOWS) VERSIONS OF PHARMACOKINETIC SOFTWARE FOR PK/PD MODELLING OF VANCOMYCIN IN CONTINUOUS ADMINISTRATION

Fig. 4. Bland-Altman analysis of predicted vancomycin concentrations by (A) WIN1 and DOS1, (B) WIN2 and DOS1, (C) WIN3 and DOS1, (D) WIN4 and DOS1, (E) DOS1 and DOS2

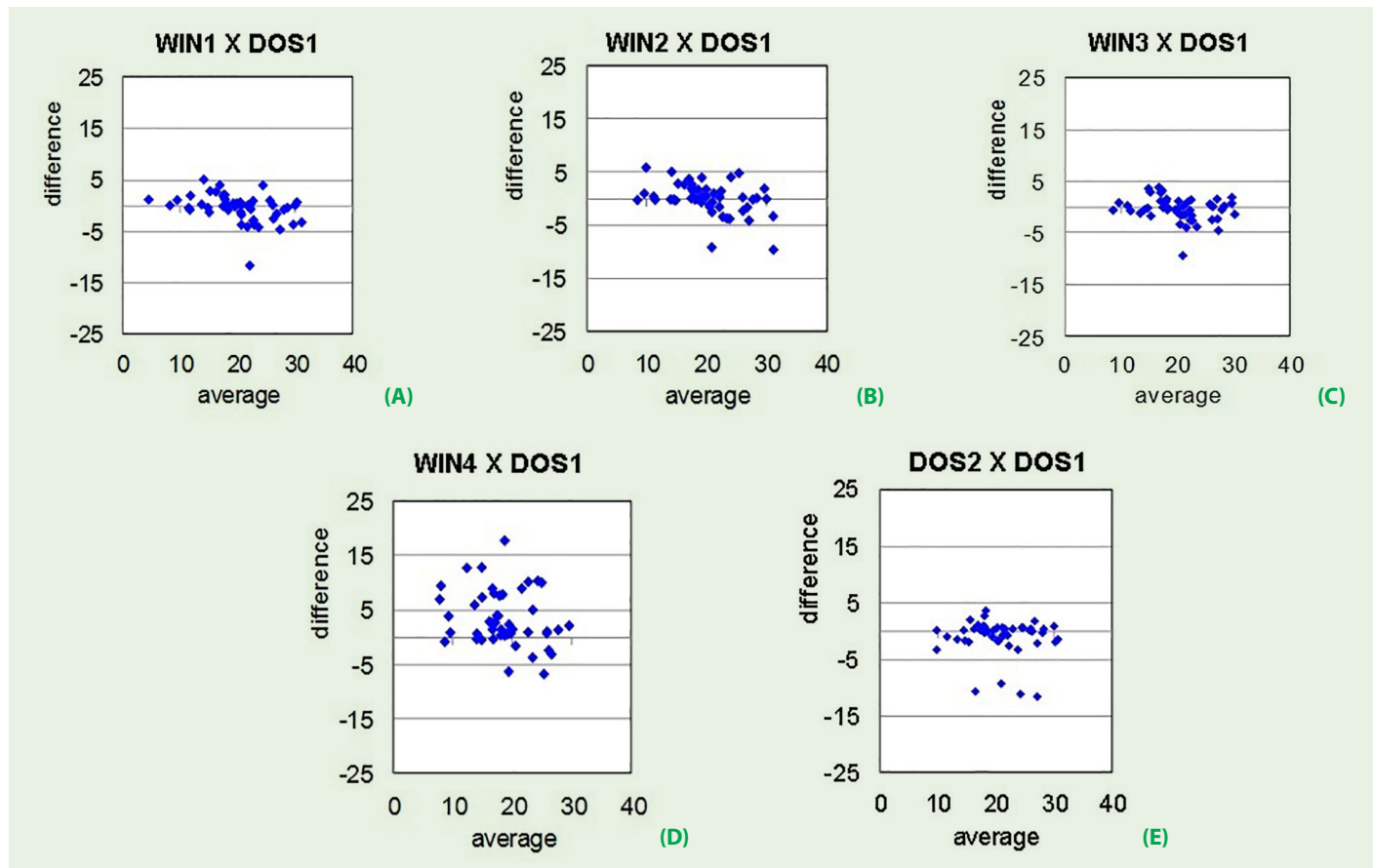
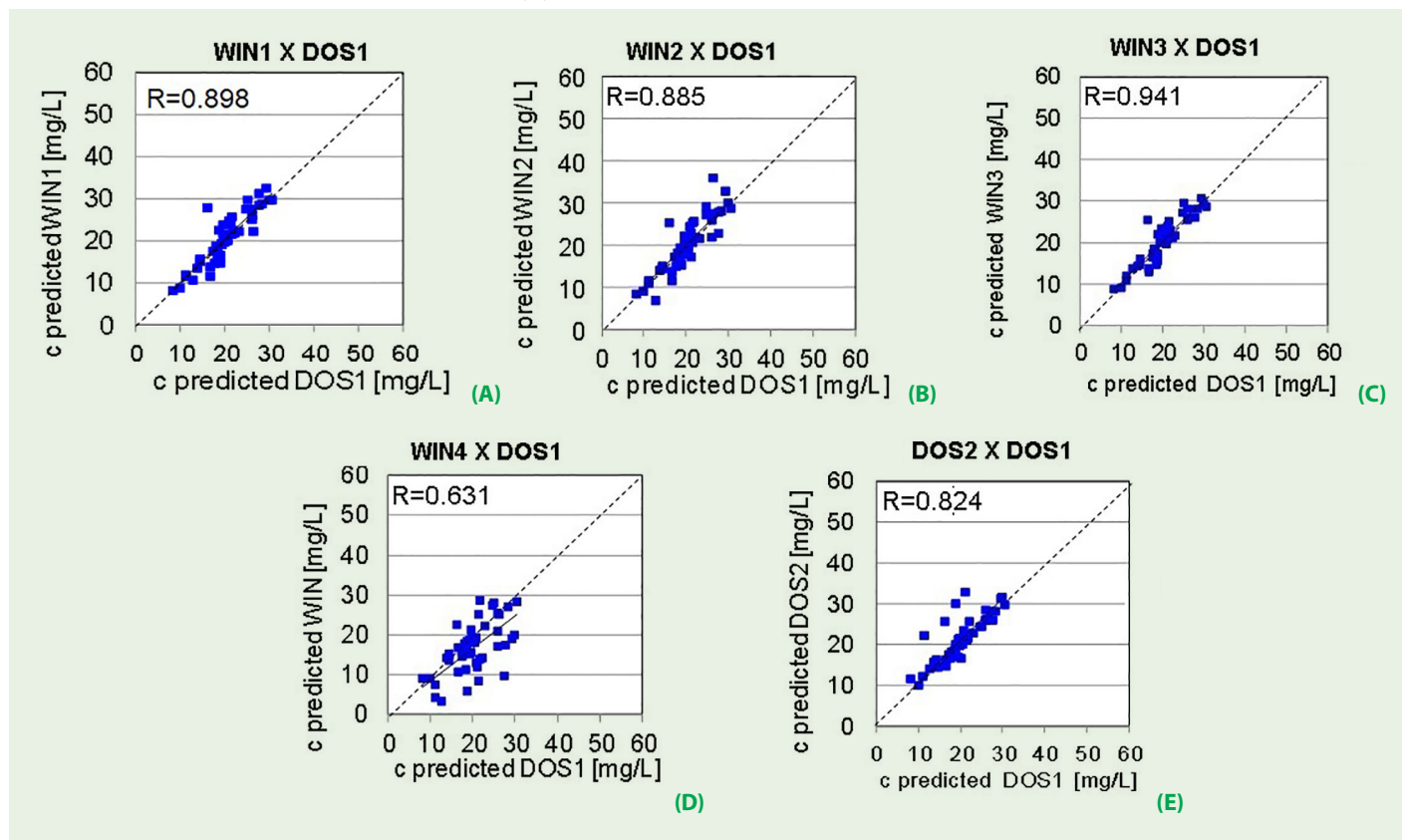


Fig. 5. Comparison of vancomycin concentrations (A) WIN1 model, (B) WIN2 model, (C) WIN3 model, (D) WIN4 model, (E) DOS1 model. The full line represents linear regression, while the dashed line is the line of identity ($y = x$). $R =$ Pearson's R , $P < 0.0001$



Linear regressions were near ideal, with the exception of the one-compartment WIN4 model.

Discussion

Continuous administration

The advantage of continuous administration of vancomycin is a lower risk of nephrotoxicity, despite aiming for a higher therapeutic range. As described by Flannery et al.'s (5) meta-analysis of critically ill patients, the odds of acute kidney injury declined by 50% compared to intermittent administration. However, continuous administration of vancomycin is rarely used in our area, and if so, only in intensive care units (ICU), as it is preferable to use a central line due to possible endothelial cell toxicity (5). The disadvantages are: one intravenous access is permanently occupied, the patient's movement is restricted, and, from the clinical point of view, in the case of underdosing the plasma levels remain insufficient for the entire duration of the dosing interval.

Model selection

The Mw\Pharm DOS version offers two models for continuous vancomycin administration,

while the Windows version offers several models for the prediction of vancomycin kinetics. With paediatric models excluded, four WIN models remained available for the prediction of continuous vancomycin administration in adults. According to the Mw\Pharm manual (12) and manufacturer personal information (13), the source of population-based data for the DOS2 and WIN models was a study performed by Rodvold et al. (14). Patients in the reference group, compared to our patient group, were younger (55 ± 16 yrs vs. 66 ± 12 yrs), their body weight was slightly higher (88 ± 21 kg vs. 85 ± 16 kg), and had lower renal function (serum creatinine 1.4 ± 0.8 mg/dL, i.e. $123.8 \mu\text{mol/L} \pm 70.7 \mu\text{mol/L}$ vs. $112 \pm 70 \mu\text{mol/L}$).

Because of the high correlation between fluorescence polarization immunoassay (FPIA) and LC-MS/MS analytical techniques, where linear regression models are near ideal (8), the choice of analytical method for model estimation (i.e. FPIA) is not expected to have been responsible for any significant differences in model outcomes.

As models are usually based on a different reference population than the population that is being examined, their potential differences

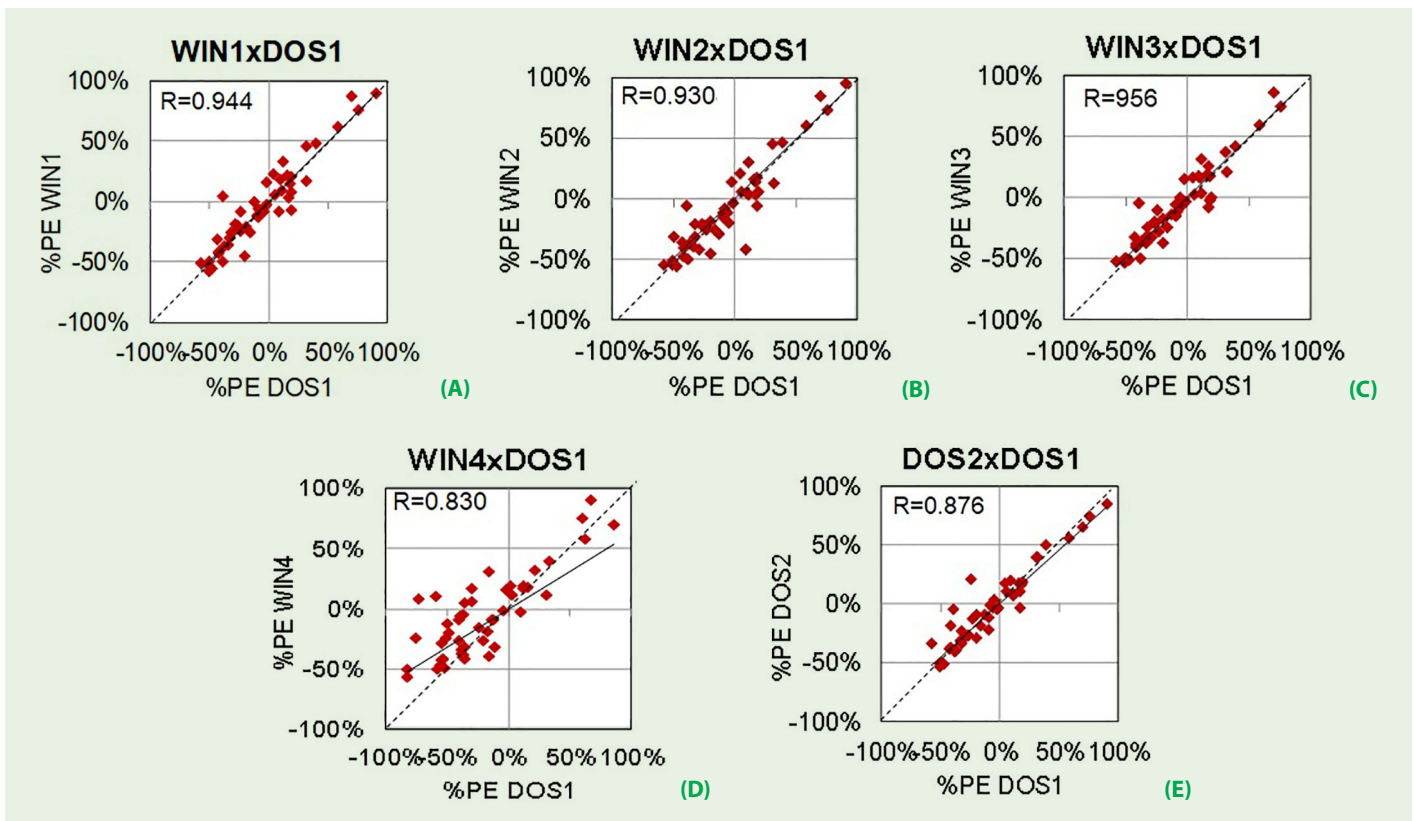
must be considered to avoid inaccurate prediction and insufficient therapy.

Four WIN models and two DOS models for prediction of vancomycin concentration during continuous administration were compared with the values measured. The results presented show that vancomycin concentrations predicted by all models were statistically different from the values measured. %PE in two-compartment models (DOS1, DOS2, WIN1-WIN3) varied from -7.4 to -3.2% , which could be considered as clinically insignificant. The %PE values produced by DOS1 and by other models were in high correlation with linear regression line (near ideal). This means that the large bias produced by unexpected outlier values was caused either by sampling error or unstable condition of a critically ill patient, something not possible to be predicted by any model, as seen in Add Fig. 1 and Add Fig. 2.

Even though only an error of 8% for the one-compartment model has been described in the literature (15), the WIN4 one-compartment model produced a %PE of -21% , which makes it unsuitable for TDM of vancomycin under continuous administration.

As a different (higher) therapeutic range is used for continuous administration, it might

Fig. 6. Comparison of %PE produced by (A) WIN1 and DOS1 model, (B) WIN2 and DOS1 model, (C) WIN3 and DOS1 model, (D) WIN4 and DOS1, (E) DOS1 and DOS2. The full line represents linear regression, while the dashed line is the line of identity ($y = x$). $R =$ Pearson's R , $P < 0.0001$



be useful to use one model for intermittent and another for continuous administration, with respective therapeutic ranges saved into each model, preferably WIN3 / DOS2 and WIN1 / DOS1, respectively (16).

We did not identify any papers in the literature (PubMed) testing the predictive performance of the Mw\Pharm models. Fuchs et al. (6) compared 12 programs for TDM in 2013. All programs were scored against pharmacokinetic relevance, user-friendliness, computing aspects, interfacing, and storage. Mw\Pharm and TCIWorks scored the highest. Altogether, five programs were able to handle data for continuous administration, irregular regimens, and changes in the drug kinetics due to changes in renal function or interruption of drug treatment (Mw\Pharm, TCIWorks, MM-USC*PACK©, Kinetidex®, and T.D.M.S. 2000TM).

Avent et al. (17) compared seven Bayesian dosing programs for antimicrobial therapy,

including Mw\Pharm, that were available in 2019. All of those programs allow an a-priori regimen, the first dose handled, and a non-steady-state situation. The programs were not assessed for continuous administration. All programs allow the flexibility to choose appropriate target parameters to tailor the recommendations to a given patient. However, they require skilled personnel with an understanding of pharmacokinetics and pharmacodynamics to use and interpret the information.

Conclusion

The Windows models "#vancomycin_adult_k_C2", "#vancomycin_adult_C2", "vancomycin_adult_C2", "vancomycin_C1" and DOS models "vancomycin (cont.inf.) %ahz" and "vancomycin adult" in the Mw\Pharm software versions ++1.3.5.558 (Windows) and 3:30 (DOS) were compared. Both DOS models pro-

duced comparable results. The best results among the WIN models were achieved by using the "vancomycin_adult_C2" (WIN3) and "#vancomycin_adult_k_C2" (WIN1) models. As the predictions made by the DOS models produced lower bias, we recommend the addition of the DOS vancomycin models into the WIN software version.

Limitations

The models are used to assess extrapolations and the conclusions are also limited to the accuracy of these particular extrapolations, not to the accuracy of the models in general. For optimal pharmacokinetic modelling in the Mw\Pharm, all users need to assess the extrapolations for their patients.

Acknowledgement

Supported by the grant of University of Ostrava SGS08/LF2019–2020.

REFERENCES

1. He N, Su S, Yan Y et al. The benefit of individualized vancomycin dosing via pharmacokinetic tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54:331-343.
2. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Inf Dis.* 2006;42:535-539.
3. Rybak MJ, Le J, Lodise T et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review of the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2020;40:363-367.
4. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JVC, Bassetti M et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127-1153.
5. Flannery AH, Bissell BD et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;48:912-918.
6. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:9-22.
7. Mw\Pharm 3:30 a MediWare Product in cooperation with: University Center for Pharmacy, Dept of Pharmacokinetics and Drug Delivery, University of Groningen, The Netherlands. Supervision DKF Meier, JH Proost. Copyright 1987-1999 MediWare.
8. Brozmanova H, Kacirova I, Urinovska R et al. New liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods for routine TDM of vancomycin in patients with both normal and impaired renal functions and comparison with results of polarization fluoroimmunoassay in light of varying creatinine concentrations. *Clin Chim Acta* 2017;469:136-143.
9. Jelliffe RW, Jelliffe SM. A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex, and weight. *Math. Biosc.* 1972;14:17-24.
10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-871.
11. Chennavasin P, Brater DC. Aminoglycoside dosage adjustment in renal failure: a hand-held calculator program. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22:91-94.
12. MW\Pharm Manual version 3.15, 1995.
13. <https://tdm-monografie.org/monografie/vancomycine> [in Dutch], assessed Jan 3rd, 2022.
14. Rodvold KA, Pryka RD, Garrison M, et al. Evaluation of a two-compartment Bayesian forecasting program for predicting vancomycin concentrations *Ther Drug Monit.* 1989;11:269-275.
15. Shingde RV, Graham GG, Reuter SE et al. Comparison of the area under the curve for vancomycin estimated using compartmental and noncompartmental methods in adult patients with normal renal function. *Ther. Drug. Monit.* 2019;41:726-731.
16. Schön K, Koristkova B, Kacirova I et al. Comparison of Mw\Pharm 3.30 and Mw\Pharm ++ a Windows version of pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of vancomycin. Part 1 – a posteriori modelling. *Comput Methods Programs Biomed* 2021. *Comput Methods Programs Biomed* 2022;214, <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106552>.
17. Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin Pharm* 2019;41:1121-1130.

Je možná farmakologická eradikace HIV?

Svatava Snopková¹, Petr Husa¹, Šárka Kozáková²

¹Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno

²Ústavní lékárna FN Brno

Rychlý nástup celosvětové pandemie infekce HIV na přelomu 80. a 90. let minulého století způsobil, že se toto onemocnění stalo jednou z nejstudovanějších infekčních nemocí v historii medicíny. Tomu odpovídal také rychlý vývoj účinných antiretrovirotik. Antiretroviróvá léčba je v klinické praxi od roku 1996. Léčba významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV, zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných na celém světě. Po více než dvaceti letech je však evidentní, že léčba vedená v intencích současné farmakoterapie není zcela optimální a má své limity. Její potenciál je pouze supresivní, nikoli eradikační. Určitým specifickým rysem HIV je jeho schopnost integrovat svůj genom ve formě provirové DNA do genomu hostitelské buňky. Tyto buňky neindukují na svém povrchu expresi virových antigenů, imunitním systémem není virové agens rozpoznáno a antiretrovirotiky je zcela nedoknutelné. Rezervoár latentně infikovaných buněk tvoří mnohočetné buněčné typy a tkáňové kompartmenty, které se stávají bariérou efektivní léčby a možné eradikace HIV.

Byly vymezeny dva základní směry vývoje terapeutické intervence – sterilizační a funkční. Ideálním cílem sterilizační léčby je dosažení eliminace aktivních i latentních virových agens z lidského organismu. Cílem funkční léčby je navození dlouhodobé remise jako důsledku silné hostitelovy obranné reakce, zprostředkované imunitními mechanismy, i když kompetentní virové agens nadále zůstává v organismu. V uvedeném textu jsou zmiňovány hlavní oblasti současného výzkumu nových léčiv a nové principy léčby: dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná antiretrovirotika, imunoterapie, buněčná a genová terapie, strategie šokovat a zabít a strategie zablokovat a zamknout.

Klíčová slova: HIV, antiretroviróvá léčba, eradikace HIV, imunoterapie, neutralizační protilátky.

Is pharmacological eradication of HIV possible?

The rapid onset of the global HIV pandemic at the turn of the 1980s and 1990s made the disease one of the most studied infectious diseases in the history of medicine. This was also reflected in the rapid development of effective antiretroviral drugs. Antiretroviral therapy has been in clinical practice since 1996. Treatment has significantly prolonged and improved the lives of people living with HIV, saving and still rescuing millions of people infected worldwide. However, after more than twenty years, it is evident that the treatment provided with the current pharmacotherapy is not entirely optimal and has its limits. Its potential is only suppressive, not eradicating. A specific feature of HIV is its ability to integrate its genome in the form of proviral DNA into the genome of the host cell. These cells do not induce the expression of viral antigens on their surface, the viral agent is not recognized by the immune system and is completely untouchable by antiretrovirals. The reservoir of latently infected cells consists of multiple cell types and tissue compartments, which become a barrier to effective treatment and possible eradication of HIV. Two basic directions of development of therapeutic intervention were defined - sterilization and functional. The ideal goal of sterilization treatment is to achieve the elimination of active and latent viral agents from the human body. The goal of functional treatment is to induce long-term remission as a result of a strong host defense response mediated by immune mechanisms, even though the competent viral agent remains in the body. The text deals with the main areas of current research into new drugs and new treatment principles: long-acting slow-release antiretrovirals, immunotherapy, cell and gene therapy, shock and kill strategies, and block and lock strategies.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, HIV eradication, immunotherapy, neutralizing antibodies.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORŮ: MUDr. Svátava Snopková, Snopkova.svatava@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):93-100

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2022

Článek přijat k publikaci: 18. 7. 2022

Úvod

Rychlý nástup celosvětové pandemie infekce lidským virem imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) na přelomu 80. a 90. let minulého století způsobil, že se toto onemocnění stalo jednou z nejstudovanějších infekčních nemocí v historii medicíny (1, 2). Tomu odpovídal také rychlý vývoj účinných antiretrovirotik, který je s tempem vývoje většiny jiných léčiv nesrovnatelný. Kontinuální replikace HIV v lidském organismu vede přímo i nepřímo k postupnému úbytku CD4+ T lymfocytů a progredující imunitní dysfunkci s fatálním koncem (2). Antiretrovirovou léčbou (antiretroviral therapy, ART) je možné dosáhnout inhibice virové replikace, která je komerčně dostupnými testy metodou PCR v plazmě nedetekovatelná. Následná virová suprese poté zásadně mění trajektorii původně jednoznačně smrtelné nemoci a je transformována do typicky chronické choroby, vyvíjející se několik desítek let (3). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV (people living with HIV, PLWH), zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných na celém světě.

Efektivní ART je v klinické praxi zavedena od roku 1996. Standardní léčebné režimy jsou obvykle tvořeny kombinací tří léčiv s antiretrovirovou (antiretroviral, AR) aktivitou ze dvou skupin (4). Schváleno je v současné době **více než 30 antiretrovirotik** z osmi skupin s různými mechanismy účinku (Tab. 1). Jsou to nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), inhibitory virové integrázy (integrase strand transfer inhibitor,

InSTI), inhibitory virové proteázy (protease inhibitor, PI), inhibitor fúze, inhibitor koreceptoru CCR5, inhibitor fáze po připevnění CD4 a inhibitor připevnění gp120 (5). Poslední čtyři skupiny jsou někdy souhrnně označovány jako inhibitory vstupu (entry inhibitor, EI). V souvislosti s účinkem antiretrovirotik je třeba zmínit ještě dvě látky – ritonavir a cobicistat, jejichž výhradním úkolem je optimalizace farmakokinetického profilu některých PI a jednoho InSTI.

Soustavným zjednodušováním původně poměrně složitých AR režimů bylo dosaženo menšího počtu tablet a denních dávek, nižšího rizika krátkodobé i dlouhodobé toxicity léčiv a v konečné fázi také zlepšení adherence a compliance. Nejvyšším stupněm zjednodušení jsou fixní kombinace všech nezbytných složek daného léčebného režimu pro celou denní dávku, které se označují jako jednotabletové režimy (single-tablet regimen, STR) (5, 6). Těmito režimy je v posledních letech léčena naprostá většina pacientů a jak ukazuje graf, jsou dominujícími prostředky léčby také v našem centru.

Po více než dvaceti letech ART je evidentní, že léčba vedená v intencích současné farmakoterapie **není zcela optimální** a má své limity (7, 8). Cílovými vazebnými místy antiretrovirotik jsou výhradně aktivní virové enzymy v různých fázích replikace HIV a syntézy nových virionů nebo některé receptory na povrchu hostitelské buňky. Dalším úskalím jsou rezistentní mutace vznikající při virové replikaci. Kromě toho klasické molekuly léčiv mají omezený průnik do buněk a s jejich celoživotním užíváním je spojena dlouhodobá toxicita. Významný je také fakt, že nezbytnost každodenní celoživotní medikace a absolutní pacientova compliance vede ke stigmatizaci

PLWH, která je postupem času příčinou nižší adherence a podporuje rychlejší vznik rezistence k antiretrovirotikům (9, 10, 11). V neposlední řadě i přes efektivní virovou supresi v periferní krvi přetrvává u PLWH prozánětlivý/prokoagulační stav a dochází k předčasné akceleraci procesů stárnutí s klinickou manifestací různých neinfekčních komorbidit, které jsou u všeobecné populace typické pro vyšší věkové kategorie. Tato poměrně rozsáhlá skupina nemocí je u PLWH označována jako non-AIDS nemoci a zahrnuje kardiovaskulární choroby, endokrinní poruchy, osteoporózu, neurokognitivní poruchy, nádory, chronická onemocnění jater a ledvin a další (10, 12).

Rezervoár latentně infikovaných buněk

Určitým specifickým rysem HIV je jeho schopnost integrovat svůj genom ve formě provirové DNA do genomu hostitelské buňky. Tyto buňky neindukují na svém povrchu expresi virových antigenů, imunitním systémem není virové agens rozpoznáno a antiretrovirotiky je zcela nedoknutelné (1, 13–16). Klíčový **rezervoár pro genom HIV** je pool latentně infikovaných buněk, který vzniká již v prvních týdnech infekce. Tento pool je přibližně 60x větší, než se původně předpokládalo, a představuje asi 10⁶–10⁸ latentně infikovaných buněk, které podléhají klonální expanzi, a jejich počet se kontinuálně zvyšuje (13, 14). Jeho hlavní komponentou jsou **paměťové CD4+ lymfocyty s extrémně dlouhým poločasem** (10, 17), další subpopulace T lymfocytů (např. gama/delta T buňky, T regulační buňky), dendritické buňky, makrofágy, buňky mikrogliie a další (8, 15, 18, 19), na jejichž povrchu jsou exprimovány různé receptory v závislosti na stadiu jejich maturace, aktivace a diferen-

Tab. 1. Přehled léčiv s antiretrovirovou aktivitou

Antiretrovirotika schválená pro léčbu HIV					
NRTI/NtRTI	NNRTI	PI	InSTI	EI	Farmakologické boostery
Abacavir (ABC) Didanosin (ddI)* Emtricitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Stavudin (d4T)* Tenofovir disoproxil fumarát (TDF) Tenofovir alafenamid fumarát (TAF) Zidovudin (ZDV)*	Delavirdin* (DLV) Efavirenz (EFV) Etravirin (ETV) Nevirapin (NVP) Doravirin (DOR) Rilpivirin (RPV, RPV LA)	Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) Indinavir (IDV)* Lopinavir (LPV) Nelfinavir (NFV)* Saquinavir (SQV)* Tipranavir (TPV)* Ritonavir (RTV)*	Elvitegravir (EVG) Dolutegravir (DTV) Raltegravir (RAL) Bictegravir (BIC) Cabotegravir (CAB LA)	Inhibitor fúze: Enfuvirtid (T20)* Inhibitor koreceptoru CCR5: Maravirok (MVC) Inhibitor po připevnění: Ibalizumab (IBA LA) Inhibitor připevnění: Fostemsavir (FTR)	Ritonavir (RTV, r) Cobicistat (COBI, c)

LA – long acting, léčiva s dlouhodobým účinkem

*Léčiva, která již nejsou v ekonomicky vyspělých zemích běžně používána

**BIKTARVY®**bictegrovirum 50 mg / emtricitabinum 200 mg /
tenofovirum alafenamidum 25 mg

Hovoří samo za sebe.

Zjistěte, zda je BIKTARVY®
vhodné řešení pro Vaše pacienty.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz plná verze SPC.

BIKTARVY® ▼ ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety

Složení: 1 potahovaná tableta obsahuje bictegrovirum natricum v množství odpovídajícím bictegrovirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviru alafenamidu fumaras v množství odpovídajícím tenofovirum alafenamidum 25 mg. **Indikace:** Léčba infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých bez prokázané současné či předchozí virové rezistence na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabinu nebo tenofoviru. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta jednou denně, užívaná perorálně, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s odhadovanou clearancí kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. U dospělých pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná clearance kreatininu < 15 ml/min), kteří jsou léčeni chronickou hemodialýzou, není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Obecně je však vhodné se podávání přípravku Biktarvy vyhnout a přípravek Biktarvy má být u těchto pacientů použit, pouze pokud se předpokládá, že potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky. Ve dnech, kdy je pacient léčen hemodialýzou, podávejte každodenní dávku přípravku Biktarvy po dokončení léčby hemodialýzou. Podávání přípravku Biktarvy se nemá zahajovat u pacientů s odhadovanou clearancí kreatininu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min, kteří nejsou léčeni chronickou hemodialýzou, protože bezpečnost přípravku Biktarvy nebyla u těchto populací stanovena. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou (třída A podle Child Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Child Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Přípravek Biktarvy nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child Pugh) studován. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Biktarvy u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky

nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s rifampicinem a třezalkou tečkovanou. Podrobnosti o dalších kontraindikacích viz plná verze SPC. **Zvláštní upozornění: Pacienti souběžně infikováni HIV a virem hepatitidy B nebo C:** Přerušení léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivě sledování. **Onemocnění jater:** U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater. **Tělesná hmotnost a metabolické parametry:** V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. **Mitochondriální dysfunkce:** Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci. **Syndrom imunitní reaktivace:** Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Pacienti mají být poučeni. **Oportunní infekce:** U pacientů se mohou vyvíjet oportunní infekce. **Osteonekróza:** Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. **Nefrotoxicita:** Možné riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru nelze vyloučit. Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Biktarvy vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Biktarvy. **Současné podávání s jinými léčivými přípravky:** Přípravek Biktarvy se nemá podávat nalačno současně s antacidami obsahujícími hořčík/hliník nebo doplňky stravy obsahujícími železo. Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před nebo s jídlem 2 hodiny po antacidech obsahujících hořčík a/nebo hliník. Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo se má užívat s jídlem. Některé léčivé látky se nedoporučuje podávat současně s Biktarvy: atazanavir, karbamazepin, cyklosporin (intravenózně nebo perorálně) oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin nebo sukralfát. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u biktegroviru,

emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu. Přípravek Biktarvy nemá být současně podáván s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky. **Kontraindikace současného užívání:** Současné podávání biktegroviru a léčivých přípravků, které silně indukují CYP3A a UGT1A1, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná, může významně snížit koncentraci biktegroviru v plazmě. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentraci emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentraci emtricitabinu. Současné podávání přípravku Biktarvy s léčivými přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P gp a BCRP, může vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P gp (např. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-alafenamidu, což může mít za následek sníženou plazmatickou koncentraci tenofovir-alafenamidu. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Biktarvy se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod; kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být informováni o tom, že při léčbě mohou pozorovat závratě. **Hlavní nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí účinky jsou bolest hlavy, průjem, nauzea, deprese, abnormální sny, závratě, únava. Podrobnosti o dalších nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Postupuje se symptomaticky viz SPC. **Uchovávání:** **Lahvička:** V původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je ochranný prvek proti manipulaci na uzávěru lahvičky poškozený nebo chybí. **Blistr:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nepoužívejte, pokud je fólie blistru porušena nebo protřena. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1289/001-004. **Datum revize textu:** 06/2022.

Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.

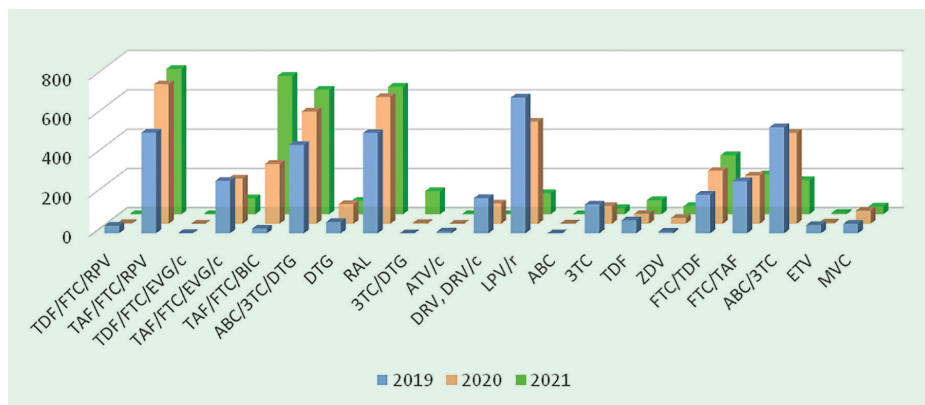
ciace (20, 21). Buněčný rezervoár má velmi rozsáhlou anatomickou lokaci. Kromě kompartmentu krevních elementů, který obsahuje pouze 2 % všech lymfocytů v lidském těle, které mohou být infikovány HIV (9), se nachází v lymfatických uzlinách, slezině, lymfoidní tkáni střeva (gut-associated lymphoid tissue, GALT), mozku, játrech, genitálním traktu, plicích, ledvinách a patrně i jiných orgánech (1, 8, 16, 20).

Velikost rezervoárů je determinována stadiem infekce HIV, délkou trvání infekce a dobou zahájení ART (13, 14). **Co nejdříve zahájená ART** je dosud jediným a nejlepším způsobem, jak minimalizovat rozsah latentně infikovaných buněk. Časná ART dokáže suprimovat HIV v periferní krvi na nedetekovatelnou úroveň, nedokáže však inhibovat virovou transkripční aktivitu v GALT, uzlinách a dalších orgánech. GALT reprezentuje 70 % hmotnosti imunitního systému a nejrozsáhlejší část lymfatické tkáně lidského těla. Je současně největším rezervoárem CD4+ lymfocytů, který je minimálně ovlivnitelný časnou ART a má klíčovou roli v perzistenci latentně infikovaných buněk. Podle modelů na nehumánních primátech je bez léčby antiretrovirotiky infikováno HIV 62,3 % jeho buněk. Na rozdíl od jiné lymfatické tkáně počet infikovaných buněk v GALT při ART neklesá a dosahuje až 98 %. Právě v GALT byla při plně supresivní ART, která je u PLWH prokazována v periferní krvi, opakovaně zjištěna signifikantně nižší koncentrace antiretrovirotik (8).

Jak ukázaly studie, intenzifikace léčby současnými AR režimy není efektivní (13, 14). **Konvenční chemické molekuly** léčiv mají obdobnou schopnost pouze limitované buněčné penetrace a různé tkáně vykazují různou míru penetrace léčiv (11). Rezervoár latentně infikovaných buněk tvoří mnohočetné buněčné typy a tkáňové kompartmenty, které jsou patrně zdrojem virové reaktivace a **rebound virémie**, nastávající během 2–3 týdnů při poklesu supresivního tlaku ART či přerušeni léčby (2, 8, 15, 17). Tyto anatomické bariéry se stávají bariérou efektivní léčby a možné eradikace infekce HIV (9, 8, 16).

Replikace HIV a jeho buněčná latence je patofyziologicky velmi komplexní proces. Byly vymezeny dvě základní strategie budoucího vývoje **terapeutické intervence – sterili-**

Graf 1. Počet balení léčiv v letech 2019–2021 v HIV centru FN Brno



ABC – abacavir, ATV – atazanavir, BIC – bictegravir, c – cobicistat, DTG – dolutegravir, DRV – darunavir, ETV – etravirin, EVG – elvitegravir, FTC – emtricitabin, LPV – lopinavir, MVC – maravirok, r – ritonavir, RAL – raltegravir, RPV – rilpivirin, TAF – tenofovir alafenamid fumarát, TDF – tenofovir disoproxil fumarát, ZDV – zidovudin, 3TC – lamivudin

zační a funkční. Ideálním cílem sterilizační léčby je dosažení eliminace aktivních i latentních virových agens z lidského organismu. Cílem funkční léčby je navození dlouhodobé remise jako důsledku silné hostitelovy obranné reakce, zprostředkované imunitními mechanismy, i když kompetentní virové agens nadále zůstává v organismu. Aktuální těžiště výzkumu a vývoje budoucí léčby infekce HIV je zaměřeno na několik typů jak sterilizačních, tak funkčních terapeutických intervencí. Funkční léčba se v současné době jeví jako cíl realističtější a dříve dosažitelný (1, 17, 22).

Antiretrovirotika ve formě nanočástic

Nanočástice jsou pevné a koloidní částice o velikosti 10 nm až méně než 1 000 nm. Pro aplikaci v medicíně je doporučena velikost menší než 200 nm. Hlavní komponentou jsou prodrug léčiva na biokompatibilních nosičích v různých prostorových konformacích a formách (polymery, nanokapsuly, liposomy, dendrimery, micely), pro které je charakteristický velký povrch v poměru k objemu. Léčiva vykazují vyšší biologickou dostupnost s lepší distribucí a průnikem do variabilních tkáňových kompartmentů, konstantní uvolňování, delší biologický poločas a nižší toxicitu (23, 24). Tyto vlastnosti umožňují delší intervaly mezi jednotlivými terapeutickými dávkami, redukci terapeutické dávky a snížení rizika dlouhodobé toxicity. Následně se očekává vyšší adherence pacientů k léčbě a nižší vznik rezistence (24, 25). Nanočástice mají do určité míry odlišný metabolismus od

konvenčních molekul, proto je snížení rizika dlouhodobé toxicity zatím předpokladem spíše hypotetickým a jsou nezbytné další studie (16, 25).

Dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná ART (long-acting slow effective release antiretroviral therapy, LASER ART) představuje nejmodernější formu modifikace léčiv (22, 26). Zatímco klasické molekuly antiretrovirotik proniknou do aktivovaných a částečně aktivovaných CD4+ lymfocytů s relativně krátkým poločasem maximálně v řádu několika málo týdnů, LASER ART proniká i do **CD4+ lymfocytů s dlouhým až extrémně dlouhým poločasem** několik desítek týdnů až let a má významně lepší penetraci do infikovaných buněk v heterogenních rezervoárech. Do buňky se dostane více než 80 % látky, která je postupně uvolňována a metabolizována na nativní aktivní látku (27).

Podle americké státní instituce Department of Health and Human Services (DHHS) je jako „**dlouhodobě působící**“ definováno jakékoli léčivo, které je aplikováno v intervalu jedenkrát týdně nebo delším (5). V této modifikaci jsou s různým efektem testovány nové generace většiny stávajících antiretrovirotik – lopinavir, ritonavir, saquinavir, tenofovir, stavudin, efavirenz, rilpivirin a další (26, 28) a jsou vyvíjena léčiva úplně nová v aplikační formě parenterální, orální, inhalační i topické (5, 23, 24).

První LASER ART v klinické praxi je dvojkombinace **InSTI cabotegraviru (CAB)** a **NNRTI rilpivirinu (RPV)**. CAB je strukturálně podobný dolutegraviru, má velmi silný supresivní efekt na HIV a vysokou genetickou bariéru ke vzniku rezistence. RPV je nejsil-

nější NNRTI, který je aktivní i proti rezistentním kmenům HIV k NNRTI starší generace (3). Duální kombinace CAB/RPV reprezentuje kompletní léčebný AR režim pro již léčené dospělé pacienty s infekcí HIV, kteří dosáhli trvalé virové suprese s počtem kopií RNA HIV-1 < 50/ml po dobu 3–6 měsíců (optimální trvání nebylo stanoveno), mají výbornou adherenci k léčbě, v minulosti u nich nikdy nedošlo k selhání léčby a nebyla zjištěna žádná rezistence ke CAB ani RPV. Kombinace není schválena pro ženy těhotné nebo ženy, které plánují těhotenství. Rovněž není schválena pro pacienty, kteří jsou současně infikováni virem hepatitidy B, protože ani jedno léčivo není současně aktivní proti HIV a viru hepatitidy B. Léčivé přípravky jsou aplikovány intramuskulárně do gluteálního svalu v intervalu 1× za 4 týdny (5, 28). Na základě výsledků studií ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression) a FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen) byla kombinace CAB/RPV v injekční formě schválena v březnu 2020 v Kanadě, v prosinci téhož roku Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (European Medicines Agency, EMA) a americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) v lednu 2021.

V současné době probíhají další studie, kde je sledován efekt obou léčiv samostatně nebo v kombinaci, a to v indikaci léčebné i preventivní v rámci preexpoziční profylaxe (pre-exposure prophylaxis, PrEP), například pro partnery pacientů s PLWH, kteří dosud nedosáhli AR léčbou nedetekovatelného počtu kopií RNA HIV-1/ml v plazmě. Dávka léčiva je ve studiích aplikována ve 4 a 8týdenních intervalech. Limitem širší dostupnosti první generace injekčně aplikované LASER ART je skladování a uchovávání při teplotě 2–8 stupňů Celsia. Stabilita léčiv při různé teplotě a vlhkosti je však mimo jiné také podmínkou úspěšnosti nových generací LASER ART (3).

Kromě nových generací starších antiretrovirotik jsou vyvíjena léčiva se zcela **novými mechanismy účinku**, jako například nukleosidové inhibitory translokace reverzní transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, NRTTI), inhibitory virové kapsidy HIV a inhibitory maturace HIV. Cílem léčiv nových skupin je paralelní inhibice více kroků replikačního cyklu HIV (16, 29).

První NRTTI **islatravir (ISL)** inhibuje několika mechanismy účinku virovou reverzní transkriptázu a současně ukončuje syntézu provirové DNA (28, 30, 29, 31). Má velmi dlouhý intracelulární poločas, 10× vyšší účinnost než ostatní antiretrovirotika, je aktivní proti některým rezistentním kmenům HIV a má potenciál uplatnění pro léčbu i prevenci HIV (3). Látka byla testována v perorální i intramuskulární formě a jako implantát v indikaci PrEP (28, 30, 29, 31). Klinické studie 1. fáze ukázaly extrémně dlouhý poločas při subkutánní aplikaci implantátu obsahujícího léčivo, který by mohl umožnit intervaly podání 1× ročně (3).

Na podzim minulého roku však bylo zjištěno, že u pacientů, účastnících se 3. fázi klinických studií, došlo k poklesu absolutního počtu CD4+ lymfocytů. Na základě toho 13. prosince 2021 FDA rozhodl o dočasném pozastavení všech probíhajících studií. V současné době je prováděna detailní analýza dostupných dat, hledání možných příčin tohoto zatím nevysvětlitelného jevu a v pravidelných intervalech jsou pacienti nadále klinicky i laboratorně sledováni. Pokud se potvrdí, že problémem byla vysoká dávka léčiva při dlouhých intervalech podání, budou s velkou pravděpodobností klinické studie znovu obnoveny s jiným dávkovacím schématem (32).

Dalším léčivým přípravkem s novým mechanismem účinku je **lenacapavir (LEN)**. Jde o první inhibitor virové kapsidy HIV. Struktura virové kapsidy je považována za velmi perspektivní cíl, protože její pozice je pro virovou replikaci naprosto zásadní (29, 33). LEN vykazuje vícečetnou aktivitu v časně i pozdní fázi replikačního cyklu HIV, která je ve srovnání s ostatními antiretrovirotiky unikátní. V pikomolárních koncentracích má více než desetinásobnou aktivitu než ostatní antiretrovirotika, vysokou genetickou bariéru ke vzniku rezistence a extrémně dlouhý poločas, který umožňuje aplikace až v šestiměsíčních intervalech (29, 33–35). Rezistentní mutace jsou odlišné od mutací, které ovlivňují citlivost k ostatním léčivům, což významně snižuje možnost zkřížené rezistence s dalšími antiretrovirotiky, která je častým problémem současných AR léčiv (28, 34). Nikdy nebyla zjištěna preexistující

rezistence u pacientů již léčených jakýmkoli AR režimy či vícečetnými režimy (33–35). Vysoká míra virologické suprese a výborná tolerance LEN v kombinaci s jinými antiretrovirotiky byla potvrzena 3. fázemi klinických studií jak u pacientů naivních, tak také u pacientů multirezistentních. LEN je testován v různých intervalech podání v aplikační formě orální, intramuskulární a subkutánní (33, 34). V prosinci 2021 bylo FDA oznámeno dočasné pozastavení všech studií s parenterálně aplikovaným LEN z důvodů možné inkompatibility jeho roztoku s lahvičkami vyrobenými z borosilikátového skla. Klinické studie s perorální formou LEN pokračují bez omezení nadále (36).

Imunoterapie – tzv. „funkční léčba“

Představa ideální léčebné strategie spočívá v navození trvalé virové suprese a dosažení úplné clearance HIV z lidského organismu (13). Předpokládá se, že cestou ke snížení počtu a eventuálně likvidaci poolu latentně infikovaných buněk, které jsou nejvýznamnější bariérou eradikace HIV, jsou imunitní mechanismy.

Strategie **tzv. „funkční léčby“** je zaměřena na posílení vlastní imunity hostitele, která udrží virologickou remisi bez nutnosti supresivního tlaku ART (18). Významnější uplatnění specifické imunity komplikuje rozsáhlá diverzita a rychlý evoluční vývoj HIV (37). Přesto v průběhu řady let trvající infekce a virové diverzifikace u jednoho hostitele vznikají neutralizační protilátky (neutralizing antibodies, NABs) (18). První generace NABs s velmi omezeným funkčním potenciálem byly detekovány v 90. letech minulého století (38). V posledních letech bylo novými technikami a technologiemi izolováno několik stovek NABs, z nichž některé se ukázaly jako extrémně silné a výkonné. Tyto protilátky jsou asi 10–100× silnější a jsou schopny blokovat replikaci širokého spektra různých sérotypů HIV, což jim dalo označení **široce neutralizační protilátky** (broad neutralizing antibodies, bNABs) (2, 18, 38–40). Přesné imunogenní stimuly, které generují jejich tvorbu, jednoznačně patofyziologicky objasněny nejsou (38). Podle studií in vitro je pravděpodobné, že jejich tvorbu ovlivňují regu-

lační T lymfocyty, buňky s funkcí přirozených zabíječů (natural killer, NK) a zřejmě další buněčné subpopulace (12, 40). BNabs mají relativně málo nežádoucích účinků a technologicky je možné upravovat jejich molekuly za účelem modifikace různých vlastností (2, 38, 42). Žádná bNAb není účinná na absolutně všechny sérotypy HIV (17, 37). Určitým rizikem je relativně rychlý vznik **rezistence**. Pokud jsou bNabs aplikovány v monoterapii, dochází k silnému selektivnímu tlaku na minoritní preexistující virové varianty, které unikají neutralizaci a jsou zdrojem následného vzniku rezistentní virové populace (2, 15, 28, 37). Tomu lze do značné míry zabránit podáním směsi (koktejlu) alespoň dvou bNabs, které vykazují vysokou míru komplementárního spektra aktivity, což současně umožňuje podání nižší celkové dávky (17, 38, 40). Cílem takové intervence je depotní forma směsi bNabs, která by byla aplikována v subkutánní formě v intervalu 3–6 měsíců (28). Dlouhý poločas bNabs by také eliminoval každodenní nutnost užívání standardní ART a přispěl by ke snížení stigmatizace PLWH a zvýšení compliance (3, 31).

Stěžejním mechanismem účinku bNabs je vazba a inaktivace některých strategických struktur HIV (37, 38). Jedna z možností je přímá **vazba protilátky na vnímatelné epitopy** povrchového gp120 a transmembránového gp41 HIV. Tato vazba mění konformaci, inaktivuje vazebné místo na zevním obalu viru a zabrání vstupu viru do hostitelské buňky (2, 28, 29).

Rozpoznání specifických epitopů a jejich konformací neutralizačními bNabs je cesta pro vývoj **terapeutických vakcín**, které aktivují specifickou imunitní odpověď a indukují tvorbu protilátek podobných bNabs (29, 38, 40). Vakcínací by byla stimulována specifická odpověď protilátková a ideálně i buněčná, která stabilně udrží virovou supresi a nedetekovatelnou virémii v plazmě. Takto navozená silná virová suprese by eliminovala potřebu další suprese antiretrovirotiky a v současné době naplňuje představu vrcholu léčby HIV (8). Uvedený model je do určité míry podobný imunologické reakci u dlouhodobých **non-progresorů neboli elitních kontrolorů HIV**, kteří představují maximálně 5–10% PLWH (17, 38). Tito jedinci dlouhodobě spontánně

bez nutnosti ART udržují počet CD4+ lymfocytů vyšší než 500 bb/μl, nedetekovatelný nebo minimální počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy a generují silné neutralizační protilátky proti řadě cirkulujících sérotypů HIV. U většiny z nich však časem dochází k oslabení a vyčerpání přirozené suprese a propuknutí virové replikace (18).

Další alternativou je vazba protilátky na extracelulární doménu CD4 na povrchu buňky po vazbě s virovým receptorem gp120 (inhibice fáze po připevnění CD4) a následná inhibice fúze HIV a hostitelské buňky. Takovou aktivitu vykazuje **ibalizumab (IBA)**, první rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD4 v klinické praxi, která byla schválena FDA v r. 2018. IBA je aplikován v intravenózní infuzi v intervalu 1× za 2 týdny se základním AR režimem. Při monoterapii IBA, stejně jako u ostatních antiretrovirotik, dochází k rychlému rozvoji rezistence (5, 29, 38, 40). Indikace je omezena na pacienty s virologickým selháním na jiných AR režimech a multirezistencí v rámci tzv. záchranné terapie (5, 43). V současné době probíhá 8 oficiálních klinických studií, které sledují optimální dávku léčiva při různých intervalech podání, v aplikační formě intravenózní i subkutánní (31).

Další humanizovanou monoklonální protilátkou je **leronlimab**, který zatím není schválen FDA. Leronlimab se váže s vysokou afinitou k extracelulárnímu chemokinovému receptoru CCR5 na povrchu buňky a interferuje se závěrečnou fází vazby HIV. Leronlimab má synergický efekt s maravirokem a je účinný i na kmény rezistentní k maraviroku (44). Momentálně jsou aktivní čtyři studie 2. a 3. fáze klinického hodnocení. Účinek leronlimabu je studován také u jiných klinických stavů, jako například u karcinomu prsu, metastatického kolorektálního karcinomu, nealkoholické steatohepatitidy, reakce štěpu proti hostiteli a koronavirového onemocnění 2019 (31, 44).

Různé technologické přístupy s využitím bNabs cílí na stimulaci komponent **vrozené i získané imunity**. Testována je například vazba protilátky na virem infikovanou buňku a následná aktivace komponent imunitního systému, které zahájí proces její buněčné apoptózy (29, 38, 40) nebo stimulaci efektivnější CD8+ T buněčné odpovědi (39).

Databáze klinických studií uvádí 20 aktivních studií bNabs v různých fázích klinického hodnocení, které sledují jejich vliv na virologické i imunologické parametry při infekci HIV (31).

Řada studií ukazuje, že bNabs jsou schopny neutralizovat virus, likvidovat infikované buňky, zmenšit velikost rezervoárů, inhibovat mezibuněčný přenos HIV, zvýšit clearance volného viru a snížit plazmatickou virémii (2, 40, 42). Časně podání bNabs, obdobně jako časná ART, snižuje tvorbu latentních rezervoárů a po aplikaci bNabs byl prokázán pokles množství provirové DNA v lymfatických uzlinách a GALT (8).

BNabs otevřely možnosti pro prevenci HIV, pasivní imunizaci (18), tzv. „léčbu bez antivirotik“ a eradikaci HIV (39). Protilátky a jejich deriváty proti různým strategickým strukturám HIV budou zřejmě **stěžejní komponentou budoucích léčebných režimů** nejspíše **v kombinaci s dalšími metodami**, jako je LASER ART a další (2, 8, 17, 38, 40). Klíčovým problémem je nadále velká genetická variabilita HIV a ne zcela jasně definované imunogenní faktory a reakce hostitele, nezbytné pro funkční uplatnění bNabs (29, 38, 40). Je třeba zmínit, že biologická léčba spočívající v dlouhodobém podávání protilátek hypoteticky snižuje riziko dlouhodobé toxicity klasické ART, na druhou stranu není zbavena rizik vyplývajících z jejich biologických vlastností, která dosud v mnoha případech nebyla přesně identifikována ani řešena (44).

Buněčná a genová terapie

Velmi realistickou vizí se stává buněčná a genová terapie dědičných i infekčních nemocí, včetně úplné clearance HIV z lidského organismu (1, 19). Možnost eliminace HIV ukázal případ „berlínského pacienta“ s infekcí HIV, který byl léčen pro akutní myeloidní leukemii. Tomuto pacientovi byly **transplantovány kmenové buňky** od dárce homozygotního pro mutaci chemokinového receptoru CCR5-Δ32 (8, 45, 46). CCR5 protein je lokalizován na zevním obalu CD4+ lymfocytů a v kooperaci s CD4 vazebným místem zahájí fúzi virového obalu M (neboli R5) tropního kmene HIV-1 s povrchovým obalem hostitelské buňky. Asi 1% světové populace je nositelem genetické mutace Δ32 genu, kódujícího CCR5 protein. Homozygoti jsou

přirozeně rezistentní vůči HIV, u heterozygotů je významně pomalejší progresi nemoci (47). Po transplantaci u příjemce homozygotních buněk došlo k vymizení HIV v periferní krvi a eliminaci potřeby další léčby antiretrovirových. Tento poznatek ukázal, že receptor CCR5 je perspektivním cílem pro editaci jeho genu a další výzkum možnosti využití v léčbě. Současně byl také učiněn jednoznačný závěr, že transplantace kostní dřeně jako metoda léčby HIV je nepřijatelná pro extrémní riziko komplikací, ekonomické náklady a vysoký počet pacientů (8, 18, 45, 47).

Genovou terapií s využitím tzv. „**molekulárních nůžek**“, jak je označována technika CRISPR (clustered regulatory interspaced short palindromic repeats)-Cas9, bylo poprvé dosaženo eliminace HIV na modelech humanizovaných myší (8, 16, 19, 22, 48). Nanočásticemi antiretrovirotik ve formě LASER ART bylo udržováno v infikovaných buňkách minimální množství integrované provirové DNA, což umožnilo následný robustní efekt její editace a štěpení pomocí systému CRISPR-Cas9. Účinkem Cas9 nukleázy, která je schopna v aktivní formě štěpit a modifikovat DNA, byla excidována provirová DNA a následně byl eliminován latentní provirus integrovaný v DNA hostitelské buňky (1, 26, 49, 50). Úspěšně již proběhly studie u primátů, v humánní medicíně je zatím uvedená metoda spojena s mnoha nevyřešenými etickými otázkami (50). V každém případě tyto experimenty ukazují, že kombinace LASER ART a genová modifikace a editace metodou CRISPR-Cas9 jsou do budoucna možnou cestou k dosažení eliminace HIV (26).

Šokovat a zabít (shock and kill)

V latentně infikovaných CD4+ T buňkách je virus „neviditelný“ pro imunitní systém i pro ART (17). Strategie šokovat a zabít je založena na koncepci farmakologické reaktivity provirové exprese a transkripce v latentně infikovaných buňkách, kdy **epigenetické modulatory** (latency reversing agent, LRA) přeprogramují provirovou DNA do stadia reaktivity (8, 10, 21, 51). Jakmile jsou tyto latentní buňky reaktivovány a exprimují virové antigeny, stávají se zranitelnými a následuje jejich zabití a eliminace cytopatickým efektem viru, imunitním systémem hostitele, terapeutický-

mi vakcínami, neutralizačními protilátkami nebo různými kombinovanými způsoby prostřednictvím specifických CD8+ T buněk nebo NK buněk (8, 17, 51).

Virovou replikaci je schopno reaktivovat několik skupin molekul (22, 51). Patří k nim například inhibitory deacetylázy histonů (histone deacetylase inhibitor, HDACi) – vorinostat, panobinostat, kyselina valproová, romidepsin, chidamid, givinostat, belinostat (1, 12, 17, 21), agonisté proteinkinázy C (protein kinase C, PKC) – bryostatin, prostatin a několik dalších skupin, které zasahují různé molekulární úrovně a buněčné mechanismy, udržující virovou latentci (20, 21). Dosavadní studie zatím ukazují na suboptimální efekt testovaných látek jak z hlediska reaktivity počtu latentně infikovaných buněk, tak i z hlediska penetrace LRA do různých anatomických rezervoárů (17). U heterogenních buněčných populací není jasná senzitivita a refrakternost k různým typům LRA. Náležitý efekt bude zřejmě vyžadovat synergické působení několika LRA, které ovlivní více úrovní molekulárních mechanismů a více typů buněčných populací (20, 21).

Reaktivace provirové transkripce však není vhodná pro všechny latentně infikované buňky. Například v buňkách mikroglie CNS může vést k aktivaci lokálního zánětu a progresi neurokognitivní dysfunkce vázané na HIV (19, 51). Dosavadní zkušenost z onkologické léčby ukazuje, že většina LRA má řadu závažných nežádoucích účinků, které zhoršují kvalitu života pacientů. Je proto pravděpodobné, že dlouhodobá léčba LRA u PLWH nebude možná (17).

Zablokovat a zamknout (block and lock)

Zřejmě realističtější možností je strategie zablokovat a zamknout. Její koncept spočívá v zablokování virové transkripce a trvalé inaktivace proviru v latentní fázi prostřednictvím epigenetické modifikace s následnou odolností vůči vlivu dalších aktivačních faktorů. Poté by již nebyla nutná ART. Stav je označován jako „**super latence**“ nebo „**hluboká latence**“, která by v ideálním případě byla celoživotní (19, 46).

Na procesu transkripce i aktivace kooperuje mnoho různých virových i buněčných proteinů, které jsou potenciálním cílem

preklinických studií a farmakologické intervence. Homeostáza paměťových T buněk, hlavní rezervoár latentní fáze HIV, je regulována cytokiny, které aktivují dráhu Janus kinázy, jež se podílí na perzistenci a reaktivaci HIV aktivací transkripčních faktorů. Dva inhibitory dráhy Janus kinázy **ruxolitinib a tofacitinib** jsou schváleny FDA pro léčbu hematologických (myelofibróza, polycythemia vera) a autoimunitních stavů (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ulcerózní kolitida) a mají silné protizánětlivé účinky. Bylo zjištěno, že jak ruxolitinib, tak tofacitinib jsou schopny blokovat reaktivaci HIV. Ruxolitinib vykazoval nejsilnější inhibiční účinek s více než 50% inhibicí reaktivity měřené podle koncentrace intracelulárního virového antigenu p24. Antiflogistický účinek obou inhibitorů snižoval aktivaci T buněk a přenos HIV na jiné buňky. Došlo také k poklesu exprese povrchového koreceptoru CCR5 a poklesu počtu CD4+ T buněk nescoucích provirus HIV. V současné době jsou protizánětlivé účinky ruxolitinibu při infekci HIV a inhibice rezervoárů HIV hodnoceny v klinické studii fáze 2 (46). Protizánětlivý efekt ruxolitinibu i tofacitinibu sleduje několik aktivních studií rovněž v indikaci léčby onemocnění covid-19 (31). V souvislosti s léčbou infekce HIV zatím vše nasvědčuje tomu, že strategie zablokovat a zamknout bude vyžadovat v různých fázích kooperaci a kombinaci více účinných látek (8).

Závěr

Velmi diskrétní intracelulární mechanismy replikace a latence HIV a složité imunologické reakce, které generuje virové agens, otvírají možnosti pro nejmodernější technologie vývoje léčiv. Po téměř čtyřiceti letech intenzivního výzkumu se zdá nepravděpodobné, že jedno léčivo nebo jeden mechanismus dokáže ovlivnit všechny fáze tohoto onemocnění (8). Bude třeba kombinací více intervenčních metod a strategií, vykazujících synergický efekt a respektujících mnohočetná specifika, která představuje dynamika latentních rezervoárů (29, 30). Nové efektivnější koncepce léčby, jejichž nejvyšším cílem je eliminace HIV z lidského organismu, musí být vysoce bezpečné a široce dostupné s nízkou ekonomickou náročností pro miliony

infikovaných. Vzhledem k tomu, že pacienti léčení ART mají v dnešní době téměř normální délku života a vedlejší účinky novějších kombinací antiretrovirotik jsou významně

menší, nové léčebné modality musí překonat relativně vysoký standard současné léčby infekce HIV. Dlouhodobě působící léčiva, nové technologie a nové léčebné strategie mohou

nalézt uplatnění nejen v léčbě infekce HIV, ale i v léčbě a eliminaci jiných onemocnění jako je tuberkulóza, malárie, hepatitida B, hepatitida C a další (28).

LITERATURA

1. Peterson TA, MacLean AG. Current and future therapeutic strategies for lentiviral eradication from macrophage reservoirs. *Neuroimmune Pharmacol.* 2019;14(1):68-93.
 2. Margolis DM, Koup RA, Ferrari G. HIV antibodies for treatment of HIV infection. *Immunol Rev.* 2017;275(1):313-323.
 3. Thoueille P, Choong E, Cavassini M, et al. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(2):290-302.
 4. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, et al. Doporučený postup péče o dospělě infikované HIV a postexpozici profylaxe infekce HIV. *Klin mikrobiol inf lék.* 2019;3:96-119.
 5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. Januar 20, 2022. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). [cited 2022 Feb 10]; Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
 6. Snopková S, Husa P. Moderní léčba HIV. *PROFI Medicína.* 2021;13-14:16-22.
 7. Henderson LJ, Reoma LB, Kovacs JA, et al. Advances toward curing HIV-1 infection in tissue reservoirs. *J Virol [Internet].* 2020; 94:e00375-19 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00375-19>.
 8. Cao S, Woodrow KA. Nanotechnology approaches to eradicating HIV reservoirs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;138:48-63.
 9. Lu DY, Wu HY, Yarla NS, et al. HAART in HIV/AIDS treatment: future trends. *Infect Disord Drug Targets.* 2018;18(1):15-22.
 10. Paiardini M, Dhodapkar K, Harper J, et al. Editorial: HIV and cancer immunotherapy: similar challenges and converging approaches. *Front Immunol [Internet].* 2020;11:519 [cited 2022 Feb 15]. Available from: DOI: 10.3389/fimmu.2020.00519.
 11. Kirtane AR, Langer R, Traverso G. Past, present, and future drug delivery systems for antiretrovirals. *J Pharm Sci.* 2016;105(12):3471-3482.
 12. Alrubayyi A, Ogbe A, Moreno Cubero E, et al. Harnessing natural killer cell innate and adaptive traits in HIV infection. *Front Cell Infect Microbiol [Internet].* 2020;10:395 [cited 2022 Feb 10]. Available from: DOI: 10.3389/fcimb.2020.00395.
 13. Liu R, Simonetti FR, Ho YC. The forces driving clonal expansion of the HIV-1 latent reservoir. *Virol J [Internet].* 2020;17:4 [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1276-8>.
 14. Hong FF, Mellors JW. Changes in HIV reservoirs during long-term antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(1):43-48.
 15. Margolis DM, Archin NM, Cohen MS, et al. Curing HIV: seeking to target and clear persistent infection. *Cell.* 2020;181(1):189-206.
 16. Trivedi J, Mahajan D, Jaffe RJ, et al. Recent advances in the development of integrase inhibitors for HIV treatment. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(1):63-75.
 17. Perreau M, Banga R, Pantaleo G. Target immune interventions for an HIV-1 cure. *Trends Mol Med [Internet].* 2017;23(10) [cited 2022 Feb 10]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.006>.
 18. Vieillard V, Gharakhanian S, Lucar O, et al. Perspectives for immunotherapy: which applications might achieve an HIV functional cure? *Oncotarget.* 2016;7(25):38946-38958.
 19. Ahlenstiel CL, Symonds G, Kent SJ, et al. Block and lock HIV cure strategies to control the latent reservoir. *Front Cell*

Infect Microbiol [Internet]. 2020;10:424 [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00424>.
 20. Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, et al. Current status of latency reversing agents facing the heterogeneity of HIV-1 cellular and tissue reservoirs. *Front Microbiol [Internet].* 2020;10:3060 [cited 2022 Feb 10]. Available from: DOI: 10.3389/fmicb.2019.03060.
 21. Grau-Exposito J, Luque-Ballesteros L, Navarro J, et al. Latency reversal agents affect differently the latent reservoir present in distinct CD4+ T subpopulations. *PLoS Pathog [Internet].* 2019;15(8): e1007991 [cited 2022 Feb 10]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007991>.
 22. Bowen A, Sweeney EE, Fernandes R. Nanoparticle-based immunoengineered approaches for combating HIV. *Front Immunol [Internet].* 2020;11:789 [cited 2022 Jan 12]. Available from: DOI: 10.3389/fimmu.2020.00789.
 23. Oti VB. Nanoparticles and its implications in HIV/AIDS therapy. *Curr Drug Discov Technol.* 2020;17(4):448-456.
 24. Patil V, Patel A. Biodegradable nanoparticles: a recent approach and applications. *Current Drug Targets.* 2020; 21(16):1722-1732.
 25. Kevadiya BD, Ottemann B, Mukadam IZ, et al. Rod-shape theranostic nanoparticles facilitate antiretroviral drug biodistribution and activity in human immunodeficiency virus susceptible cells and tissues. *Theranostics.* 2020;10(2):630-656.
 26. Edagwa B, McMillan JE, Sillman B, et al. Long-acting slow effective release antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(11):1281-191.
 27. Soriano V, Fernandez-Montero JV, Benitez-Gutierrez L, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(8):923-932.
 28. Flexner C, Owen A, Siccardi M, et al. Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2021;57(1):106220 [cited 2022 Jan 12]. Available from: DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106220.
 29. Cambou MC, Landovitz RJ. Novel antiretroviral agents. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17:118-124.
 30. Schurmann D, Rudd DJ, Zhang S, et al. Lancet HIV [Internet]. 2020;7(3):e164-e172 [cited 2022 Jan 12]. Available from: DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30372-8.
 31. Home – ClinicalTrials.gov [cited 2022 Jan 12]. The United States National Library of Medicine at the National Institutes of Health. Available from: www.clinicaltrials.gov.
 32. Highleyman L. Trials of long-acting islatravir for HIV treatment and prevention placed on hold. In: *Aidsmap.com [Internet].* 2021 Dec 21. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/dec-2021/trials-long-acting-islatravir-hiv-treatment-and-prevention-placed-on-hold>.
 33. Margot N, Ram R, Rhee M, et al. Absence of lenacapavir (GS-6207) phenotypic resistance in HIV Gag cleavage site mutants and in isolates with resistance to existing drug classes. *Antimicrob Agents Chemother [Internet].* 2021;65:e02057-20 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.02057-20>.
 34. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, et al. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022;17(1):15-21.
 35. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2022;43(1):16-29.
 36. Terry M. FDA places hold on Gilead HIV trials over vial qu-

ality concerns. In: *BioSpace.com [Internet].* 2021 Dec 22. [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://www.biospace.com/article/fda-places-clinical-hold-on-use-of-glass-vials-in-gilead-s-hiv-trials/>.
 37. Barin F, Stefic K. Anticorps neutralisants tri-spécifiques. Une solution pour l'immunoprofylaxie ou l'immunothérapie anti-VIH ? *Med Sci.* 2018;34:109-128.
 38. Wang Q, Zhang L. Broadly neutralizing antibodies and vaccine design against HIV-1 infection. *Front Med.* 2020;14(1):30-42.
 39. Haynes BF, Burtzon DR, Mascola JR. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. *Sci Transl Med [Internet].* 2019;11:516.eaaz2686 [cited 2022 Jan 12]. Available from: DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz2686.
 40. Liu Y, Cao W, Sun M, et al. Broadly neutralizing antibodies for HIV-1: efficacies, challenges and opportunities. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):194-206.
 41. Bradley T, Peppas D, Pedroza-Pacheco I, et al. RAB11FIP5 expression and altered natural killer cell function are associated with induction of HIV broadly neutralizing antibody responses. *Cell.* 2018;175:387-399.
 42. Duffloo J, Planchais C, Frémont S, et al. Broadly neutralizing anti-HIV-1 antibodies tether viral particles at the surface of infected cells. *Nat Commun [Internet].* 2022;13(1):630 [cited 2022 Jan 12]. Available from: DOI: 10.1038/s41467-022-28307-7.
 43. Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, et al. Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother [Internet].* 2019; 63:e00110-19 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00110-19>.
 44. Wesley D. Kufel. Antibody-based strategies in HIV therapy. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020;56(6):106186 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106186.
 45. Ahmad A, Rinaldo CR. A novel anti-HIV immunotherapy to cure HIV. *AIDS.* 2017;31(3):447-449.
 46. Vansant G, Bruggemans A, Janssens J, et al. Block-and-lock strategies to cure hiv infection. *Viruses [Internet].* 2020;12(1):84 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.3390/v12010084.
 47. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature.* 2019;568:244-248.
 48. Dash PK, Kaminski R, Bella R, et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun [Internet].* 2019;10(1):2753 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.1038/s41467-019-10366-y.
 49. Ahlenstiel CL, Symonds G, Kent SJ, et al. Block and lock HIV cure strategies to control the latent reservoir. *Front Cell Infect Microbiol [Internet].* 2020;10:424 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.3389/fcimb.2020.00424.
 50. Dash PK, Kaminski R, Bellaet R, et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun [Internet].* 2019;10(1):2753 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.1038/s41467-019-10366-y.
 51. Palermo E, Accioni C, Di Carlo D, et al. Activation of latent HIV-1 T cell reservoir with a combination of innate immune and epigenetic regulators. *J Virol [Internet].* 2019;93:e01194-19 [cited 2022 Jan 25]. Available from: DOI: 10.1128/JVI.01194-19.

Post-COVID-19 plúcna fibróza a možnosti jej liečby

Štefan Laššán¹, Monika Laššánová²

¹Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Pandémia vyvolaná novým koronavírusom SARS-CoV-2 predstavuje globálnu hrozbu pre zdravie svetovej populácie. Najčastejšou príčinou hospitalizácie kvôli ochoreniu COVID-19 je intersticiálna pneumónia, ktorá môže byť komplikovaná rozvojom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS). Sledovanie pacientov po prekonaní pneumónie v dôsledku COVID-19 poukazuje na významnú redukciu difúznej kapacity pľúc spojenú s fibrotickými zmenami v pľúcnom parenchýme, čo sa odzrkadľuje v ich nepriaznivej prognóze. Preto sú dlhodobé následky ochorenia COVID-19 kľúčové. Rizikové faktory, histopatologické charakteristiky a prevalencia, ako aj manažment post-COVID-19 pľúcnej fibrózy sú zatiaľ nedostatočne objasnené. V našom prehľade sa venujeme aj patobiologickým mechanizmom a možným prediktorom vedúcim k rozvoju fibrotickej prestavby pľúc. Potenciálne sa v terapii môžu uplatniť antifibrotiká, dlhodobejšie liečebné režimy s kortikosteroidmi, iné protizápalové a imunosupresívne lieky, spironolaktón, azitromycín spolu s ďalšími inovatívnymi liečivami vo vývoji.

Kľúčové slová: SARS-CoV-2, intersticiálna pneumónia, post-COVID-19 pľúcna fibróza, antifibrotiká.

COVID-19 and the lung: from interstitial pneumonia to pulmonary fibrosis

The novel coronavirus-induced disease led to a pandemic that poses a global threat to human health. The most common cause of hospitalisation for COVID-19 is interstitial pneumonia that may be complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The monitoring of patients who have recovered from COVID-associated pneumonia demonstrates that the significant reduction in diffuse lung capacity and associated fibrotic signs in the lung parenchyma are factors associated with a negative prognosis. Thus, the long-term consequences of COVID-19 appear crucial. Risk factors, histopathological characterization, prevalence, and management of post-COVID-19 pulmonary fibrosis are poorly understood. This review addresses underlying pathobiological mechanisms and the possible predictors which might lead to the development of fibrotic lung remodeling. Potential therapeutic modalities include anti-fibrotic drugs, prolonged use of corticosteroids, other anti-inflammatory and immunosuppressive drugs, spironolactone, azithromycine, with further multiple novel compounds under investigation.

Key words: SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, post-COVID-19 pulmonary fibrosis, anti-fibrotic drugs.

Úvod

Pandémia COVID-19 vyvolaná novým druhom koronavírusu SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), ktorý bol prvýkrát izolovaný v čínskom Wuhane (provincia Hubei) v decembri 2019 (1), je najväčšou výzvou z pohľadu nielen verejného zdravia, ale aj sociálnych či ekonomických dopadov na svetovú populáciu. Svetová zdravotnícka organizácia vyhlásila dňa 30. januára 2020

stav globálnej zdravotníckej núdze a 11. marca 2020 vyhlásila celosvetovú pandémiu (2, 3). Ochoreniu podľahlo od začiatku pandémie vo svete viac ako 6,2 milióna obyvateľov (4) a počet obetí na Slovensku čoskoro prekročí 20 tisíc (5).

Skúsenosť z reálnej praxe nám ukázala, že klinické dopady ochorenia COVID-19 vykazujú vysokú inter- a intra-individuálnu variabilitu, ktorá závisí od množstva faktorov súvisiacich

s priebehom ochorenia a charakteristikami pacienta. Hoci sa podarilo za obdobie od prepuknutia pandémie vďaka bezprecedentnej snahe v oblasti výskumu a vývoja postupov v oblasti prevencie a liečby dosiahnuť veľké pokroky, mortalita v dôsledku COVID-19 je stále neprijateľne vysoká, najmä v ohrozených skupinách obyvateľstva.

Ochorenie COVID-19 vedie k rozvoju celého spektra respiračných následkov s extrémne

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH

Klinika pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity a Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):101-107

Článok prijat redakci: 18. 5. 2022

Článok prijat k publikaci: 19. 9. 2022

city pľúc (14, 15). Iné prospektívne sledovanie pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19, ktorí vyžadovali ambulantnú alebo ústavnú liečbu v koncovom zdravotníckom zariadení, ukázalo, že 42 % z nich malo aj po 60 dňoch znížené pľúcne funkcie. Tieto abnormality pretrvávali u 36 % pacientov aj po 100 dňoch. Podiel pacientov so zníženou vitálnou kapacitou pľúc a difúznou kapacitou pľúc po 100 dňoch predstavoval až 22 resp. 21 % (16). Predovšetkým rádiologické abnormality sú veľmi citlivým ukazovateľom odzrkadľujúcim aktuálny stav a dlhodobé postihnutie pľúcnych funkcií (17). Preto majú vyšetrenia založené na lekárskom ožiarení kľúčovú úlohu v identifikácii intersticiálneho pľúcneho poškodenia aj v súvislosti s infekciou SARS-CoV-2. Vyšetrenie pľúc počítačovou tomografiou (CT) prináša široké spektrum nálezov, ktoré prechádzajú vývojom od akútnej fázy infekcie až po neskorú patologickú prestavbu pľúc (**tabuľka 1**). Takéto tomografické nálezy pri dlhodobom sledovaní pacientov po prekonaní akútnej fázy COVID-19 spoľahlivo korelujú s funkčnými pľúcnymi abnormalitami (**tabuľka 2**). Napriek vysokému zachytu na konci akútnej fázy COVID-19 však vo väčšine prípadov zrejme dochádza k regresii lézií v čase – s výnimkou tých, ktoré sú prejavom dokonanej ireverzibilnej fibrotickej prestavby (honeycombing, trakčné bronchiectázie) (9). Časový interval od prepuknutia pandémie COVID-19 je síce zatiaľ krátky, ale všetko nasvedčuje tomu, že post-COVID-19 pľúcna fibróza bude komplikáciou 2–6 % prípadov stredne ťažkého a ťažkého priebehu COVID-19, čo predstavuje v rozvinutých krajinách prevalenciu približne 30-násobne vyššiu ako pri typickom modelovom ochorení, idiopatickej pľúcnej fibróze (18). Takýto predpoklad je plne odôvodnený aj na základe databázy početných štúdií, ktoré sledovali pacientov s rôznymi respiračnými infekciami (chrípka, atypické pneumónie), ktoré potvrdili zreteľnú súvislosť medzi vírusom navodeným poškodením pľúcneho tkaniva a rozvojom aberantnej zápalovej odpovede s tvorbou perzistujúcich lézií fibrotického charakteru (19).

Viaceré klinické a laboratórne charakteristiky v priebehu akútnej fázy ochorenia sa prejavili ako potenciálne rizikové faktory pre vývoj post-COVID-19 pľúcnej fibrózy (20). Zo

Tab. 1. Rádiologické nálezy pri vyšetrení pľúc počítačovou tomografiou u pacienta s pľúcnou formou ochorenia COVID-19 (upravené podľa 8)

Akútna infekcia	Post-akútna fáza ochorenia
Opacity charakteru mliečného skla Retikulárne opacity Konsolidácia parenchýmu Crazy paving (formácie mliečného skla superimponované nad oblasťami so zhrubnutými inter- a intralobulárnymi septami, Halo signs (konsolidácie obkľúčené formáciami mliečného skla) Reverse halo signs (centrálne opacita charakteru mliečného skla neúplne obkružovaná denznejšou konsolidáciou) Nodulárne opacity Kavitácie Pleurálny výpotok Zväčšenie lymfatických uzlín	Narušenie architektóniky pľúc Trakčné parenchýmové pruhy Bronchioloektázie Retikulárne opacity Opacita charakteru mliečného skla Mozaiková atenuácia Honeycombing (obraz medových plástov)

Tab. 2. Funkčné a tomografické abnormality u pacientov s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou (upravené podľa 6)

Post-COVID-19 pľúcna fibróza		
Pľúcne funkcie	Tolerancia fyzickej záťaže	Nálezy pri CT pľúc
DLCO ↓↓ TLC ↓ FEV ₁ ↓	Zníženie záťažovej kapacity VO ₂ ↓ 6MWD ↓	Narušenie architektóniky pľúc, parenchýmové pruhy, trakčné bronchiectázie, retikulárne opacity, mozaiková atenuácia, honeycombing

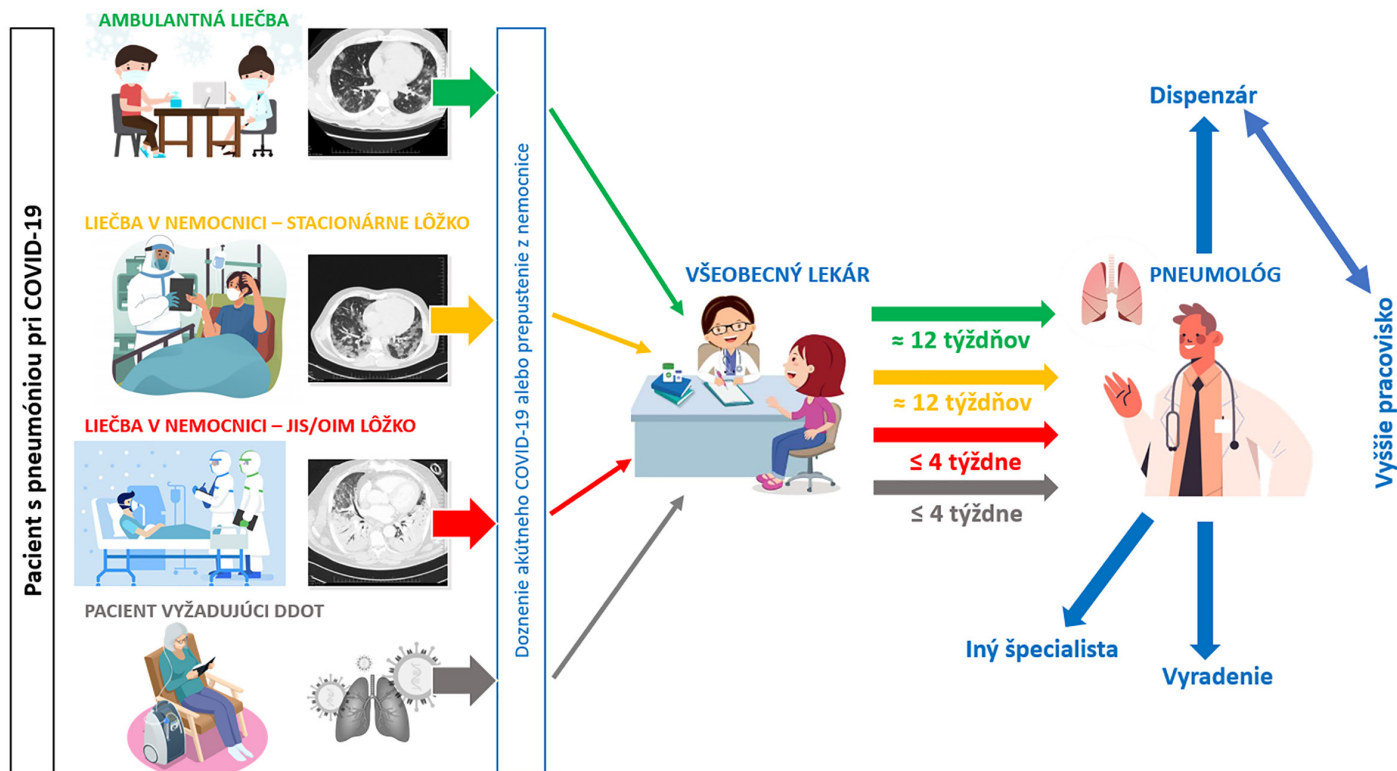
DLCO – difúzna kapacita pľúc pre oxid uhoľnatý; TLC – celková kapacita pľúc; FEV₁ – objem za prvú sekundu úslného výdychu; VO₂ – vrcholová spotreba kyslíka; 6MWD – 6-minútový test chôdze

sérových biomarkerov by sa najmä v neskoršej fáze infekcie SARS-CoV-2 mohli uplatniť niektoré interleukíny (IL-1, IL-6, IL-10), profibrotické mediátory (TGFβ) alebo glykoproteín podobný mucínu Krebs von den Lungen 6 (KL-6) signalizujúci poškodenie pľúcnych epitelálnych buniek a dobre korelujúci s rozsahom rádiologických zmien (21). Z klinických a demografických charakteristík predstavujú vyššie riziko mužské pohlavie, vyšší vek, aktívne fajčenie, komorbidity (kardiovaskulárne, metabolické diabetes, pľúcne – predchádzajúce ochorenie postihujúce pľúcne interstícium), pretrvávajúca dýchavičnosť, dĺžka hospitalizácie najmä s potrebou intenzívnej starostlivosti, potreba HFNV alebo mechanickej ventilačnej podpory, rozvoj ARDS, závažnosť akútnej infekcie a systémového zápalu (8). Z množstva observačných kohortových štúdií venovanej tejto problematike možno identifikovať ďalšie potenciálne rizikové faktory vo vzťahu k fibrotickej prestavbe pľúc pri infekcii SARS-CoV-2 týkajúce sa priebehu choroby (dlhšie trvajúca horúčka pred hospitalizáciou) alebo ďalšie biomarkery získané analýzou krvi (leukocytóza a neutrofilia, lymfopénia, vysoký pomer neutrofilov k lymfocytom, vysoká hladina D-dimérov, laktát-dehydrogenázy a pod.) (22).

Starostlivosť o pacienta s respiračnými následkami po akútnej fáze ochorenia COVID-19

Dopad dlhodobých následkov ochorenia COVID-19 na respiračný systém viedol Slovenskú pneumologickú a ftizeologickú spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti (SPFS) k vypracovaniu odporúčania týkajúceho sa manažmentu respiračných následkov ochorenia COVID-19 pre všeobecnú ambulantnú zdravotnú starostlivosť a špecializovanú ambulantnú zdravotnú starostlivosť v medicínskom odbore pneumológia a ftizeológia (23). Cieľom tohoto pozičného dokumentu bolo vytvoriť podmienky na poskytovanie účinnej, bezpečnej a nákladovo efektívnej liečby pre pacientov po prekonaní akútnej fázy ochorenia COVID-19. Dokument sa venuje organizácii starostlivosti o pacienta po ťažkom priebehu iniciálnej fázy ochorenia (**obrázok 2**), zhodnoteniu závažnosti stavu v jednotlivých okruhoch, ako aj rozhodovaciemu algoritmu pri indikácii funkčných vyšetrení pľúc. Pre lepšie uchopenie a prehľadnosť cesty pacienta s post-COVID-19 syndrómom s respiračnými prejavmi zaviedla SPFS klasifikáciu po vzore stratifikačnej schémy odporúčanej Českou pneumologickou a ftizeologickou spoločnosťou České lekárske spoločnosti Jana Evangelisty Purkyně (24).

Obr. 2. Organizácia starostlivosti o pacienta po ťažkom priebehu COVID-19 s respiračným postihnutím (23)



DDOT – dlhodobá domáca oxygenoterapia; JIS/OIM – jednotka intenzívnej starostlivosti/oddelenie intenzívnej medicíny

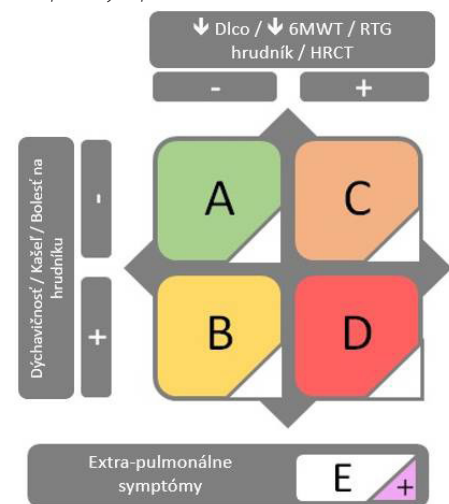
Jedná sa o jednoduchý nástroj, ktorý zdieľa základnú filozofiu napríklad so stratifikačnou / klasifikačnou schémou Chronickej obštrukčnej choroby pľúc podľa iniciatívy GOLD (obrázok 3).

Na tomto mieste však musíme zdôrazniť jeden dôležitý aspekt: najlepšou prevenciou post-COVID-19 pľúcnej fibrózy respektíve iných foriem dlhodobého postihnutia pľúc po ochorení COVID-19 je v prvom rade prevencia nákazy, jej ťažkého priebehu (najúčinnnejšie očkovaním) a včasná účinná liečba v závislosti od štádia ochorenia, v súlade s najnovším stavom poznatkov overených medicínou založenou na dôkazoch (25, 26, 27). Aj to je dôvod, pre ktorý SPFS na svojej webovej stránke a v printovej forme pravidelne aktualizuje návrhy klinického manažmentu s dôrazom na farmakoterapiu (28).

V súčasnosti neexistuje jednoznačný konsenzus ohľadne liečby pacienta s intersticiálnym pľúcny postihnutím alebo post-COVID-19 pľúcnou fibrózou. Systémové kortikoidy môžeme považovať za ľahko dostupné liečivá s univerzálnym protizápalovým a imunomodulačným účinkom a dobre známym bezpečnostným profilom, ktoré preukázali užitočnosť pri viacerých intersticiálnych pľúcnych och-

reniach per se (napríklad pri kryptogénnej organizujúcej sa pneumónii, hypersenzitívnej pneumonitíde v akútnom štádiu, niektorých formách tzv. celulárnych nešpecifických intersticiálnych pneumónií a pod.). Ukázalo sa, že kortikoidy môžu spomaliť progresiu pľúcnej fibrózy prostredníctvom zvýšenia hladiny kalveolínu-1 za súčasnej redukcie hladín TNF α , TGF β a PDGF (platelet-derived growth factor) (29). Existujú rôzne prístupy v oblasti kortikoterapie v kontexte fibrotického postihnutia pri COVID-19. Časť odborníkov zaujíma vyčkávací postoj bez aktívnej liečby, iní pristupujú k podávaniu kortikoidov u pacientov s perzistujúcou hypoxémiou po dobu týždňov až mesiacov (30), alebo sa prikláňajú ku včasnej liečbe vysokými dávkami kortikoidov (13). Pretrvávajúce respiračné zlyhanie viac ako 3 týždne od prepuknutia COVID-19 môže ustúpiť aj po pulznej intravenózne kortikoterapii (31). Ako je zjavné, klinická prax priniesla rôzne prístupy. Bez ohľadu na stratégiu však musíme pripustiť, že klinické dáta podporujúce liečbu kortikoidmi u pacientov s intersticiálnymi pľúcny zmenami v dôsledku ochorenia COVID-19 existujú, hoci pochádzajú z množstva rôzne dizajnovaných klinických štúdií. Pozornosť si z ostatného obdobia zaslúžia najmä dve publikované práce.

Obr. 3. Kombinovaná patologicko-funkčná klasifikácia u pacientov s post-COVID-19 syndrómom s respiračným postihnutím (39)



Myall so spolupracovníkmi sledovala účinnosť a bezpečnosť liečby systémovými kortikoidmi po ukončení hospitalizácie u symptomatických pacientov s verifikovanou pneumonitídou pri infekcii SARS-CoV-2. Pacienti užívali prednizón v maximálnej iniciálnej dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti (priemer na začiatku 26,6 mg/deň) s rýchlou detrakčnou schémou počas 3–4 týždňov v závislosti od lokálneho protokolu využívaného pri organizujúcich sa pneumóniách. Popri signifikantnom klinickom a rá-

diologickom zlepšení došlo ku relatívnemu nárastu difúznej kapacity pľúc u liečených pacientov o 31,6% a úsilnej vitálnej kapacity pľúc o 96% (13). Do inej, investigátorom iniciovanej open-label randomizovanej klinickej štúdie (publikovanej zatiaľ vo forme tzv. Research Letter) vstúpilo 130 pacientov, ktorí boli 3–8 týždňov po prepuknutí ochorenia COVID-19 dýchaviční s prejavmi manifestnej alebo latentnej respiračnej insuficiencie a s intersticiálnymi abnormalitami postihujúcimi aspoň 20% pľúcneho parenchýmu pri CT vyšetrení. Účastníci boli zaradení do dvoch skupín líšiacych sa dávkovaním prednizónu. Tzv. vysoko-dávková skupina užívala 40 mg prednizónu denne 1. týždeň, 30 mg denne 2. týždeň, 20 mg denne ďalšie dva týždne a nakoniec 10 mg denne záverečné 2 týždne. Druhá, nízko-dávková skupina užívala rovnako dlhú dobu (6 týždňov) 10 mg prednizónu denne. Medzi obidvomi skupinami sa neprejavil štatisticky významný rozdiel v podiele pacientov s čiastočnou/kompletnou rádiologickou regresiou nálezu, v zmenách funkčných pľúcnych parametrov (úsilná vitálna kapacita pľúc), oxygenácie alebo stupňa dýchavičnosti. Obidve skupiny významne profitovali vo všetkých vyššie uvedených primárnych aj sekundárnych cieľoch (32). Pre klinickú prax z toho vyplýva záver, že krátkodobá liečba systémovými kortikoidmi môže byť cestou k rýchlejšiemu zotaveniu po ťažkom priebehu akútnej fázy COVID-19 s dokumentovanými pľúcnymi následkami pri zobrazovacích a funkčných vyšetreniach pľúc. Voľba dávkovacej schémy bude zrejme založená na princípe individuálneho prístupu so zhodnotením aktuálneho klinického stavu, rizík sprevádzajúcich kortikoterapiu a sprievodných komorbidít.

Postavenie dvoch v súčasnosti registrovaných antifibrotik (pirfenidónu a nintedanibu) je potvrdené nielen v liečbe idiopatickej pľúcnej fibrózy, ale svoju účinnosť preukázali aj pri progresívne fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorobách rôznej etiológie (33, 34). Hoci tieto antifibrotiká pôsobia rôznymi mechanizmami, ich klinická účinnosť sa javí ako porovnateľná, a v priebehu liečby spomaľujú progresiu poklesu pľúcnych funkcií približne o polovicu a priemerne predlžujú život pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou o 2,5 roka (6). Predovšetkým univerzálny širokospektrálny zásah do patobiológie

rozvoja fibrotickej prestavby pľúc ich pasuje do postavenia veľmi sľubných liekov aj pre pacientov s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou. Antifibrotický účinok nintedanibu je spojený s inhibíciou pro-fibrotických mediátorov akými sú PDGF (platelet-derived growth factor), FGF (fibroblast growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) a TGF β . Potlačenie profibrotickej signalizácie vedie ku žiaducej inhibícii migrácie, proliferácie a diferenciácie fibroblastov a myofibroblastov spojené so znížením tvorby extracelulárnej matrix (35). Pirfenidón je malá molekula s viacerými nie dosiaľ objasnenými mechanizmami v regulácii profibrotických a prozápalových cytokínových kaskád, ktorými inhibuje popri aktivácii fibroblastov aj syntézu kolagénu a signalizáciu sprostredkovanú centrálnym profibrotickým mediátorom TGF β (36). Post-COVID-19 pľúcna fibróza zdieľa s idiopatickou pľúcnou fibrózou viaceré spoločné patomechanizmy (37), a preto je využitie obidvoch dostupných antifibrotík jednou z najdiskutovanejších tém. V súčasnosti prebiehajú na celom svete početné klinické skúšania overujúce účinnosť a bezpečnosť nintedanibu a pirfenidónu v rôznych klinických scenároch v súvislosti s pľúcnou formou ochorenia COVID-19, väčšinou v rizikovej skupine s očakávaním progresie fibrotických zmien v pľúcach u symptomatických pacientov. Cieľom je dosiahnuť regresiu lézií v rádiologickom obraze, zlepšiť pľúcne funkčné parametre, záťažovú kapacitu, kvalitu života, stupeň dýchavičnosti, ako aj dokázať prospech v oblasti sekundárnych a exploratívnych ukazovateľov (18).

Overenie účinnosti a bezpečnosti pirfenidónu v podmienkach ťažkého ARDS v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo fibrotického postihnutia pľúc po prekonanej COVID-19 pneumónii je momentálne cieľom troch klinických výskumov registrovaných v databáze clinicaltrials.gov (38). Kazuistické skúsenosti s liečbou pirfenidónom sme získali aj na našom pracovisku Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky LF SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava. Po 5-mesačnej liečbe pirfenidónom v štandardnom dávkovaní (2 403 mg/deň) sme u 63-ročnej pacientky iniciálne hospitalizovanej pre ťažkú pneumóniu pri potvrdenom ochorení COVID-19 sprevádzanom ťažkou hypoxemic-

kou respiračnou insuficienciou vyžadujúcou nenivazívnu ventiláciu zaznamenali signifikantný ústup intersticiálnych pľúcnych abnormalít v CT obraze. Tento priaznivý vývoj zaznamenaný pri zobrazovacích vyšetreniach sprevádzala aj normalizácia v artériových krvných plynách, regresia reštrikčnej ventilačnej poruchy a vzostup difúznej kapacity pľúc (transfer faktor) do pásma ľahkej redukcie (Obrázok 4).

Vzhľadom na hroziacu pandémiu post-COVID-19 pľúcnej fibrózy nadväzujúcu na pretrvávajúcu vysokú incidenciu a prevalenciu ochorenia COVID-19, sa v rámci výskumu a vývoja venuje pozornosť celému spektru rôznych potenciálnych liečiv, ktorých prehľad uvádzame v **tabuľke 3**.

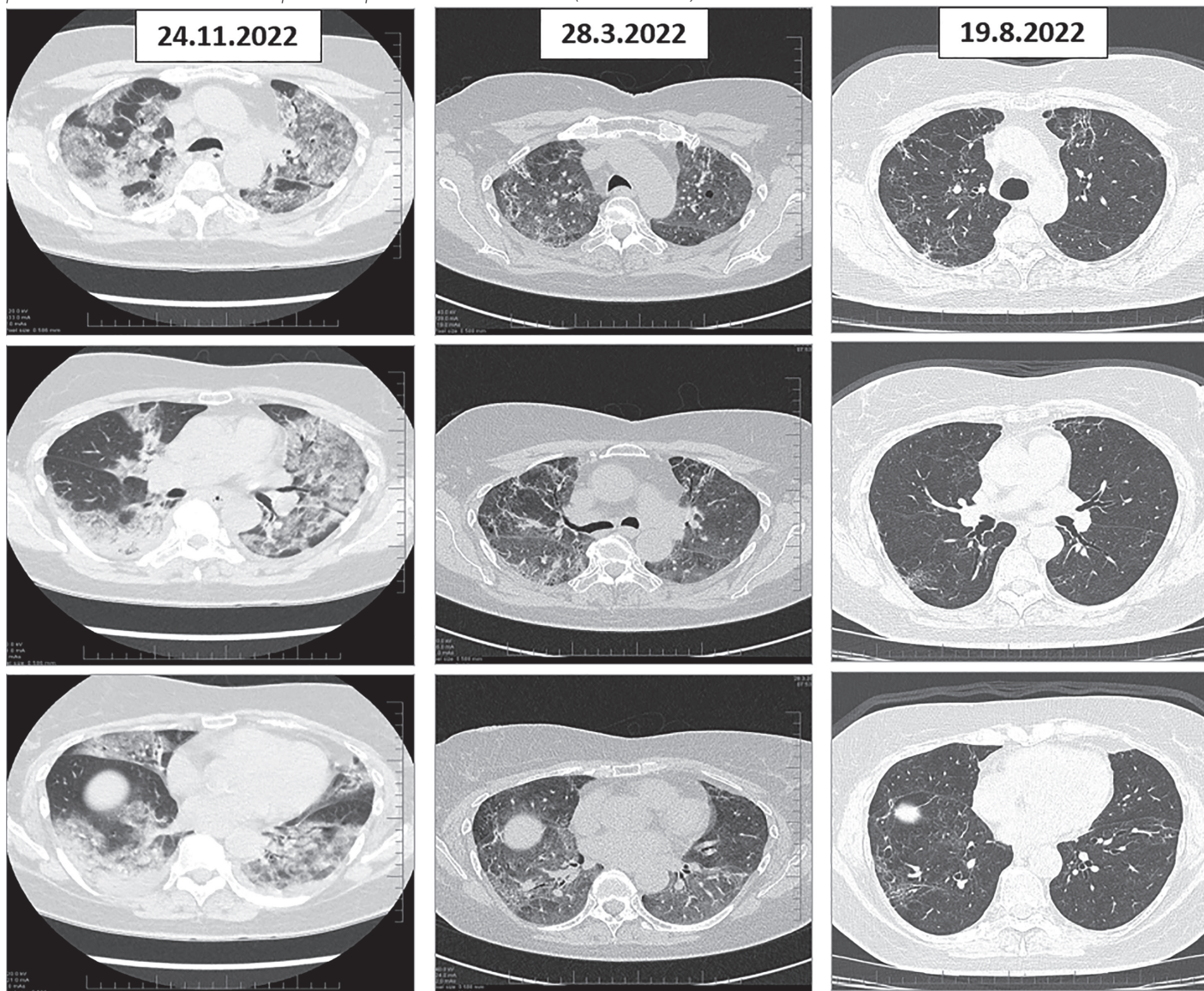
Záver

Pandémia spôsobená infekciou SARS-CoV-2 predstavuje stále jednu z najväčších hrozieb pre zdravotný stav svetovej populácie. Okrem skutočnosti, že COVID-19 končí často s obrazom ťažkej pneumónie a ARDS, aj po prekonaní akútnej fázy choroby trpí značná časť pacientov kvôli dlhodobým pľúcnyim následkom. Obavy budí predovšetkým post-COVID-19 pľúcna fibróza, ktorá už dnes predstavuje nezanedbateľný zdroj morbidít a mortality. Hoci zatiaľ nie je jasné, či sa bude jednať o ďalšie progresívne fibrotizujúce difúzne intersticiálne pľúcne ochorenie, výskum v oblasti prevencie a liečby tejto komplikácie COVID-19 napreduje. Odborné medicínske spoločnosti v celom svete, SPFS nevynímajúc, pripravili klinické odporúčania predovšetkým venované manažmentu a ceste pacienta s podozrením alebo s potvrdením intersticiálnych pľúcnych abnormalít v nadväznosti na infekciu SARS-CoV-2. Okrem primárnej a sekundárnej prevencie (vakcinácia, liečba počas akútnej fázy choroby) prichádza z farmakoterapeutických modalít do úvahy liečba systémovými kortikoidmi, antifibrotikami a spironolaktómom, hoci jednoznačné a všeobecne akceptované klinické odporúčania zatiaľ neboli publikované. Vo vývoji sa nachádza viacero sľubných liečiv, ktoré môžu priniesť prospech nielen pacientom s post-COVID-19 pľúcnou fibrózou, ale pri liečbe celého spektra difúzných intersticiálnych pľúcnych chorôb.

HLAVNÍ TÉMA

POST-COVID-19 PĚLÚCNA FIBRÓZA A MOŽNOSTI JEJ LIEČBY

Obr. 4. Dynamika pľúcnych zmien v CT obraze u pacientky s ťažkým priebehom respiračnej formy COVID-19, u ktorej bola aplikovaná 5-mesačná liečba pirfenidónom v nadväznosti na hospitalizáciu pre akútnu fázu ochorenia (archív autorov)



Tab. 3. Potenciálni kandidáti na farmakologickú liečbu post-COVID-19 pľúcnej fibrózy (9, 18, 40, 41)

Liečivo	Charakteristika
Spironolaktón	Spironolaktón-dependentná up-regulácia adenosínového receptora A2A zohráva dôležitú úlohu v epiteliálno-mezenchýmovej premene. Spironolaktón môže ďalej modulovať prostredníctvom svojich receptorov aj tvorbu extracelulárnej matrix.
Azitromycín	Inhibícia proliferácie fibroblastov, zníženie tvorby kolagénu, zníženie tvorby TGF β s ním indukovanej stimulácie profibrotických génov, inhibícia signálnych dráh PI3K/AKT a JAK/STAT s ich stimulačným účinkom na fibrotickú prestavbu.
Treamid	Derivát kyseliny dikarboxylovej s protizápalovými a antifibrotickými účinkami. Potláča tvorbu a ukladanie kolagénu a stimuluje regeneráciu endotelálnych a epiteliálnych buniek.
Deupirfenidón	N-aryl derivát pirfenidónu. Predpoklad vyššej protizápalovej a antifibrotickej aktivity v porovnaní s pirfenidónom.
Kolagén-polyvinylpyrolidón	Širokospektrálna supresia cytokínovej búrky vrátane komplexného imunomodulačného účinku. Suprimuje tvorbu TGF β .
Bovhyaluronidáza azoximér	Hyaluronidáza s dlhodobým účinkom s antifibrotickými vlastnosťami vďaka narušeniu tvorby kolagénových vlákien a degradácii glykózaminoglykánov.
Genisteín	Izoflavón získaný zo sóje, ktorého štruktúra je blízka estrogénom (fytoestrogén). Genisteín potláča expresiu NF- κ B a c-Myc a priamo indukuje proteíny inhibujúce bunkový cyklus.
Tetrandrín	Prírodný alkaloid získaný z rastliny Stephania tetrandra. Látka má širokospektrálny účinok na reaktívne formy kyslíka, vápnikové kanály a pochody závislé od kaspázy. Pri COVID-19 vykazuje protizápalové, antivírusové účinky a súčasne znižuje depozíciu kolagénu v pľúcach.
Anluhuoxian	Liečivo sa využíva v čínskej medicíne pri liečbe fibrózy pečene – potláča expresiu mRNA pre kolagén typu I a III, blokuje tvorbu matricovej metaloproteinázy-1 a TGF β .
Stromálna vaskulárna frakcia buniek (cSVF)	Bunky cSVF pochádzajú z tukového tkaniva a predstavujú heterogénnu populáciu, ktorá má okrem protizápalového a imunomodulačného taktiež aj regeneračné vlastnosti.
Inhibitor chitotriozidázy OATD-01	Chitotriozidáza zvyšuje fibrotickú odpoveď tkanív na TGF β – preto sa ako sľubný cieľ javí jej blokáda.
PRM-151	Rekombinantná forma sérového amyloidu P.
Pamrevlumab	Protilátka proti CTGF (connective tissue growth factor).
GLPG1690	Autotaxín a inhibitor kyseliny lyzofosfatidovej.

Výsledná kategória (A–D) vychádza z kombinácie nálezu pri objektívnych vyšetreniach (pozitívne nálezy v pravom stĺpci) a subjektívnych symptómov (pozitívne nálezy v dolnom riadku). V prípade, že pacient trpí aj v dôsledku extrapulmonálnych symptómov, tak sa uvedie navyše písmeno „E“.

Významné patologické nálezy v rámci patologického hodnotenia:

LITERATÚRA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
- WHO1: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [Citované 17.5.2022].
- WHO2: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Citované 17.5.2022].
- WHO3: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/> [Citované 9.5.2022].
- Koronavírus na Slovensku v číslech – Koronavírus a Slovensko (gov.sk). <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cisloch/> [Citované 9.5.2022].
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020;8:807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3) [Citované 17.5.2022].
- Hall MW, Joshi I, Ooi EE. Immune Immunomodulation in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Strategic Considerations for Personalized Therapeutic Intervention. *Clin Infect Dis* 2022;74(1):144-148.
- Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med* 2021;15(6):791-803. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1916472> [Citované 9.5.2022].
- Kumar N, Gupta A, Vardhan H et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: An Update. *J Adv Res Med* 2021;8(2):16-26.
- Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x> [Citované 17.5.2022].
- Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-349. https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16 [Citované 17.5.2022].
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020;8:8.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC> [Citované 9.5.2022].
- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55(6):2001217.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;0:1-8. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215314 [Citované 9.5.2022].
- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmo-

- Funkčné vyšetrenie pľúc – difúzna kapacita pľúc (transfer faktor) – DLco < 80% náležitých hodnôt.
- 6-minútový test chôdze – 6MWT – či iná fyzická záťaž založená na chôdzi či jednoduchom pohybe vedie k poklesu saturácie kyslíka o > 4% alebo pri absolútnom poklese pod 90%.
- Patologické nálezy pri zobrazovacích vyšetreniach pľúc: RTG (skiagram) hrudníka

nary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57:2003481. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020> [Citované 17.5.2022].

- Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med* 2013;41(2):445-456.
- Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals* 2021;14:807. <https://doi.org/10.3390/ph14080807> [Citované 17.5.2022].
- Udwadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India* 2021;38:541-547.
- Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? *Indian Journal of Tuberculosis* 2021;3:330-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003> [Citované 9.5.2022].
- Arnold DT, Donald C, Lyon M, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *PLOSone* 2021;16(4):e0249607. doi: 10.1371/journal.pone.0249607. eCollection 2021 [citované 17.5.2022].
- Huang W, Wu Z, Chen Z, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect* 2021;82:e5-e7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.027> [Citované 17.5.2022].
- Laššán Š, Hájková M, Solovič I. Pozičný dokument a spoločné odporúčania hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva sr pre odbor pneumológie a ftizeológie a výboru Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej spoločnosti SLS pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s pľúcnym postihnutím po prekonanom ochorení COVID-19. Dostupné na: https://spfs.sk/images/oznamy2021/post_covid_5-2021.pdf [Citované 17.5.2022].
- Kopecký M, Skála M, Neumannová K, et al. Poziční dokumenty České pneumologické a ftizeologickej spoločnosti ČLS JEP - Post-COVID syndrom/postižení – definice, diagnostika a klasifikace. *pneumologie.cz* [online], 2021. <http://www.pneumologie.cz/upload/1624982759.pdf> [Citované 24.8.2022].
- Barouch NH. Covid-19 vaccines – immunity, variants, boosters. *N Engl J Med* 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2206573 [Citované: 1.9.2022].
- Mohammed I, Nauman A, Paul P, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Human Vaccines Immunother* 2022;18(1):e2027160. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2027160> [Citované: 1.9.2022].
- NIH. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> [Citované: 11.8.2022].
- Laššán Š, Laššánová M. Stručný súhrn navrhovanej ambulancie a ústavnej farmakologickej liečby ochorenia COVID-19 na Klinike pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnos-

(prípadne CT/HRCT pľúc, ultrasonografia pľúc a iné.) nevysvetliteľné inak. Medzi typické nálezy patria opacity charakteru mliečneho skla (periférne, bilaterálne), konsolidácie parenchýmu pľúc s voľným bronchogramom, zhrubnutie interlobulárných sept, crazy paving, fibrózne pruhy a lineárne opacity, retikulácie, mierne zhrubnutie pleury a nevelké pleurálne výpotky.

tiky LF SZU a Univerzitetnej nemocnice Bratislava. *Respiro* 2021;19(4):24-67.

- Yu W, Guo F, Song X. Effects and Mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol* 2017;55:450-455.
- Kostorz-Nosal S, Jastrzębski D, Chyra M, et al. A prolonged steroid therapy may be beneficial in some patients after the COVID-19 pneumonia. *Eur Clin Respir J* 2021;8:1945186.
- Segala FV, Sgalla G, Salvati F, et al. Adjunctive corticosteroid treatment for organizing pneumonia in COVID-19 patients with persistent respiratory failure. *Respir Med* 2021;187:106571.
- Dhooira S, Chaudhary S, Sehgal IS, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial). *Eur Respir J* 2022;59:2102930. DOI: 10.1183/13993003.02930-2021 [Citované 17.5.2022].
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole IN-BUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59:2004538. DOI: 10.1183/13993003.04538-2020 [Citované 17.5.2022].
- Behr J, Prasse A, Kreuter M, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476-486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3) [Citované 17.5.2022].
- Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of Action of Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434-1445.
- Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Antoniou KM. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 2016;11:11-22.
- Wigén J, Löfdahl A, Bjermer L, et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 – The fibrotic link to disease severity. *Respir Med* 2020;2:100023. <https://doi.org/10.1016/j.jymex.2020.100023> [Citované 17.5.2022].
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid+19&term=pirfenidone&cntry=&state=&city=&dist=> [Citované 17.9.2022].
- Skala M, Svoboda M, Kopecký M, et al. Heterogeneity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. *Virology* 2021;187:73. doi.org/10.1186/s12985-021-01546-8.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:1378-1386.
- Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Ruoco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Antiinfective Ther* 2021;19(2):147-163. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024> [Citované 17.5.2022].

Využití taurolidinu v prevenci a léčbě katéetrových infekcí

Jakub Víšek¹, Lenka Ryšková², Alena Machačová², Martina Maříková³, Vladimír Blaha¹

¹III. interní gerontometabolická klinika, FNHK a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

²Ústav klinické mikrobiologie, FN a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice Hradec Králové

Žilní katétr se používá k celé řadě léčebných procedur. Nebezpečnou komplikací implantovaného katétru s potenciálně velmi závažnými následky je katéetrová infekce. V prevenci a léčbě těchto infekcí se uplatňují antimikrobiální zámky. Taurolidin [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methan] je derivát aminokyseliny taurinu. Tato látka postupně nahrazuje dříve používané antimikrobiální zámky s etanolem nebo antibiotiky. Má široké antimikrobiální účinky. Mechanismem účinku je vazba hydroxymethylové skupiny na buněčnou stěnu mikroorganismu, čímž dojde k jejímu ireverzibilnímu poškození. Preventivní použití taurolidinu je spojeno s čtyřnásobnou redukcí rizika vzniku katéetrové infekce. Vzhledem k minimu nežádoucích účinků, širokému antimikrobiálnímu spektru a absenci rezistencí se stává postupně zlatým standardem v prevenci i léčbě katéetrových infekcí.

Klíčová slova: taurolidin, žilní katétr, katéetrová infekce, antimikrobiální zámeček.

Use of taurolidine in the prevention and treatment of catheter infections

The venous catheter is used for a variety of medical procedures. A dangerous complication of an implanted catheter with potentially very serious consequences is a catheter infection. Antimicrobial locks are used in the prevention and treatment of these infections. Taurolidine [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methane] is a derivative of the amino acid taurine. This substance replaces previously used antimicrobial locks with ethanol or antibiotics. It has broad antimicrobial effects. The mechanism of action is the binding of the hydroxymethyl group to the cell wall of the microorganism, which leads to its irreversible damage. The preventive use of taurolidine is associated with a fourfold reduction in the risk of catheter infection. Due to the minimal side effects, wide antimicrobial spectrum and the absence of resistance, it is gradually becoming the gold standard in the prevention and treatment of catheter infections.

Key words: taurolidine, venous catheter, catheter infection, antimicrobial lock.

Úvod

Cévní přístup je esenciální pro celou řadu léčebných procedur, podávání léčiv či výživy. Infekce katétru jsou jednou z nejzávažnějších komplikací zavedeného žilního vstupu. Zatímco u periferních cévních vstupů jsou důsledky infekce obvykle relativně banální, v případě centrálních žilních vstupů mohou být dopady infekce i fatální. Počty dnů, po které je zaveden katétr, jsou vyjadřovány v jednotce katétr/den. V literatuře se udává,

že ve Spojených státech je počet těchto katétru/dnů jen na jednotkách intenzivní péče 15 milionů ročně. Z celkového výskytu 250 tisíc katéetrových infekcí (CRBSI – catheter-related bloodstream infection) se jich na jednotkách intenzivní péče vyskytuje 80 tisíc ročně (1). 85 % primárních bakteriemií je asociováno se zavedeným katétre. Incidence CRBSI se liší dle typu použitého katétru. Zatímco u periferních žilních katétru je výskyt CRBSI cca 0,5 epizod na tisíc katétru/dní, u midline katétru

cca 0,2 epizod a 2,7 epizod u centrálních katétru (2). Tyto infekce jsou bohužel provázeny významným nárůstem mortality a nemalým navýšením finančních nákladů (3). Udává se, že výdaje spojené s léčbou nemocných s katéetrovou infekcí dosahují částky desítek tisíc amerických dolarů na jednu epizodu (4). Zlepšení péče o katétry a s tím spojenou redukcí výskytu katéetrových infekcí by proto mělo vést ke snížení mortality, snížení finančních nákladů vynaložených na léčbu a zkráce-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jakub Víšek, Ph.D., visekjak@fnhk.cz

III. interní gerontometabolická klinika, FNHK a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(3):108-110

Článek přijat redakcí: 24. 3. 2022

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2022

ní doby pobytu v nemocnici. Katérové zámky (antibiotics-lock therapy ALT) se používají v léčbě i prevenci katérových infekcí. Zejména ALT s tauroloidinem se postupně stávají zlatým standardem v prevenci i léčbě katérových infekcí. Tyto zámky postupně nahrazují dříve používané zátky s citrátem či heparinem. U katétrů sloužících k podávání výživy se již v minulosti přestaly používat zámky s heparinem vzhledem k možnému vyššímu riziku infekce. Oproti těmto roztokům má tauroloidin výhodu antimikrobiálního účinku a navíc ho lze kombinovat např. se zmiňovaným heparinem, což má výhodu v udržení průchodnosti katétru.

Katérové infekce

Katérové infekce jsou diskutovány zejména u centrálních katétrů. Někdy se proto používá spíše název CLABSI (central line associated bloodstream infection). Tyto infekce jsou definovány jako klinické projevy bakteriémie, jejíž původ vychází ze zavedeného intravenózního katétru. Pro diagnózu CLABSI je nezbytný totožný kultivační nálezn (včetně antibiotické citlivosti) z periferní hemokultury a kultivace z extrahovaného katétru, případně periferní hemokultury a hemokultury odebrané přímo z katétru. Proto je doporučován odběr hemokultury z periferie ale současně i hemokultury odebrané ze zavedeného katétru. Diagnózu katérové infekce podporuje nález stejného agens v obou hemokulturách s tím, že hemokultura odebraná z katétru dosáhla pozitivitu minimálně o 2 hodiny dříve než hemokultura odebraná z periferní žíly (5).

Patofyziologie

Povrch katétru může být kontaminován extraluminární cestou, a to migrací mikroorganismů z kůže, anebo intraluminární, a to jeho přímou kontaminací v souvislosti s jeho používáním (např. rukama personálu či použitím infikovaných pomůcek a infuzních roztoků). V menším počtu případů je katétr infikován hematogenní cestou při infekci z jiné lokalizace. Mikroorganismy se vyskytují na povrchu katétru buď ve volné formě (planktonické), anebo biofilmu. Z biofilmu se mohou zároveň mikroorganismy uvolňovat a kolonizovat nové struktury hematogenním rozsevem. Biofilm je mikrobiální společenství, které je spojené s povrchem katétru a je uloženo v extracelu-

lární matrix částečně produkovanou samotnými mikroorganismy. Ke vzniku biofilmu může dojít již po 24 hodinách od zavedení katétru. Výsledkem kolonizace katétru pak může být vznik bakteriémie či katérové sepse se všemi svými důsledky na morbiditu a mortalitu. V nejléčších případech je možné katétr ponechat in situ a pokusit se jeho povrch sterilizovat za použití antimikrobiálních zámek. Použití antibiotik v tomto případě nemusí být efektivní vzhledem k nejistému průniku do biofilmu. V těžších případech je nutné katétr odstranit a nasadit systémová antibiotika. Každopádně opakované katérové infekce mohou vést k vyčerpání cévních přístupů, což např. u pacientů se selháním střeva může být fatální. A proto je zcela nezbytné dbát na prevenci katérových infekcí.

Prevence

Nejdůležitější v prevenci CLABSI je správná péče o zavedený katétr po celou dobu jeho životnosti. Zároveň před zavedením cévního přístupu bychom vždy měli zvážit jeho benefity a rizika. Pokud je implantace nezbytná, musíme uvážit vhodný typ katétru a místo pro jeho zavedení (6). V případě nutnosti dlouhodobějšího přístupu je vhodné preferovat tunelizované a periferně zaváděné vstupy, čímž se snižuje riziko lokálních mechanických komplikací (např. pneumothorax) i riziko infekčních komplikací (7). Vždy je nezbytné zavedení katétru za přísně aseptických podmínek a optimálně pod ultrazvukovou kontrolou. Jestliže má nemocný anamnézu opakovaných katérových infekcí, je vhodné preventivní použití antimikrobiálních zámek (8).

Tauroloidin

Tauroloidin [bis-(1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)-methan] je derivát aminokyseliny taurinu. V medicíně se používá od roku 1970, nejdříve v indikaci terapie bakteriální peritonitidy. Tauroloidin je považován za látku bezpečnou v používaných dávkách netoxickou, na kterou dosud nebyla zjištěna bakteriální rezistence (8, 9). Tato látka má široké antimikrobiální a antimykotické účinky. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, včetně kmenů rezistentních k meticilinu a vankomycinu, proti mykobakteriím a některým klinicky relevantním houbám.

Tauroloidin má pravděpodobně i imunomodulační účinky a protinádorové účinky (10). Inhibuje TNF (Tumor necrosis factor) a IL-1 (interleukin 1) (11). Antineoplastický efekt je způsoben urychlením apoptózy, inhibicí angioneogenezy, snížením rizika vzniku metastatických postižení, a to pravděpodobně vlivem snížení přilnavosti cirkulujících nádorových buněk, inhibicí prozánětlivých cytokinů (inhibuje TNF a IL-1) a stimulací protinádorové imunitní regulace. Další použití tauroloidinu je v prevenci vzniku katérových infekcí. Antimikrobiální zámek s tauroloidinem není nezbytné z katétru odsávat. Po jeho aplikaci se v lidském těle rychle metabolizuje přes taurultam a methylol taurinamid na taurin, oxid uhličitý a vodu. Mechanismem účinku je vazba hydroxymetylové skupiny na buněčnou stěnu, čímž dojde k jejímu ireverzibilnímu poškození. Dále pak ovlivňuje schopnost adherence bakterií k lidským epiteliálním buňkám. Tauroloidin tak působí preventivně na vznik biofilmu uvnitř katétru (12). Nově je tauroloidin studován i pro antivirové účinky. Výsledky ukazují, že tauroloidin může významně inhibovat růst influenza virů a koronavirů. Výzkum je zaměřen i na prevenci poškození plic výše uvedenými viry (13).

Nežádoucí účinky

Použití tauroloidinu bylo posuzováno i s ohledem na bezpečnost a nežádoucí účinky, a to s příznivými výsledky. V minulosti byla testována i dávka 20 g tauroloidinu za den bez nálezu nežádoucích účinků (14). Potenciálně hepatotoxické účinky byly zaznamenány experimentálně u vysoko dávkovaného tauroloidinu (290 mg/kg hmotnosti) (15). Aktuálně na trhu dostupné přípravky používají výrazně menší dávku tauroloidinu (1,35–2 %) než výše uvedená práce a lze tedy označit jeho užití za bezpečné. Při používání tauroloidinu zatím nebyly zjištěny žádné zásadní nežádoucí účinky. Evidovány jsou pouze některé drobné nespecifické obtíže jako nauzea či erytém v obličeji.

Data o efektivitě

Tauroloidin se používá jako antimikrobiální zámek v prevenci i v léčbě katérových infekcí. Zatím nebyla zaznamenána rezistence k tauroloidinu, je účinný a efektivní na grampozitivní i gramnegativní bakterie

a mykotické mikroorganismy. Na základě současných doporučení je vhodné použití těchto zámek zejména u pacientů s recidivujícími katéetrovými infekcemi (16). Na základě dat z českého registru REDNUP (registru domácí nutriční podpory) v posledních letech klesá výskyt katéetrových infekcí v ČR (v r. 2013 0,81 katéetrových sepsí za rok na 1000 katéetr/dnů oproti 0,1 katéetrových sepsí za rok na 1000 katéetr/dnů v roce 2021). Tyto příznivé výsledky zřejmě souvisí se zavedením tauroloidinu. Pokud je tauroloidin použit preventivně, dokáže snížit riziko katéetrové infekce zhruba čtyřikrát (17). S tím je spojena i nižší mortalita a snížení finančních nákladů. Tauroloidin je efektivní nejen u dospělých pacientů, ale i u pediatrických nemocných, u kterých podobně redukuje incidenci výskytu katéetrových infekcí o 77 % (18). Složení

Tab. 1. Přehled složení zámek s tauroloidinem

Obchodní název	Tauroloidin	Heparin	Citát	Urokináza	Výrobce
TauroLock™	1,35 %	-	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ HEP100	1,35 %	100 IU/ml	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ HEP500	1,35 %	500 IU/ml	4 %	-	TAUROPHARM GMBH
TauroLock™ U25 000	1,35 %	-	4 %	25 000 IU	TAUROPHARM GMBH
NutriLock™	2 %	-	-	-	TAUROPHARM GMBH
TauroSept®	2 %	-	-	-	Geistlich Pharma AG

dostupných přípravků s tauroloidinem ukazuje tabulka č. 1.

Závěr

Žilní katéetry jsou nezbytné k podávání intravenózní medikace, výživy a k celé řadě léčebných procedur. Zavedení katétru by vždy měla předcházet kritická úvaha, zda je implantace katétru nezbytná. Pokud je za-

vedení katétru nezbytné, je velmi důležité o něj náležitě pečovat a předcházet tak vzniku katéetrové infekce. Naštěstí dnes máme k dispozici velmi účinné antimikrobiální zámky s tauroloidinem, jejichž použití má minimum nežádoucích účinků a je efektivní v prevenci a léčbě katéetrových infekcí.

Podpořeno MZ ČR – RVO
(FN HK, 00179906).

LITERATURA

- Yoshida T, Silva AEBC, Simões LLP, Guimarães RA. Incidence of Central Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: Evaluation of Bundle Prevention in Two Intensive Care Units in Central Brazil. *ScientificWorldJournal*. 2019;1025032.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159-1171.
- Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122:160-166.
- Cai Y, Zhu M, Sun W, Cao X, Wu H. Study on the cost attributable to central venous catheter-related bloodstream infection and its influencing factors in a tertiary hospital in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):198.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2010;50(7):1079.
- Christensen LD, Holst M, Bech LF, Drustrup L, Nygaard L, Skallerup A, Rasmussen HH, Vinter-Jensen L. Comparison of

- complications associated with peripherally inserted central catheters and Hickman™ catheters in patients with intestinal failure receiving home parenteral nutrition. Six-year follow up study. *Clin Nutr*. 2016;35(4):912-917.
- Ruiz-Giardin J, Ochoa Chamorro I, Velázquez Ríos L et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infect Dis*. 2019;19:841.
- Olthof ED, Versleijen MW, Huisman-de Waal G, Feuth T, Kievit W, Wanten GJ. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS One*. 2014;9(11):e111216.
- Gong L, Greenberg HE, Perhach JL, Waldman SA, Kraft WK. The pharmacokinetics of taurolidine metabolites in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(6):697-703.
- Swift L, Zhang C, Kovalchuk O, Boklan J, Trippett T, Narendran A. Dual functionality of the antimicrobial agent taurolidine which demonstrates effective anti-tumor properties in pediatric neuroblastoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(3):690-699.
- Braumann C, Gutt CN, Scheele J, et al. Taurolidine reduces the tumor stimulating cytokine interleukin-1beta in patients with resectable gastrointestinal cancer: a multicentre prospective randomized trial. *World J Surg Onc*. 2009;7:32.
- Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. Taurolidine lock so-

- lutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(11):e79417.
- Morales-Borges RH. Taurine as Anticancer and Antiviral: Case Report and Prospective Update. *Global Journal of Cancer Case Reports*. 2020;1(2):1-14.
- Blenkharn JJ. Prevention of septic complications associated with TPN. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(4):436-437.
- Fahrner R, Möller A, Press AT, Kortgen A, Kiehnopf M, Rauchfuss F, Settmacher U, Mosig AS. Short-term treatment with taurolidine is associated with liver injury. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):61.
- Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, Lichota M, Mühlebach S, Van Gossum A, Wanten G, Wheatley C, Bischoff SC. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1645-1666.
- Wouters Y, Theilla M, Singer P, Tribler S, Jeppesen PB, Pironi L, Vinter-Jensen L, Rasmussen HH, Rahman F, Wanten GJA. Randomised clinical trial: 2% taurolidine versus 0.9% saline locking in patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(4):410-422.
- Sun Y, Wan G, Liang L. Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231110.

Neonatální abstin enční syndrom: okénko nejnovější zahraniční praxe léčby

Kateřina Olga Koutská

Klinika adiktologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Článek shrnuje nejnovější poznatky ve farmakologické léčbě a nefarmakologické péči neonatálního abstin enčního syndromu (NAS), diagnózy P96.1.

Metody: Tento článek přezkoumává publikace o terapeutických postupech léčby NAS účinnými látkami morfin, methadon, buprenorfin, fenobarbital a clonidin s parametry doby trvání léčby a délky hospitalizace. Zdrojem pro tento článek jsou volně přístupné publikace dohledatelné v medicínské bibliografické databázi PubMed.

Výsledky: Progresivní nárůst vědeckých prací z oblasti optimalizace léčby s ohledem na medián doby hospitalizace a délku léčby se v praxi odráží vznikem celé řady léčebných protokolů. U obou měřených parametrů medián hospitalizace a délka léčby dosahuje molekula buprenorfin lepších výsledků v porovnání s metadonem a morfinem. Fenobarbital byl při léčbě metadonem významně lepší doplňkovou terapií než clonidin rovněž v obou měřených parametrech.

Závěr: Stále rozporuplným tématem a podkladem pro další výzkumy zůstávají aspekty, jako je volba vhodného preparátu, jeho léková forma a standardizovaný celosvětově uznaný léčebný protokol.

Klíčová slova: neonatální abstin enční syndrom, buprenorfin, metadon, morfin, clonidin, fenobarbital.

Neonatal abstinence syndrome: window to the latest treatment practice out of The Czech Republic

Introduction: The article summarizes the latest findings in the pharmacological treatment and non-pharmacological care of neonatal abstinence syndrome (NAS), diagnosis P96.1.

Methods: This article reviews randomized clinical trials on the therapeutic treatment of NAS with the active substances morphine, methadone, buprenorphine, phenobarbital and clonidine with parameters of treatment duration and length of hospital stay. The source for this article is freely accessible publications searchable in the medical bibliographic database PubMed.

Results: The progressive increase in scientific works in the field of treatment optimization about the median length of hospitalization and length of treatment is reflected in practice by the creation of a whole series of treatment protocols. For both measured parameters, median hospitalization and treatment duration, the buprenorphine molecule achieves better results compared to methadone and morphine. Phenobarbital was a significantly better adjunctive therapy than clonidine in methadone treatment also in both measured parameters.

Conclusion: Aspects such as the choice of a suitable preparation, its pharmaceutical form and a standardized globally recognized treatment protocol remain a still controversial topic and the point of interest for further research.

Key words: neonatal abstinence syndrome, opioid, methadone, morphine, clonidine, phenobarbital, withdrawal.

Úvod

Faktory ovlivňující vznik a intenzitu projevů NAS nejsou stále zcela zřejmé. Incidence klinických příznaků NAS je velmi variabilní a jejich intenzita a délka trvání se různí dle

druhu návykové látky a jejího biologického poločasu, dle kombinace (polymorfismu) zneužívaných látek, délky trvání a frekvence jejich zneužívání, dle samotného metabolismu matky a plodu, včetně epigenetických

vlivů a gestačního stáří plodu. Dva základní pilíře lékařské intervence při NAS tvoří nefarmakologická péče a farmakologická léčba. Etablování standardní metody léčby, objektivní a reprodukovatelné, je stále předmětem

mnohých výzkumů a stále dochází k její kontinuální optimalizaci.

Nefarmakologická péče NAS

Kořeny nefarmakologické péče sahají historicky k roku 1875, kdy se objevuje první záznam o NAS, označený jako kongenitální morfinismus (1). Postupně se z intuitivní a subjektivní intervence stává empiricky ověřená a stále více zdokonalovaná metoda nabývající na významu díky nově vznikajícím studiím. Nejvíce rozšířenou nefarmakologickou metodou současnosti je ESC, tj. Eat-Sleep-Console. Stěžejní pro tuto intenzivní nefarmakologickou metodu je tzv. rooming in, tedy dyáda rodič a dítě v jednom hospitalizačním pokoji v bezprostřední vzájemné blízkosti. Rodič může být zaměněn za konzistentního pečovatele (1). Prvotním cílem této metody je etablovat rutinní nástroj pro monitoring a vyhodnocování klinického stavu novorozence. Eat = příjem potravy $\geq 29,57$ ml náhradního nebo mateřského mléka/krmení, Sleep = spát nepřerušovaně ≥ 1 hodinu a Console = reagovat na utěšování do 10 min. Schiff et Grossman 2019 uvádějí, že pokud ani jedna z těchto tří podmínek není splněna, pak následuje eskalace nefarmakologické intervence v podobě přítomnosti rodičů, zavazování, krmení a konejšení. Teprve tehdy, kdy nefarmakologická péče není dostačující, je nasazena medikace. Kontrola efektivního залечení opět probíhá metodou Eat-Sleep-Console, a jestliže jsou tyto tři parametry splněny dle kritérií, farmakologická léčba je ukončena (2, 4). Úskalí této metody spočívá v subjektivitě a v nemožnosti ji reprodukovat (3).

V současné době nefarmakologický přístup neodlučitelně patří k celkové léčbě, tedy koexistuje spolu s farmakologickou léčbou. Rooming in není ovšem v případech nutné hospitalizace na jednotce intenzivní péče možný. Základem nefarmakologického přístupu je snížení smyslových stimulů okolí pacienta na minimum, včetně fyzické manipulace, a naopak významná podpora kojení. Kojení by mělo být důrazně podporováno, pokud nedochází ke zneužívání psychoaktivních látek a pokud není kontraindikací léčba a zdravotní stav matky. Kojení dítěte matkou

léčenou substituční léčenou metadonem nebo buprenorfinem snižuje příznaky NAS a nutnost nasazení farmakologické léčby, snižuje délku hospitalizace. Kromě toho kojení navozuje příznivější podmínky pro vznik dyády matka-dítě (4).

Skórovací systémy příznaků NAS

Vedle laboratorních a toxikologických vyšetření má celosvětový význam a dosud nepřekonaný přínos nástroj používaný k diagnostice, zahájení léčby, monitoringu a vyhodnocení intenzity příznaků a k ukončení léčby screening Loretty Finneganové (FNAST) z roku 1975. Za posledních 50 let se uskutečnila celá řada pokusů toto skórování překonat, přetransformovat, zefektivnit nebo jen zjednodušit (5). A protože skórování FNAST je původně nadesignováno na projevy NAS po expozici opioidům, je i také důvodem vzniku dalších skórovacích systémů snaha odlišit NAS po expozici opioidům a ostatním návykovým látkám včetně jejich polymorfního zneužití. Avšak tyto screeniny ukazují, že většina NAS příznaků, po polymorfni expozici, jsou si podobné a suplementární (3). Mezi koexistující skórovací systémy patří např. Neonatal Drug Withdrawal Scoring System 1975, Ostrea tool 1975, Lipsitz Tool 1975, Neonatal Narcotic Withdrawal Index 1981, Neonatal Withdrawal Inventory (NWI) z roku 1988, Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research Study Score (MOTHER) z roku 2010 (6, 4). V roce 2017, tedy o 42 let později, sama Finneganová přináší vlastní evidence based zoptimalizovaný systém, tzv. simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System (sFNAS) (7).

Farmakologická léčba je nasazena u 60–80 % případů pacientů s NAS. Indikátorem pro zahájení léčby je skóre dle Finneganové, které dosáhne hodnoty > 8 , resp. > 12 . Ukazatelem pro výši iniciační dávky je buď hmotnost pacienta, nebo hodnota FNAST daného příznaku. Základními parametry úspěšné léčby jsou medián doby hospitalizace, délka léčby, nutnost nasazení adjuvantní léčby, dokud skóre daných příznaků neklesne pod hodnoty < 8 , resp. < 12 (3). Guidelines pro ukončení léčby a propouštění novorozence z hospitalizace se celosvětově různí. Ukončení léčby je obvykle

rozhodnuto na základě ustálené schopnosti novorozence přijmout pravidelně adekvátní krmnou dávku, spánek je stabilizovaný, nepřerušovaný a konejšení je efektivní do 10 minut. Zároveň ukončení hospitalizace je podmíněno stabilizací symptomů pod hodnotou 8, resp. pod 12, dle skórovacího systému FNAST (3, 15).

Farmakologická léčba NAS

Standardizovaný protokol pro vhodnou volbu preparátu, nastavení iniciační dávky buď dle hmotnosti pacienta, nebo dle intenzity příznaku podle Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool (FNAST), udržovací dávka, maximální dávka, interval mezi dávkami a postupné vysazování preparátu až do stabilizace pacienta a ukončení léčby nebyl zatím na celosvětové úrovni zaveden. Celosvětově se farmakologická léčba obecně nasazuje na základě guidelines té které zdravotní instituce, resp. státu. Medikace NAS je spojená spolu s hospitalizací, obvykle na jednotce intenzivní péče neonatologické jednotky.

Morfin

Světově je preparátem první volby ten, který má krátký biologický poločas, obvykle morfin sulfát, podávaný per os. Morfin je plný agonista μ , κ , δ -opioidních receptorů. Tento preparát je používán k monoterapii. Iniciační dávka je 0,04 mg/kg/dávku každé 3–4 hodiny (8) následované obvykle 0,05–0,2 mg/kg/dávku (3). American Academy of Pediatrics (AAP) doporučuje maximální dávku 0,2 mg/kg/dávku a zároveň maximální denní dávku 1,3 mg/kg/den (10). Postupné vysazování je možné každých 24–48 h o 10–20 % z předchozí dávky (9). Pokud je preparát morfinu ve formě alkoholové tinktury, pak AAP doporučuje obsah alkoholu max 10% (10).

Metadon

Další opioidový preparát první volby používaný k monoterapii, je metadon, úplný agonista μ , κ , δ -opioidních receptorů a kompetitivní antagonist NMDA receptorů. Per os je podáván každé 4–12 h, titrován v rozpětí 0,05–0,1 mg/kg/dávku, přičemž maximální denní dávka je 0,5 mg/kg/den a udržovací interval je 12 h (9). Postupné vysazování je možné každých 24 h o 10 %. Tato molekula

má dlouhý biologický poločas a i prodlouženou délku exkrece, což může vést k delší hospitalizaci (3). Davis et al. 2018 uvedl výsledky randomizované, dvojité zaslepené komparační studie metadon vs. morfin (N = 58 v každé skupině), měřeními parametry byly délka léčby (14,7 vs. 16,6 dní) a medián délky hospitalizace (18,9 vs. 21,1 dní). Oba parametry měly mírně lepší výsledky u skupiny pacientů zaléčených metadonem. Významným prvkem této studie je léčebný protokol (Tab. 1.), kdy byla iniciální hodnota dávky morfinu, resp. metadonu řízena nejen hodnotou hmotnosti pacienta, ale i hodnotou skóre FNAST. Morfin byl podáván každé 4 hodiny, metadon byl podáván každých 8 hodin. Vysazování obou preparátů bylo titrováno snížením dávky o 10 % každých 12 až 48 h. Léková forma použitého preparátu metadonu neobsahovala etanol. Léková forma morfinu obsahovala 15 % etanolu (11). Kraft et al. 2016 upozorňuje na etanol obsažený u některých preparátů metadonu, doporučuje galenickou přípravu z práškového morfinu bez etanolu (12).

Buprenorfin

Buprenorfin, parciální agonista μ -opioidního receptoru a antagonist κ -opioidního receptoru, má dlouhý biologický poločas. Hall et al. 2016 uvádí délku léčby buprenorfinem (N = 38) vs. metadonem (N = 163) 9,4 vs. 14 dní a zkrácení mediánu hospitalizace 16,3 vs. 20,7 dní. V léčebném protokolu této studie byla použita 30% alkoholová tinktura buprenorfinu k sublingválnímu podání, iniciální dávka buprenorfinu byla 4,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /dávku každých 8 h, maximální dávka byla stanovena na 39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$, jako adjuvantní terapie byl zvolen fenobarbital. Postupné vysazování snižováním dávky buprenorfinu o 30–40%/den na hodnotu minimální dávky 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ bylo ukončeno spolu s prodlužováním intervalů po 8, 12 a 24 h. Protokol pro léčbu metadonem měl stanovenou iniciální dávku 0,05 mg/kg každých 6 h, maximální dávka byla stanovena na 0,1 mg/kg každých 6 h. Vysazování o 0,01 mg/kg/dávku s postupným prodlužováním intervalů po 6, 8, 12 a 24 h bylo ukončeno při dosažení minimální dávky 0,01 mg/kg. I zde byl jako adjuvantní preparát stanoven fenobarbital. V obou regimentech pacientů bylo ukončení

Tab. 1. Léčebný protokol studie NAS. Morfin byl podáván každé 4 hodiny; metadon byl podáván každých 8 hodin (11)

Stupeň	Skóre Finnegan	Iniciální denní dávka mg/kg
Morfin 0,2 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9
Metadon 0,4 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9

hospitalizace až po ukončení léčby a navazující monitorace 72 h, přičemž adjuvantní terapie phenobarbitalem byla řízeně vysazována až v domácím prostředí (13).

Výsledky komparativní studie Kraft et al. 2017 buprenorfin (N = 33) vs. morfin (N = 30) uvádějí délku léčby (15 vs. 28 dní) a medián hospitalizace (21 vs. 33 dní), zároveň nutnost nasazení adjuvantní léčby phenobarbitalem uvádí u pacientů léčených buprenorfinem 15 %, resp. u pacientů léčených metadonem 23 %. Buprenorfin v sublingvální formě měl stanovenou iniciální denní dávku 5,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ a postupnou titrací o 25 % v 6 intervalech bylo dosaženo maximální denní dávky 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Vysazování bylo provedeno snižováním dávky o 10 % až k dosažení minimální dávky představující 10 až 20 % iniciální dávky. Preparát buprenorfinu byl v lékové formě 30% alkoholové tinktury. Léčebný protokol pro regiment zaléčený morfinem měl iniciální denní dávku 0,4 mg/kg/den a postupnou titrací o 10 % v 9 intervalech bylo dosaženo maximální dávky 1 mg/kg/den. Minimální dávka byla postupným snižováním každé 4 hodiny o 10 % dosažena v hodnotě 0,025 mg/kg/den (14).

Clonidin

V některých zemích je dalším preparátem clonidin, agonista neopioidního α_2 -adrenergického receptoru, je používán jako preparát druhé volby, buď jako monoterapie, nebo jako adjuvantní preparát. Iniciální dávka je obvykle 0,5–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$, s možností postupného titrování o 25 % na 0,5–1,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ každé 3 hodiny a s vysazováním snižováním dávky o 10 % maximální dávky každých 48 hodin (3). Maximální dávka je stanovena na 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dávku}$ každé 3 h (8).

Fenobarbital

Fenobarbital, agonista γ -amino butyrové kyseliny se sedativním a antikonvulzivním účinkem, je historicky dlouho užívaným preparátem. Obvykle jako adjuvantní k jinému preparátu nebo jako preparát druhé volby. Iniciální dávka je 5 mg/kg/dávku i. v., i. m., per os. (3). Kraft et al. 2012 ve své studii uvádí adjuvantní terapii fenobarbitalem v iniciální dávce 20 mg/kg/dávku k preparátu první volby morfinu, při jeho maximální dávce 1,25 mg/kg/den, a udržovací dávku 5 mg/kg/den (9). Davis et al. 2018 rovněž zahajuje iniciální dávkou 20 mg/kg/dávku (11). Obvyklá udržovací denní dávka je 3–5 mg/kg/den rozdělená do 3 dávek po 8 hodinách. Vysazován může být snižováním dávky o 15 % každých 24 hodin (3). Merhar et al. ve své studii z roku 2021 porovnává délku léčby a medián délky hospitalizace u jedinců léčených morfinem buď s přídatnou terapií fenobarbitalem (N = 72), anebo clonidinem (N = 108). Délka léčby při kombinaci morfinu a fenobarbitalu byla o 10,27 dní kratší a délka hospitalizace o 7,51 dní kratší (15).

Diskuze

Omezení zdroje odborné literatury na jednu jedinou medicínskou bibliografickou databázi je limitující. Pro účely bezesbytkové rešerše by bylo optimální použít i další registry, např. Cochran Library nebo Joanna Briggs Institut (JBI). Z použitých komparačních studií vyplývá, že měřený parametr medián délky hospitalizace a délka léčby danými preparáty jsou velmi specifické pro každou jednotlivou studii v návaznosti na použitý léčebný protokol. Stanovit jednoznačný závěr o vhodné volbě preparátu pro farmakologickou léčbu NAS nelze, většina

dat je pouze observačního charakteru a opírá se o panely s nízkým počtem respondentů v řádech desítek. Je potřeba dalších RCT. Obsah etanolu v preparátech určených k léčbě novorozenců je stále předmětem mnoha diskuzí jednotlivých studií a ovlivňuje roztržitost v jejich zařazení do guidelines jednotlivých zdravotních center.

Závěr

Hlavním závěrem je zpravidla volání všech výzkumných pracovníků po větším panelu respondentů, možnosti identifikovat správnou volbu preparátu s ohledem na známou anamnézu prenatální expozice a jednoznačný léčebný protokol s iniciální, maximální a finální dávkou,

s definovaným adjuvantním preparátem v souvislosti s nedostatečnou reakcí pacienta na dosaženou maximální dávkou preparátu první volby. V použitých publikacích se do popředí dostává dle parametrů medián hospitalizace a délka léčby molekula buprenorfin, dosahující v porovnání s metadonem a morfinem lepších výsledků. V neposlední řadě se výzkum ubírá směrem k zohlednění nejen hmotnosti pacienta, ale i intenzity skóre FNAST pro stanovení iniciální dávky preparátu. V každém případě je optimální monitorování pacienta odborníkem i v následné domácí péči s ohledem na doznívající příznaky NAS anebo na jejich pozdní nástup.

V ideálním případě by posláním péče o pacienta s NAS měla být iniciace léčby těhotné

závislé pacientky a následná nefarmakologická péče první volby s eventuální farmakologickou léčbou na základě předem daných kritérií.

Zdroje dat: PubMed, Free Full Text.

Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti HEAS, č. grantu: 260500.

Text je součástí projektu „Modernizace doktorského studijního programu oboru adiktologie v oblastech výzkumu prevence a léčby závislostního chování“, reg. číslo CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002489, který byl podpořen MŠMT z Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání.

LITERATURA

- Grossman M, Berkowitz A. Neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol.* 2019 Apr;43(3):173-186. doi: 10.1053/j.semperi.2019.01.007. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30773241.
- Grossman MR, Berkowitz AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, Bizzarro MJ. An Initiative to Improve the Quality of Care of Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 2017 Jun;139(6):e20163360. doi: 10.1542/peds.2016-3360. Epub 2017 May 18. PMID: 28562267; PMCID: PMC5470506.
- Gomez-Pomar E, Finnegan LP. The Epidemic of Neonatal Abstinence Syndrome, Historical References of Its' Origins, Assessment, and Management. *Front Pediatr.* 2018 Feb 22;6:33. doi: 10.3389/fped.2018.00033. PMID: 29520355; PMCID: PMC5827164.
- Schiff DM, Grossman MR. Beyond the Finnegan scoring system: Novel assessment and diagnostic techniques for the opioid-exposed infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;24(2):115-120. doi: 10.1016/j.siny.2019.01.003. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30738754; PMCID: PMC6451877.
- Haight SC, Ko JY, Tong VT, Bohm MK, Callaghan WM. Opioid Use Disorder Documented at Delivery Hospitalization – United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Aug 10;67(31):845-849. doi: 10.15585/mmwr.mm6731a1. PMID: 30091969; PMCID: PMC6089335.
- Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes Workshop Invited Speakers. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes: Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gyne-

- cologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. *Obstet Gynecol.* 2017 Jul;130(1):10-28. doi: 10.1097/AOG.0000000000002054. PMID: 28594753; PMCID: PMC5486414.
- Gomez Pomar E, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT, Westgate PM. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open.* 2017 Sep 27;7(9):e016176. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016176. PMID: 28963285; PMCID: PMC5623549.
- Hudak ML, Tan RC, The committee on drugs, the committee on fetus and newborn, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Neville KA, Paul IM, Van Den Anker JN, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, Kumar P, Polin RA, Wang KS, Watterberg KL. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* February 2012;129(2):e540-e560. 10.1542/peds.2011-3212
- Kraft WK, van den Anker JN. Pharmacologic management of the opioid neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2012 Oct;59(5):1147-65. doi: 10.1016/j.pcl.2012.07.006. Epub 2012 Aug 30. PMID: 23036249; PMCID: PMC4709246.
- AAP, American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 1998;101(6):1079-88.
- Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, Marro P, Oliveira EL, Harvey-Wilkes K, Czynski A, Engelhardt B, D'Apolito K, Bogen D, Lester B. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018 Aug 1;172(8):741-748. doi: 10.1001/ja-

- mapediatrics.2018.1307. PMID: 29913015; PMCID: PMC6142918.
- Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol.* 2016 Apr;40(3):203-12. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.007. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26791055; PMCID: PMC4808371.
- Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, Akinbi HT. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:39-44.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.039. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26703873.
- Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2341-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1614835. Epub 2017 May 4. PMID: 28468518; PMCID: PMC5662132.
- Merhar SL, Ounpraseuth S, Devlin LA, Poindexter BB, Young LW, Berkey SD, Crowley M, Czynski AJ, Kiefer AS, Whalen BL, Das A, Fuller JF, Higgins RD, Thombre V, Lester BM, Smith PB, Newman S, Sánchez PJ, Smith MC, Simon AE; EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK AND THE NIH ENVIRONMENTAL INFLUENCES ON CHILD HEALTH OUTCOMES (ECHO) PROGRAM INSTITUTIONAL DEVELOPMENT AWARDS STATES PEDIATRIC CLINICAL TRIALS NETWORK. Phenobarbital and Clonidine as Secondary Medications for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics.* 2021 Mar;147(3):e2020017830. doi: 10.1542/peds.2020-017830. PMID: 33632932; PMCID: PMC7919109.

Otrava lerkanidipinem

Marek Pecha¹, Vladimír Halouzka², Lukáš Daniš³, Peter Ondra²

¹Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav soudního lékařství a medicínského práva Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

³II. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

V kazuistice je popsán případ otravy lerkanidipinem, který patří mezi často předepisované léky ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů. Presentovaná práce popisuje případ 31letého muže, který v sebevražedném pokusu užil 90–100 tablet lerkanidipinu, což odpovídá 900–1 000 mg účinné látky. Jde o zatím nejvyšší dávku, jaká byla v literatuře popsána. V rámci léčby byl pacientovi proveden výplach žaludku, podáváno aktivní uhlí a na podporu vyloučení Fortrans (makrogol). Následně byl za sledování hladin ionizovaného vápníku podáván CaCl₂. Po třech dnech hospitalizace na JIP byl pacient přeložen na psychiatrické oddělení, ze kterého byl po necelém týdnu propuštěn do domácí péče.

Klíčová slova: předávkování lerkanidipinem, blokátory kalciového kanálu, dihydropyridiny.

Lercanidipine overdose

The case report describes a case of poisoning with lercanidipine, a widely prescribed drug from the group of calcium channel blockers. It follows the case of a 31-year-old man who took 90–100 tablets, equivalent to 900–1000 mg, in a suicide attempt. This is the highest administered dose known yet. The patient was given a gastric lavage, administered activated charcoal and Fortrans (macrogol) to speed up drug elimination. Subsequently, CaCl₂ was administered while ionized calcium levels were monitored. After 3 days in the ICU, the patient could be transferred to the psychiatric ward and discharged to home care after less than a week.

Key words: lercanidipine overdose, calcium channel blockers, dihydropyridines.

Úvod

Lerkanidipin je léčivo ze skupiny blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Řadí se do 3. generace blokátorů vápníkových kanálů (1). Díky své indikaci – léčbě arteriální hypertenze, jde o hojně využívaný lék. Je druhým nejčastěji používaným dihydropyridinovým derivátem po amlodipinu (amlodipin 128 691 505 DDD za rok 2020; lerkanidipin 39 113 394 DDD) (2). Jeho nejvýznamnější vlastností, která jej odlišuje od ostatních blokátorů vápníkových kanálů, je schopnost dilatovat nejen aferentní glomerulární arterioly, ale i eferentní. V důsledku toho nedochází ke zvýšení intraglomerulárního kapilárního tlaku, vedoucímu k progresi

renálního poškození. Oproti amlodipinu, který vykazuje nefroprotektivní efekt jen v kombinaci s ACE inhibitory, lerkanidipin má díky výše zmíněnému mechanismu ochranný efekt i v monoterapii (3). Jako výhodný se jeví i nižší výskyt nežádoucích účinků, zejména otoků dolních končetin (3).

Intoxikace blokátory kalciových kanálů jsou našťastí vzácné, nicméně mohou být závažné a mají vysokou smrtnost (4). Při předávkování lerkanidipinem může dojít k periferní vazodilataci, která se projeví hypotenzí a reflexní tachykardií. Při velmi vysokých dávkách může dojít ke ztrátě periferní selektivity, projevující se bradykardií

a negativním inotropním účinkem. To může vést až k šokovému stavu a úmrtí (5).

Popis případu

Klinický průběh

Pacient, muž ve věku 31 let, přichází na oddělení urgentního příjmu asi jednu hodinu poté, co měl požit 90–100 tablet přípravku Kapidin 10 mg. Jedna tableta obsahuje lerkanidipin hydrochlorid 10 mg, což odpovídá 9,4 mg lerkanidipinu. Při příchodu je značně úzkostný, přiznává, že po rodinné hádce chtěl spáchat suicidium otravou léky. Z osobní anamnézy udává pouze arteriální hypertenzi

a přibližně 3 měsíce trvající deprese a úzkosti. Farmakologická anamnéza je taktéž poměrně chudá, užívá 1× denně 10 mg lerkanidipinu a před 4 dny začal užívat citalopram 10 mg. Při objektivním vyšetření má tlak 138/110 mmHg, puls 162/minutu, dechovou frekvenci 25/minutu, měří 189 cm, váží 113,5 kg. V odebrané laboratoři je pouze mírná hypokalemie – K: 3,28 mmol/l; jinak bez pozoruhodností. Na natočeném EKG nalézáme sinusový rytmus, tepovou frekvenci 130/minutu a inkompletní blok pravého Tawarova raménka bez ischemických změn.

Pacientovi byly podány 2 litry Ringerfundinu i. v., proveden výplach žaludku 7 litry Versylenu (sterilní voda) a poté podáno 50 g aktivního uhlí. V průběhu výplachu byly tablety již víceméně rozpuštěny.

Dle výsledku toxikologického vyšetření byla v séru pacienta zjištěna koncentrace lerkanidipinu 0,32 mg/l. Dle literatury se jedná o koncentraci v oblasti toxických koncentrací (terapeutická koncentrace 0,0001–0,01 mg/l, toxické koncentrace od 0,28 mg/l) (11). Pacient byl přijat na JIP interního oddělení, kde mu byl pro podporu vyloučení podáván Fortrans (makrogol) a za monitorace hladin ionizovaného vápníku CaCl₂. Pacient byl hemodynamicky stabilní a bylo doplněno psychiatrické konzilium. Dle doporučení psychiatra byl pacient přeložen po třech dnech pobytu na JIP na psychiatrické oddělení. Při překladu byla

doporučena medikace perindopril 5 mg tbl. 1-0-0, alprazolam 0,5 mg tbl. 1-0-1 dle potřeby. Po 6 dnech hospitalizace na psychiatrickém oddělení byl pacient propuštěn do domácí péče již bez úzkostí, klidný, s plánovanou kontrolou.

Metoda průkazu a stanovení lerkanidipinu v séru kapalinovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií (LC/MS)

Odebraná krev byla centrifugována 5 minut při 3 000 ot./min. Získané sérum bylo dále použito k průkazu a stanovení toxikologicky významných látek. Sérum v množství 50 µl s přídatkem vnitřního standardu (lorazepam, koncentrace 2 mg/l) bylo deproteinováno metanolem v poměru 1 : 3. Po centrifugaci byl supernatant použit k necílené analýze na přístroji UHPLC UltiMate 3000 RSLC System (Dionex) ve spojení s UHR-TOF Maxis Impact HD (Bruker). Vzhledem k tomu, že pro necílenou analýzu byla použita screeningová metoda, která je založena na přesné hmotě, izotopovém zastoupení a retenčním čase analyzovaných látek, byl přístroj před začátkem měření kalibrován. Ke kalibraci přístroje byl použit 10 mM mravenčan sodný. Separace probíhaly při 40 °C na koloně s reverzní fází (Acclaim RS 120, C18 2,2 µm, 100 × 2,1 mm, Thermo Scientific) s aplikací gradientové eluce (mobilní fáze A: 2 mmol/l mravenčan amonný

+ 0,1% kyselina mravenčí + 1% acetonitril; mobilní fáze B: 2 mmol/l mravenčan amonný + 0,1% kyselina mravenčí + 99% acetonitril, 0–1 min. 99% A 1% B, 1–8 min. 1% A 99% B, 8–9 min. 1% A 99% B, 9–9,1 min. 99% A 1% B). Celkový čas analýzy činil 11 minut. UHR-TOF pracoval v tzv. MS módu. Průtok 0,5 ml/min., nástřik 5 µl. Ke kvantifikaci lerkanidipinu bylo použito tzv. negativní sérum spikované (s přídatkem) *lerkanidipinem* na koncentraci 2 mg/l a interním standardem lorazepamem na koncentraci 2 mg/l.

Diskuze

V tomto případě se jedná o dosud nejvyšší známé požitě množství lerkanidipinu. V databázi Pubmed byly nalezeny 2 případové studie popisující otravu lerkanidipinem, první s dávkou 300 mg, druhá 560 mg (7, 8). V SPC přípravku je v sekci předávkování zmíněna dávka 800 mg, která byla hlášena v rámci postmarketingového sledování (5). Ve výše zmíněných případových studiích bohužel nebyla změřena sérová koncentrace lerkanidipinu, která by umožnila vzájemné srovnání. Musíme si tak vystačit s klinickým popisem obou případů, lišících se zejména terapeutickým přístupem. V prvním případě byla využita hemodiafiltrace, ve druhém hyperinzulinemická euglykemická terapie. Oba pacienti otravu přežili. Pro srovnání nejvyšší popsaná hodnota amlodipinu byla naměřena

Obr. 1. EKG záznam z oddělení urgentního příjmu



u 15leté dívky, která v sebevražedném úmyslu spolykala čtrnáct 10 mg tablet obsahujících amlodipin. Post mortem byla v periferní krvi stanovena koncentrace amlodipinu 2,7 mg/l (12), která ale mohla být výrazně ovlivněna postmortální redistribucí (13).

Při vstupním vyšetření u pacienta dominovaly příznaky stresové reakce – úzkost a tachykardie. Inkompletní blok pravého Tawarova raménka pravděpodobně neměl souvislost s požitím lerkandipinu. Byl přítomen již na EKG natočeném před 5 lety a přetrvával i v následujících kontrolních EKG. V jedné kazuistice popisující otravu lerkandipinem měl pacient taktéž blok pravého Tawarova raménka, nicméně chybí zde údaj o tom, zda tento blok vznikl nově, nebo šlo o náhodný nále. V jiném přehledovém článku sledujícím 91 pacientů předávkovaných blokátory vápníkových kanálů, byly popsány poruchy

vedení srdečního vzruchu u třetiny pacientů, kteří užili verapamil, a pouze u 3 % pacientů, kteří užili nifedipin, což je strukturálně bližší přípravek lerkandipinu, taktéž ze skupiny dihydropyridinů (9).

Léčba pacienta začala obecnou terapií při otravě – podáním tekutin a výplachem žaludku. Doba, během které je doporučováno provést výplach žaludku, se liší dle autorů, u běžných tablet je 30 minut až 6 hodin (10). V tomto případě pacient přichází do hodiny od požití léků. Maximálních koncentrací lerkandipinu v plazmě je dle SPC dosaženo za 1,5 až 3 hodiny po podání (5). U zdravých dobrovolníků bylo T_{max} dosaženo již mezi 0,75 až 1,5 hodiny (průměr $1,2 \pm 0,4$ SD). Vstřebaná dávka odpovídala minimálně 44 % podané dávky (6).

Při otravě blokátory vápníkových kanálů může dojít u intoxikované osoby až k šoku na podkladě vazodilatace, který vyžaduje kom-

plexní přístup. Jako léčba první volby se běžně doporučuje euglykemie vysokými dávkami inzulinu, která zlepšuje kontraktilitu myokardu a měla by být zahájena včas při podezření na dysfunkci myokardu. Infuze katecholaminů jsou doplňkem této léčby. Optimalizace sérové koncentrace vápníku může přinést určitý prospěch pro zlepšení funkce myokardu a cévního tonu po otravě CCB (4).

Závěr

Stejně jako u jakékoli jiné otravy také při předávkování blokátory kalciových kanálů je zásadní včasná intervence. Platí to i přesto, že pacient v našem případě po rychlém výplachu žaludku a podpoře vyloučení střevního obsahu, dosáhl již toxických sérových hladin. Navzdory této skutečnosti pacient zůstal hemodynamicky stabilní a mohl být z interní JIP po třech dnech přeložen na psychiatrické oddělení.

LITERATURA

1. Špác J, Vyskočilová M. Blokátory kalciového kanálu po 50 letech. *Klin Farmakol Farm.* 2018;32(1):22-26.
2. Zdroj SÚKL www.sukl.cz/rok-2020.
3. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(4):155-165.
4. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):453-61.
5. SPC přípravku Kapidin; available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC159484.pdf&type=spc&as=kapidin-spc>.
6. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, Leoni B, Targa G, Vinaccia V,

- Tajana A. Clinical Pharmacokinetics of Lercanidipine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1997;29:S1-S15.
7. Nasa P, Singh A, Juneja D, Singh O, Javeri Y. Continuous venovenous hemodiafiltration along with charcoal hemoperfusion for the management of life-threatening lercanidipine and amlodipine overdose. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(6):1255-1258.
8. Hadjipavlou G, Hafeez A, Messer B, Hughes T. Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19(1):8.
9. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med.* 1990;19(6):649-653.

10. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci--sporné pohledy na problematiku [Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views]. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(4):174-175.
11. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24(1):195.
12. Cosbey SH, Carson DJ. A fatal case of amlodipine poisoning. *J Anal Toxicol.* 1997;21(3):221-222.
13. Launiainen T, Ojanperä I. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Test Anal.* 2014;6(4):308-316.

Vzpomínky na prof. RNDr. Jaroslava Květinu, DrSc., Dr.h.c.

Dne 17. července 2022 odešel vzácný člověk, úžasný učitel, skvělý farmaceut a vědec pan profesor Jaroslav Květina, který se velmi zasloužil o československou farmacii, klinickou farmakologii a farmacii. Dokázal zvládnout i neuvěřitelnou lékařskou kariéru a byl příkladem pro mnohé z nás.

Profesor Jaroslav Květina byl osobností, která od druhé poloviny minulého století výrazně ovlivnila lékové obory ve vědě, ve vysokoškolském vzdělávání a ve zdravotnické praxi. Je zakladatelem Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, ustavené v roce 1969.

Již za jeho dvacetiletého působení ve funkci prvního děkana se škola stala významnou uznávanou vědeckou a vzdělávací institucí, připravující farmaceuty nejen pro tradiční lékárenství, ale i jako vysoce erudovaných odborníků pro celou šíři farmaceutických věd – od navrhování chemických struktur potenciálních léčivých látek až po sledování jejich žádoucích a nežádoucích účinků a po studium jejich osudu v organismu.

Vytvořil vlastní mezinárodně uznávanou vědeckou školu, zaměřenou na racionalizaci přenosu výzkumných terapeutických poznatků z před-klinických pokusů do klinické praxe. V roce 1975 získal titulu doktora lékařských věd. Ve stejném roce byl po jmenovacím řízení na Univerzitě Karlově jmenován profesorem.

K jedné z jeho největších zásluh patří vytvoření koncepce klinické farmacie jako nového vědního a praktického oboru, jehož smyslem je specializace částí farmaceutických absolventů jako odborných poradců pro léčivé terapie ve zdravotnickém terénu.

Podarilo se mu vytvořit nejen vzdělávací systém pro klinicky směřované farmaceuty, ale propracoval a realizoval i celostátní servis

účelné farmakoterapie s dominantní úlohou klinicky atestovaných farmaceutů. Stal se tak iniciátorem praktické klinické farmacie v celoevropských konsekvencích.

Na brněnské Farmaceutické fakultě působil od roku 1992 až do roku 2020 jako externí profesor a garant výuky humánní farmakologie a toxikologie a v postgraduálním doktorském studiu byl předsedou oborové rady pro farmakologii a toxikologii.

Od roku 1995 jsou každoročně pořádány při příležitosti jeho narozenin diskusní fóra, která jsou od roku 2010 nazývána „Květinovým dnem mladých farmakologů a toxikologů“.

Kromě spontánních projevů úcty se profesoru Květinovi dostala i řada formálních vysokých ocenění: v minulosti byl zvolen akademikem ČSAV, v roce 2000 byl vyznamenán čestným doktorátem brněnské Veterinární a farmaceutické univerzity, ve stejném roce čestným titulem „emeritní profesor Karlovy Univerzity“, v roce 2005 byl zvolen členem České lékařské akademie. Byl čestným členem řady institucí (např. České lékařské společnosti J. E. Purkyně, České farmakologické společnosti, České farmaceutické společnosti, České lékárenské komory, Slovenské farmaceutické společnosti, Francouzské farmakologické společnosti, Italské lékárnické asociace) a nositelem desítek čestných medailí našich a evropských univerzit a fakult (mimo jiné Univerzity Karlovy, Komenského, v Padově, v Miláně, ve Wroclawi).

Ve svých devadesáti jedna letech působil profesor Květina i nadále jako vysokoškolský pedagog a jako neúnavný badatel ve své experimentální farmakologii. Vychoval celou řadu vědců (farmaceutů a i lékařů), kteří rozvíjejí jeho myšlenky, a zastávají či zastávali významné posty v českém vysokém školství



a v české a zahraniční vědě a šíří tak dál jeho poznatky a jeho principy objektivní a etické vědecké práce.

Na závěr se pokusím o heslovitou charakteristiku osobnosti Jaroslava Květiny: badatelská invenčnost, široké metodické vybavení, nadání pro bezprostřední výzkumné aplikace, uznávané didaktické vlohy, vynikající manažerské schopnosti, slušnost a mezilidská obětavost.

V osobě profesora Květiny ztrácí česká farmaceutická, farmakologická, lékařská a akademická obec vzácnou osobnost, skvělého vědce, učitele a mentora ale hlavně úžasného člověka. Prof. Květina se nesmazatelně zapsal do medicínského života a my všichni, kteří jsme zde zůstali, budeme dále pokračovat v jeho díle. A já mu osobně děkuji za naše přátelství a odborné rady.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

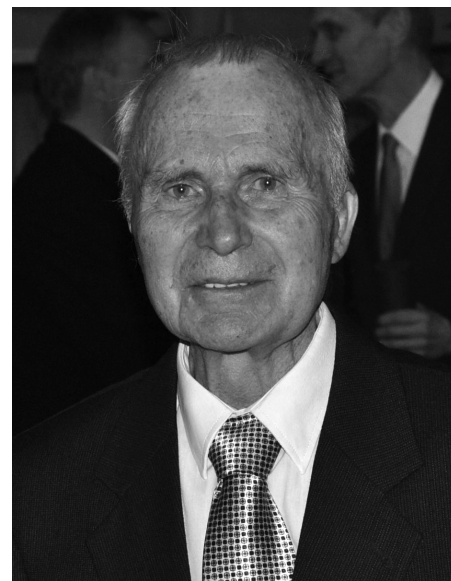
*1. interní kardiologická klinika
LF a Ústav farmakologie a toxikologie FaF,
Masarykova univerzita, Brno*

Je třeba úvodem připomenout, že profesoru Květinovi bylo v květnu devadesát dva let. Narodil se pod Řípem, nicméně, jeho dětství a mládí je spojené s pražskou čtvrtí Spořilovem. Tam se dokonce zúčastnil pražského Květnového povstání při obraně Prahy jako gymnaziální student, v ruce pancéřovou pěst (německý Panzerfaust, protitanková zbraň). Vysokoškolská studia ukončil na Masarykově univerzitě v Brně r. 1953. Pro pořádek je třeba uvést, že začal studovat farmacii na Lékařské fakultě UK v Praze, kde byl až do konce studia pomocnou vědeckou silou v laboratoři prof. Raškové. Umístěnkové řízení tehdejší doby jej odeslalo do Ostravy, snažením zejména prof. Raškové přešel na Lékařskou fakultu UK v Hradci Králové, kde působil od r. 1955 na katedře farmakologie vedené prof. Grossmannem; turbulentní konec šedesátých let strávil na stážích v Institutu Mario Negri v Miláně a na Nihon University v Tokiu. Po návratu patřil mezi iniciátory obnovy výuky farmacie v českých zemích, a to v Hradci Králové. Plány na vytvoření centra farmaceutického výzkumu v Hradci Králové byly promyšlené, a sám Jaroslav Květina byl jejich spoluautorem, když ne hlavním autorem. Vždyť centrum aplikovaného výzkumu mělo být umístěno rovněž v Heyrovského ulici naproti Farmaceutické fakultě, vedené prof. Květinou jako děkanem v letech 1969 až 1989, tedy 20 let, a Ústavu experimentální biofarmacie ČSAV založenému tehdy již akademikem Květinou v r. 1985. V pedagogické a vědecké práci intenzivně pokračoval, jen z poslední doby je třeba zmínit tři ocenění, kterých se prof. Květinovi právem dostalo za mimořádné zásluhy o rozvoj oboru a celoživotní vědeckou práci: prof. Květina byl zvolen členem České lékařské akademie, v roce 2017 obdržel nejvyšší

vyznamenání České lékařské společnosti, Cenu Jana Evangelisty Purkyně, a v roce 2016 rovněž Cenu primátora Hradce Králové dr. Františka Ulricha, kterou odměňuje město své významné spoluobčany.

Myslím, že podstatná část dnešních farmakologů a farmaceutů byla v přímém kontaktu s prof. Květinou řadu let, ať jako s pedagogem, vedoucím pracoviště nebo vedoucím pracovního kolektivu. Kromě FaF UK působil prof. Květina na Ústavu experimentální biofarmacie ČSAV, resp. AV ČR, ve výboru České společnosti pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii. Byl aktivně účasten řady odborných setkání, od „Královéhradeckých round table diskuzí“ na téma farmakologie a toxikologie, jejichž tradici založil, přes sjezdy jako každoroční Farmakologické dny a rovněž tradiční „Česko-slovenské interdisciplinární toxikologické konference“, které přijaly od r. 2005, podle olomouckého návrhu, název TOXCON, i na konferencích v zahraničí, zmíním světový sjezd IUPHAR, Mezinárodní unie základní a klinické farmakologie v Montrealu roku 1994, sjezdy EPHAR (Federace evropských farmakologických společností) či EUROTOX (Evropská asociace toxikologických společností). Je třeba ještě uvést Květinův den, pořádaný na Farmaceutické fakultě MU (a dříve VFU) v Brně, který je příkladem toho, jak si prof. Květina vážil práce mladých kolegů a kolegyň a kde jeho diskuzní příspěvky byly většinou velmi inspirující.

Na závěr povídání o odborné činnosti prof. Květiny bych chtěl zdůraznit tři směry, ve kterých byl prof. Květina jednou z prvních osobností ne-li v mezinárodním měřítku, tak určitě u nás: 1. studium mezidruhového srovnání ve farmakologii experimentální včetně důsledků pro klinické aplikace, 2. studium lékových interakcí a 3. vznik a rozvoj oboru



„Klinická farmacie“. K prvnímu tématu mám osobní vzpomínku: Když jsme jednou – většinou pozdě odpoledne – spolu diskutovali o aplikaci miniprasat jako experimentálního modelu pro studium farmakokinetiky léčiv, napadlo mne podívat se na moje oblíbené cytochromy P450. Výsledkem byla první publikace o těchto enzymech u prasat a srovnání s lidskými protějšky v časopise Drug Metabolism and Disposition, která získala přes 150 citací a odvozená práce pak citací 220 a je citována dodnes.

Je skutečností, že prof. Jaroslav Květina byl osobností s mimořádným intelektem, kterých nemá, resp. neměl, alespoň náš národ, mnoho.

Dovolím si v úplném závěru ještě vzpomínku na naše tradiční setkávání v rodinném kruhu na Jaroslavově chatě u příležitosti pálení čarodějnic. Když jsme se už pak nemohli setkávat osobně, alespoň jsme si telefonovali. Naposledy v květnu tohoto roku.

*prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc.
Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc*

